

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG *RHIZOPORA*  
*APICULATA* TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT  
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN  
GALUR *Sprague dawley***

(Skripsi)

Oleh:

**Deandra Athaayaa Iswari**  
1918011022



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG *RHIZOPORA APICULATA* TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley***

Oleh:

**DEANDRA ATHAAYAA ISWARI  
1918011022**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

Judul Skripsi

: **EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT  
BATANG *RHIZOPORA APICULATA*  
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA  
SAYAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus  
norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley***

Nama Mahasiswa

: **Deandra Athaayaa Iswari**

No. Pokok Mahasiswa

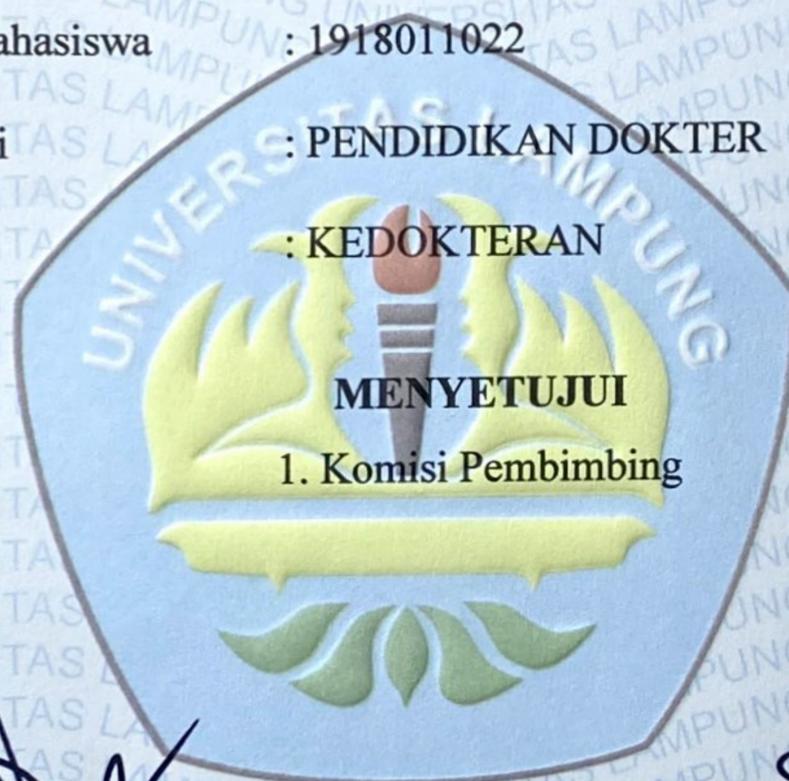
: 1918011022

Program Studi

: PENDIDIKAN DOKTER

Fakultas

: KEDOKTERAN



1. Komisi Pembimbing

**dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, M. Farm.**  
NIP 19841020 200912 2 005

**dr. Rika Lisiswanti, M. Med. Ed.**  
NIP 19801005 200812 2 001

2. Dekan Fakultas Kedokteran

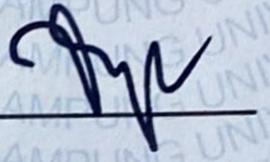
**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R. W., SKM., M. Kes.**  
NIP 19720628 199702 001

**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

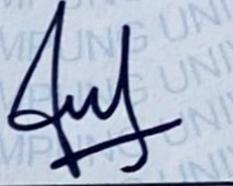
Ketua

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



Sekretaris

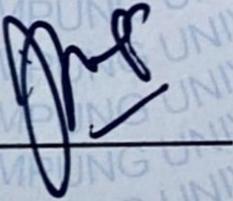
: **dr. Rika Lisiswanti, S. Ked., M. Med. Ed**



Penguji

Bukan Pembimbing

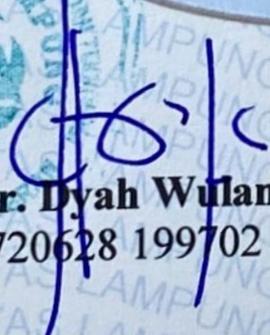
: **Dr. dr. Indri Windarti, S. Ked., Sp. PA.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R. W., SKM., M. Kes.**

NIP 19720628 199702 001



**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 30 Januari 2023**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul “Efek Pemberian Ekstrak Kulit Batang *Rhizopora apiculata* Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley*” adalah hasil karya sendiri dan tidak ada melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hal 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 terhadap saya.

Bandar Lampung, 30 Januari 2023

Pembuat pernyataan



**Deandra Athaayaa Iswari**

## RIWAYAT HIDUP

Penulis merupakan anak perempuan sulung dari 2 bersaudara yang dilahirkan pada hari Selasa, 25 September tahun 2001 di Bandar Lampung. Penulis adalah anak dari Bapak Driya Wiryawan, S.E., M.M. dan Ibu Eva Sophianti, S.E. dan memiliki satu adik laki-laki bernama Evandra Athallah Pramana.

Seluruh tingkat pendidikan penulis, dari Taman Kanak-kanak hingga Sekolah Menengah Atas (SMA), diselesaikan di Kota Bandar Lampung. Penulis menyelesaikan TK di TK Tunas Mekar Indonesia ada tahun 2013, kemudian dilanjutkan dengan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Tunas Mekar Indonesia ada tahun 2016, kemudian SMA juga di SMA Tunas Mekar Indonesia pada tahun 2019.

Pada tahun 2019, penulis diterima untuk melanjutkan pendidikan kuliah di Universitas Lampung dengan Jurusan Kedokteran Program Studi Pendidikan dokter melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjadi mahasiswi penulis pernah menjadi asisten dosen Histologi tahun 2021-2022, aktif di organisasi BEM FK Universitas Lampung serta organisasi CIMSA FK Unila. Semasa penulis aktif di BEM FK Unila, penulis pernah menjadi staf dan staf khusus dinas pendidikan dan profesi. Penulis juga pernah aktif di organisasi CIMSA FK Unila sebagai anggota, *Local Officer on Sexual & Reproductive Health and Rights including HIV & AIDS (LORA)* dan *Peer Education Trainer (PETRA)*.

*Bismillahirrohmanirrohim.*

Dengan memohon izin dan ridho-Nya,  
Karya ini kupersembahkan untuk Papa, Mama,  
Keluarga besar, serta semua pihak yang berperan dalam  
memberikan doa dan dukungan pada ku hingga saat ini.

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا يَحْتَسِبُ

Barang siapa bertakwa kepada Allah maka Dia akan menjadikan jalan keluar  
baginya dan memberinya rezeki dari jalan yang tidak ia sangka-sangka

(Q.S. Ath Thalaq 2-3)

## SANWACANA

Assalammu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah , puji dan syukur penulis ucapkan pada Allah SWT yang telah memberi rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan judul *“Efek Pemberian Ekstrak Kulit Batang Rhizopora apiculata Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus (Rattus norvegicus) Jantan Galur Sprague dawley”*.

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

1. Allah SWT. yang telah memberikan ridho dan karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dan perkuliahan dengan baik;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D. E . A. IPM. Rektor Universitas Lampung;
3. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM, M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S. Ked., M. Farm., selaku Pembimbing 1 yang telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya serta memberikan masukan dan motivasi yang sangat berharga bagi penulis, terimakasih dokter atas waktu dan pelajaran yang sudah diberikan;
5. dr. Rika Lisiswanti, S. Ked., M. Med. Ed., selaku Pembimbing 2 yang telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya serta memberikan masukan dan motivasi yang sangat berharga bagi penulis, terimakasih dokter atas waktu dan pelajaran yang sudah diberikan;

6. Dr. dr. Indri Windarti, S. Ked., Sp. PA., selaku Pembahas yang telah meluangkan waktu untuk membantu, memberi masukan, saran, kritik, dan membimbing dalam penyelesaian skripsi ini;
7. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed., selaku Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberi dukungan, motivasi, saran, kritik, dan masukan selama 7 semester ini;
8. Seluruh dosen, staff, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi;
9. Kepada Papah dan Mamah tercinta, Driya Wiryawan, S. E., M. M. dan Eva Sophianti, S. E., yang sudah menjadi orang tua terbaik untuk Deandra dan Evandra selama ini. Terima kasih karena selalu mengusahakan segala sesuatu sebaik dan sesempurna mungkin untuk keluarga kecil kita. Terima kasih atas segala doa, restu, cinta dan kasih sayang, dukungan, motivasi, pengorbanan, serta semua yang telah diberikan semasa kehidupan penulis hingga penulis menjalankan perkuliahan dan akhirnya menyusun skripsi ini;
10. Kepada Dede tersayang Evandra Athallah Pramana yang telah menyemangati, mendoakan dan mendukung selalu kakak sehingga dapat terus mejalankan perkuliahan dan menyusun skripsi ini;
11. Kepada Eki, Enin, Atung, Almh. Uti, serta keluarga besar yang telah memberikan do'a, dukungan, motivasi, masukan dan kasih sayang kepada penulis selama ini;
12. Teman-teman Lapak Stadion, Nayinayu, Ebes, Rasyid, Semasemi, dan Abang ojak yang selalu menjadi support system, teman bermain dan belajar, pendengar curhat dan keluh kesah penulis yang selalu membantu dan mendukung penulis agar tetap termotivasi;
13. Teman-teman Keluarga Abah. Abah ebes, anak abah adel, abang Rici. Terima kasih telah setia menemani, memberikan cerita, dan mendengarkan penulis sejak maba sampai saat ini;
14. Lovelypoop, Indi, Machmud, dan Rakha juga kak Farhan yang sudah mendengarkan, berbagi pengalaman dan kesan-kesan selama menjadi LO. Serta

Olafyu dan Red Warriors (Nita, Ona, Rafa, Ansel, Debo) yang sudah berbagi suka-duka dan kesibukan selama bertugas di CIMSA FK Unila;

15. Teman-teman sepenelitian, Takhfa, Delisa, Inna, Anggit, Fathur, dan Sulthan Alam, terimakasih atas kerjasama, bantuan, pengalaman, serta suka duka selama menjalankan penelitian;
16. Anggota Calvaria Cemara, Adin Yahya, Yunda Mezza, serta teman-teman DPA 6 yang telah menjadi keluarga pertama di FK Unila;
17. Teman-teman CSL&Tutor 13 (Ebes, Rici, Machmud, Inna, Letifa, Nita, Arifah, Henggar, Ridha) atas ilmu serta momen yang telah dilalui bersama.
18. Sahabatku sedari SD-SMP, Nana dan Angie, yang selalu mendengarkan dan mau berbagi kisah sejak dulu hingga sekarang. Semoga kita dapat menggapai cita-cita dan sukses bersama.
19. Teman-teman seperjuangan LIGAMENTUM-LIGAND, naya, ebes, ateh, saphira, delisa, aya, nita, dian, sista, dan teman-teman lainnya yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah berjuang bersama dari awal, untuk semua suka dan duka serta canda tawa yang telah diberikan. Terima kasih atas segala kenangan semasa preklinik;
20. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu, memberikan pemikiran dan dukungan dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh sebab itu saya ingin meminta maaf atas kekurangan yang ada dan mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Bandar Lampung, 30 Januari 2023

Penulis  
**Deandra Athaayaa Iswari**

## ABSTRACT

### EFFECT OF *RHIZOPORA APICULATA* STEM BARK EXTRACT ON INCISED WOUND HEALING IN MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* STRAIN

By

Deandra Athaayaa Iswari

**Background:** Wound healing is a complex process. Adequate wound management affects the success of wound healing. Long-term use of medical drugs can cause dangerous side effects. The alternative is by using mangrove's bark as herbal plants which contain flavonoids, terpenoids, saponins and tannins.

**Aim:** This research aims to determine the effect of *Rhizopora apiculata* stem bark extract on wound healing in male white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain

**Methods:** This research was a laboratory experimental study using true experimental method with a post-test only control group design. The study was conducted for 14 days with a sample of 30 rats divided into 5 groups, namely the K- group was given distilled water, the K+ group was given oxoferin, and the P1, P2, and P3 groups were given *Rhizopora apiculata* stem bark extract in concentration of 20%, 30%, and 40%. Observation was done on the healing time of the cut and shrinkage of the wound's length. Data were analyzed by One-Way ANOVA test.

**Result:** Statistical results with ANOVA obtained  $p = 0.000$  on healing time and  $p = 0.003$  on shrinkage of wound length, which indicates that there was a significant difference in wound healing. The LSD post hoc test showed a  $p$  value =  $<0.05$  between the K- group and P1, P2, and P3 groups.

**Conclusion:** There was an effect of *Rhizopora apiculata* stem bark extract on incised wound healing in male white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague Dawley* strain with the most significant effect at concentration of 20%.

**Key Words:** incised wound, mangrove stem barks, *rhizopora apiculata*, wound healing

## ABSTRAK

### EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG *RHIZOPORA APICULATA* TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley*

Oleh

Deandra Athaayaa Iswari

**Latar Belakang:** Proses penyembuhan struktur jaringan yang terluka merupakan suatu proses yang kompleks. Penanganan luka yang adekuat berpengaruh pada proses penyembuhan luka. Penggunaan obat-obatan medis dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya. Alternatifnya adalah penggunaan tanaman herbal berupa kulit batang bakau yang mengandung senyawa flavonoid, terpenoid, saponin, dan tanin.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik metode *true experimental* pola *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan selama 14 hari dengan sampel 30 ekor tikus yang terbagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok K- diberikan akuades, kelompok K+ diberikan oxoferin, dan kelompok P1, P2, dan P3 diberikan ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* dengan konsentrasi 20%, 30%, dan 40%. Pengamatan dilakukan pada penyembuhan luka sayat berupa lama penyembuhan dan penyusutan panjang luka. Data dianalisis dengan uji *One-Way ANOVA*.

**Hasil:** Uji ANOVA memberi hasil  $p = 0,000$  pada lama penyembuhan dan  $p = 0,003$  pada penyusutan panjang luka, menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada penyembuhan luka sayat. Uji Post hoc LSD menunjukkan nilai  $p = <0,05$  antara kelompok K- dan kelompok P1, P2, dan P3.

**Simpulan:** Terdapat efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang efeknya paling bermakna pada konsentrasi 20%.

**Kata Kunci:** kulit batang bakau, luka sayat, penyembuhan, *rhizopora apiculata*

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	v
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	vi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1. Tujuan Umum .....	6
1.3.2. Tujuan Khusus .....	6
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1. Manfaat bagi Penulis .....	6
1.4.2. Manfaat bagi Peneliti Lain .....	6
1.4.3. Manfaat bagi Instansi Terkait .....	7
1.4.4. Manfaat bagi Masyarakat .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Kulit .....	8
2.1.1. Definisi Kulit .....	8
2.1.2. Fungsi Kulit .....	9
2.1.3. Anatomi dan Fisiologi Kulit .....	11
2.2. Luka .....	15
2.2.1. Definisi .....	15
2.2.2. Jenis-jenis Luka .....	16
2.2.3. Proses Penyembuhan Luka .....	19
2.2.4. Faktor yang Memengaruhi Proses Penyembuhan Luka ....	24
2.3. <i>Rhizopora apiculata</i> .....	27

2.3.1. Taksonomi <i>Rhizopora apiculata</i> .....	27
2.3.2. Morfologi <i>Rhizopora apiculata</i> .....	27
2.3.3. Kandungan dan Manfaat <i>Rhizopora apiculata</i> .....	28
2.4. Oxoferin.....	32
2.5. Gambaran Umum Hewan Coba.....	33
2.6. Kriteria Penilaian Nagaoka.....	34
2.7. Kerangka Teori.....	35
2.8. Kerangka Konsep .....	35
2.9. Hipotesis .....	36

### **BAB III METODE PENELITIAN**

3.1. Jenis dan Desain Penelitian .....	37
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	37
3.2.1. Waktu Penelitian.....	37
3.2.2. Tempat Penelitian .....	37
3.3. Subjek Penelitian .....	37
3.3.1. Populasi Penelitian.....	37
3.3.1.1. Kriteria Inklusi.....	38
3.3.1.2. Kriteria Eksklusi.....	38
3.3.2. Sampel Penelitian .....	38
3.3.2.1. Besar Sampel .....	38
3.3.2.2. Kelompok Sampel .....	40
3.4. Identifikasi Variabel .....	41
3.4.1. Variabel Bebas.....	41
3.4.2. Variabel Terikat .....	41
3.5. Definisi Operasional.....	41
3.6. Alat dan Bahan .....	42
3.6.1. Alat Penelitian .....	42
3.6.2. Bahan Penelitian .....	43
3.7. Prosedur Penelitian.....	43
3.7.1. Pengadaan Hewan Coba .....	43
3.7.2. Adaptasi Hewan Coba .....	43
3.7.3. Pembuatan Ekstrak Kulit Batang <i>Rhizopora apiculata</i> .....	44

3.7.4. Penentuan Konsentrasi Ekstrak .....	44
3.7.5. Pembuatan Luka Sayat .....	45
3.7.6. Perawatan Luka Sayat.....	46
3.7.7. Terminasi Hewan Coba .....	46
3.8. Alur Penelitian.....	47
3.9. Analisis Data .....	48
3.10. Etika Penelitian.....	49
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1. Hasil.....	51
4.1.1. Hasil <i>Screening</i> Fitokimia .....	51
4.1.2. Hasil Lama Penyembuhan Luka Sayat .....	51
4.1.3. Hasil Panjang Luka Sayat.....	53
4.2. Pembahasan .....	59
4.2.1. Pembahasan Lama Penyembuhan Luka Sayat .....	59
4.2.2. Pembahasan Panjang Luka Sayat .....	61
4.2.3. Pembahasan Konsentrasi Efektif Ekstrak.....	67
4.3. Kelebihan Penelitian.....	69
4.4. Keterbatasan Penelitian .....	69
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1. Kesimpulan.....	71
5.2. Saran .....	71
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>73</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>81</b>

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1. Kriteria Penilaian Nagaoka.....	34
2. Kelompok Percobaan.....	40
3. Definisi Operasional.....	41
4. Hasil Uji Fitokimia.....	51
5. Hasil Penyembuhan Luka Sayat.....	52
6. Hasil Uji Post Hoc Hari Sembuh.....	52
7. Hasil Panjang Luka Sayat.....	54
8. Hasil Uji Post Hoc Rerata Penyusutan Panjang Luka Per Hari.....	55
9. Hasil Uji Post Hoc Rerata Penyusutan Panjang Luka Hari 6.....	57
10. Hasil Uji Post Hoc Rerata Penyusutan Luka Hari 9.....	58

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar	Halaman
1. Anatomi Kulit .....	11
2. Lapisan Histologi Epidermis .....	12
3. Proses Penyembuhan Luka .....	20
4. <i>Rhizopora apiculata</i> .....	28
5. Kulit Batang <i>Rhizopora apiculata</i> .....	30
6. Struktur Flavonoid .....	30
7. Struktur Tanin .....	31
8. Struktur Saponin .....	31
9. Hewan Coba.....	33
10. Kerangka Teori .....	35
11. Kerangka Konsep.....	35
12. Alur Penelitian .....	47
13. Grafik Penyusutan Luka Sayat .....	54

**DAFTAR LAMPIRAN**

- Lampiran 1 Surat Persetujuan Etik
- Lampiran 2 Surat Keterangan Hewan Coba
- Lampiran 3 Surat Izin Penelitian
- Lampiran 4 Surat Izin Penelitian
- Lampiran 5 Surat Izin Peminjaman *Animal House*
- Lampiran 6 Surat Determinasi
- Lampiran 7 *Logbook* Penelitian
- Lampiran 8 Dokumentasi Luka Sayat Per Hari
- Lampiran 9 Hasil Penelitian Lama Penyembuhan Luka
- Lampiran 10 Hasil Penelitian Lama Penyembuhan Luka
- Lampiran 11 Hasil Penelitian Panjang Luka
- Lampiran 12 Hasil Penelitian Rerata Penyusutan Panjang Luka
- Lampiran 13 Hasil Olah Data Lama Penyembuhan Luka
- Lampiran 14 Hasil Olah Data Panjang Luka
- Lampiran 15 Dokumentasi Penelitian

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Salah satu kejadian yang tidak mungkin luput dari kejadian sehari-hari manusia ialah luka, baik luka derajat ringan maupun berat. Luka didefinisikan sebagai terbukanya atau pecahnya integritas kulit yang menyebabkan terganggunya integritas anatomis dan fungsional jaringan hidup (Abeje *et al.*, 2022). Luka dapat diartikan sebagai suatu keadaan hilangnya atau terputusnya kesatuan jaringan kulit yang umumnya mengganggu proses normal selular. Terdapat 6 pembagian luka berdasarkan penyebabnya, yaitu luka lecet, luka sayat, luka robek atau parut, luka tusuk, luka gigitan, dan luka bakar. Luka lecet (*vulnus excoriati*), adalah luka yang diakibatkan oleh gesekan dengan benda keras dengan hanya melibatkan dimensi panjang dan lebar namun mengenai ujung saraf. Luka sayat (*vulnus scissum*) ialah luka yang terjadi karena sayatan benda tajam dengan ukuran umumnya tipis dan kecil. Luka robek atau parut (*vulnus laceratum*) merupakan luka karena benda keras yang merusak kulit sehingga menimbulkan robekan dengan dimensi luka panjang, lebar, dan dalam tanpa mengenai saraf. Luka tusuk (*vulnus punctum*) adalah luka yang kecil dan dalam akibat tusukan benda tajam. Luka gigitan (*vulnus morsum*) ialah luka akibat gigitan gigi. Luka bakar (*vulnus combustion*) merupakan luka dengan sebab suhu tinggi (Oktaviani *et al.*, 2019).

Data dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, prevalensi terjadinya luka atau cedera secara nasional adalah 9,2%, dengan prevalensi tertinggi ditemukan di Sulawesi Tenggara (13,8%) dan terendah di Gorontalo (6,9%). Terdapat peningkatan prevalensi cedera dari 8,2% menjadi 9,2%

dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2013 (Kemenkes RI, 2018). Sementara data prevalensi cedera yang mengakibatkan kegiatan sehari-hari terganggu di Provinsi Lampung dan Kota Bandar Lampung berturut-turut ialah 8,8% dan 4,5%. Masyarakat berusia 15-24 tahun menempati prevalensi paling tinggi (23,33%) yang mengalami luka iris, atau robek, atau tusuk, berdasarkan jenis luka yang dialami, di Provinsi Lampung pada tahun 2018 (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019).

Proses penyembuhan struktur jaringan yang terluka merupakan suatu proses yang kompleks. Penyembuhan luka akut adalah proses yang diatur dengan baik, yang terdiri dari fase yang saling tumpang tindih. Proses ini bergantung pada bermacam-macam interaksi pada tingkat matriks molekuler, seluler, maupun ekstraseluler sehingga berakhir dengan penutupan luka dalam waktu beberapa hari sampai minggu (Masson-Meyers *et al.*, 2020).

Secara umum, proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase berbeda: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. Banyak faktor yang dapat mengganggu proses ini sehingga dapat mengakibatkan penyembuhan luka yang tertunda, meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien dan hasil kosmetik yang buruk (Singh *et al.*, 2017). Faktor-faktor tersebut antara lain faktor lokal, seperti tekanan, lingkungan yang kering, trauma, infeksi, nekrosis; dan faktor sistemik seperti usia, adanya penyakit kronis dan kekurangan gizi (Kanaka-Gantenbein *et al.*, 2016). Oleh sebab itu, perlu penanganan luka yang adekuat agar proses penyembuhan luka dapat berlangsung dengan sempurna.

Selain menggunakan obat-obatan medis yang digunakan hingga jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi tubuh sehingga diperlukan alternatif lain dengan menggunakan pengobatan tanaman herbal, salah satunya adalah tanaman bakau atau mangrove. Hutan mangrove di dunia mencapai luas sekitar 16.530.000 ha yang tersebar di Asia, Afrika dan Amerika. Persebaran hutan mangrove di Indonesia adalah seluas

3.735.250 ha, yaitu hampir mencakup 50% dari luas mangrove di Asia dan hampir 25% dari luas hutan mangrove dunia (Henny *et al.*, 2017). Umumnya mangrove dapat ditemukan di seluruh pesisir kepulauan Indonesia. Tercatat daerah terluas berada di Irian Jaya sekitar 1.350.600 ha (38%), Kalimantan 978.200 ha (28 %) dan Sumatera 673.300 ha (19%) (Noor *et al.*, 2012). Tanaman bakau tumbuh di bawah kondisi habitat yang penuh tekanan, yaitu di daerah bertemunya laut dan air tawar. Bakau mampu beradaptasi secara morfologis dan bertahan pada gradien suhu yang curam serta kondisi salinitas yang ekstrim baik di laut dan darat. Tanaman bakau memiliki senyawa fitokimia yang unik untuk bertahan hidup dalam kondisi ekstrim tersebut (Vittaya *et al.*, 2022).

Tanaman bakau termasuk dalam *Rhizophora* adalah genus terbesar dalam famili *Rhizophoraceae*, terdiri dari tiga spesies utama: *R. mucronata*, *R. stylosa* dan *R. apiculata*, serta dua spesies hibrid lainnya (Shamin-Shazwan *et al.*, 2021). Secara ekologi, *Rhizophora apiculata* memiliki peran yang vital pada ekosistem dan kestabilan lingkungan. *Rhizophora apiculata* bertindak sebagai penyaring dan penangkap bahan pencemar, menjaga keseimbangan pantai dari erosi, intrusi air laut, serta badai, memelihara habitat alam, sekuestrasi karbon, menjadikan tempat yang baik untuk kehidupan berbagai hewan seperti ikan, udang, kerang, burung dan lain-lain (Berawi & Marini, 2018).

Bakau dapat menghasilkan produk baik langsung atau tidak langsung, di antaranya: kayu bakar, bahan bangunan, keperluan rumah tangga, juga obat-obatan (Noor *et al.*, 2012). Tumbuhan ini juga dimanfaatkan sebagai tanaman obat secara tradisional antara lain, sebagai obat asma, diabetes, hepatitis, penyakit kulit, diare, penyakit mata dan penyakit infeksi (Henny *et al.*, 2017). Berbagai penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit kayu *Rhizophora apiculata* berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antitumor, dan antimikroba dalam bentuk ekstrak etanol (Mustofa & Anisya, 2020). Hal ini didasari karena *Rhizophora apiculata* mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, triterpenoid, steroid, saponin, dan tanin (Mustofa & Fahmi, 2021).

Semua bagian *Rhizopora apiculata* mulai dari batang, akar, dan kulit batang dapat digunakan karena mengandung antioksidan alami. Dikutip dari Berawi & Marini (2018), penelitian yang telah dilakukan oleh Abdullah pada tahun 2011 mendapatkan bahwa aktivitas antioksidan tertinggi terdapat pada kulit batang *Rhizopora apiculata*. Flavonoid memiliki sifat antiinflamasi, antibakteri, antialergi, antivirus, antioksidan dan antikanker (Gentari *et al.*, 2016). Kemampuan antiinflamasi flavonoid diperoleh akibat kandungan fraksi yang dapat memperpendek periode peradangan dan tindakan perlawanannya pada infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme. Flavonoid juga dapat merusak membran sel bakteri dengan membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut, hal ini membuat senyawa intraseluler keluar sehingga perbaikan sel tidak dapat terjadi (Sari *et al.*, 2019).

Kandungan saponin dapat mempercepat penyembuhan luka karena bertindak sebagai antiproliferatif sel, antiinflamasi, serta antimikroba dengan menghambat pembentukan eksudat dan peningkatan permeabilitas vaskular (Wulandari *et al.*, 2015). Tanin bermanfaat sebagai astringen dimana astringen akan menyebabkan berkurangnya permeabilitas mukosa dan menguatkan ikatan antar mukosa sehingga menghentikan perdarahan dan mencegah terjadinya infeksi. Tanin dan saponin juga berperan sebagai antimikroba dan antioksidan, meningkatkan kontraksi luka, dan meningkatkan kecepatan epitelisasi (Kurniawaty & Karima, 2021). Alkaloid mendukung proses penyembuhan luka karena memiliki sifat antibakteri dengan merusak susunan peptidoglikan pada dinding sel bakteri (Wicaksono, 2018).

Tanaman herbal yang memiliki aktivitas penyembuhan luka biasanya mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, terpenoid dan steroid. Beberapa penelitian sebelumnya membuktikan bahwa terdapat efek penyembuhan pada luka sayat dengan menggunakan ekstrak

tanaman yang memiliki senyawa aktif serupa dengan *Rhizopora apiculata*. Tanaman tersebut meliputi: daun andong merah (*Cordyline fruticosa*) (Gentari *et al.*, 2016), daun mimba (*Azadirachta Indica A. Juss*) (Mustamu *et al.*, 2016), daun betadine (*Jatropha multifida linn*) (Liana & Utama, 2018), kulit kayu jawa (*Lannea coromandelica*) (Calsum *et al.*, 2018), daun pegagan (*Centella asiatica*) (Amaliya *et al.*, 2013), herba lampasau (*Diplazium esculentum*) (Saputri & Putri, 2017), daun binahong (*Anredera cordifolia*) (Eriadi *et al.*, 2015), daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) (Sari *et al.*, 2019), daun almond india (*Terninalia catappa* L.) (Nugroho *et al.*, 2019), dan daun mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) (Kurniawaty & Karima, 2021).

Tumbuhan *Rhizopora apiculata* memiliki senyawa aktif yang tidak jauh berbeda dengan tumbuhan yang telah disebutkan di atas. Namun, ekstrak *Rhizopora apiculata* belum pernah diteliti pada luka sayat. Oleh sebab itu dilakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, peneliti merumuskan masalah pada penelitian ini yaitu:

- a. Apakah terdapat efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*?
- b. Apakah terdapat efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap panjang luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*?
- c. Berapakah konsentrasi ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* yang efektif dalam menyembuhkan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang mengalami luka sayat?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diamati secara makroskopis.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk:

- a. Mengetahui efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
- b. Mengetahui efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap panjang luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*
- c. Mengetahui konsentrasi efektif ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* dalam penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat bagi Penulis**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan dan pengalaman peneliti dalam melakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap panjang luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

#### **1.4.2. Manfaat bagi Peneliti Lain**

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi dasar dan referensi pada studi lebih lanjut dengan memanfaatkan bagian lain dari tumbuhan

*Rhizopora apiculata*, seperti akar atau buah, maupun tumbuhan lainnya yang dapat menjadi bahan alami dalam memberikan efek penyembuhan pada luka sayat.

#### **1.4.3. Manfaat bagi Instansi Terkait**

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi sebuah perwujudan dalam mendukung visi dan misi dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk menjadi fakultas kedokteran dengan kekhususan pada bidang *agromedicine*, karena pemanfaatan tumbuhan *Rhizopora apiculata* yang dijadikan bahan alami dalam penyembuhan kesehatan. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menambah kepustakaan serta informasi di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

#### **1.4.4. Manfaat bagi Masyarakat**

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu menjadi sumber informasi dan acuan masyarakat dalam upaya penyembuhan luka sayat pada kulit dengan menggunakan ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kulit**

##### **2.1.1. Definisi Kulit**

Kulit merupakan organ tubuh terbesar yang menutupi tubuh manusia yang bertindak sebagai penghalang dan pelindung dari lingkungan sekitarnya, infeksi, cedera, cahaya, dan panas (Lavers, 2017). Sebanyak 15% dari total berat badan orang dewasa terdiri dari kulit dengan ketebalan berkisar dari <0,1 mm pada bagian yang paling tipis (kelopak mata) hingga 1,5 mm pada bagian yang paling tebal (telapak tangan dan telapak kaki) (Lawton, 2019). Pada manusia dengan berat 70 kg, kulit dapat mencapai berat lebih dari 5 kg dan menutupi area permukaan hingga 2 m<sup>2</sup> (Griffiths *et al.*, 2016). Turunan dan organ-organ tambahan pada kulit membentuk sistem integumen. Pada manusia sistem ini termasuk kuku, rambut beberapa jenis kelenjar keringat, dan sebacea (Eroschenko, 2012).

Kulit merupakan organ yang elastis, sensitif, sangat kompleks, dan bervariasi pada keadaan tertentu yang dipengaruhi oleh seks, ras, umur, dan iklim (Safira *et al.*, 2020). Peptida antimikroba yang dihasilkan oleh organ ini juga mampu mencegah infeksi, hormon, neuropeptida, dan sitokin yang memiliki efek biologis tidak hanya secara lokal di kulit tetapi juga secara sistemik di seluruh tubuh (Gilaberte *et al.*, 2016).

### 2.1.2. Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ yang berkontak langsung dengan dunia luar. Oleh sebab itu, kulit memiliki fungsi utama sebagai penghalang masuknya patogen asing, pelindung dari sinar matahari, agen fisik atau kimia berbahaya lainnya, serta sebagai pencegah hilangnya air dan cairan ekstraseluler. Pengaturan suhu tubuh, persepsi sensorik, penyerapan beberapa zat, reaksi imunologi, dan sintesis hormon juga merupakan fungsi lain yang dilakukan oleh kulit (Gilaberte *et al.*, 2016). Berikut adalah beberapa fungsi dari kulit:

a. Proteksi

Kulit bertindak sebagai pelindung tubuh dari trauma mekanik, termal, cedera fisik lainnya, agen berbahaya, kehilangan kelembaban dan protein yang berlebihan, juga efek berbahaya dari radiasi UV (Lawton, 2019). Daerah terdalam kulit, yaitu lapisan lemak subkutan, memberikan perlindungan syok mekanik, melindungi tubuh dari panas dan dingin, serta andil dalam metabolisme dan penyimpanan energi secara umum. Dermis terdiri dari bundel kolagen dan serat elastis yang sangat penting pada kekuatan mekanik kulit. Sementara stratum korneum mempunyai peran paling penting sebagai pelindung kulit (Proksch & Jensen, 2012).

b. Persepsi sensorik

Kulit adalah organ sensorik besar yang mampu mendeteksi lingkungan eksternal. Sebagai pelindung tubuh, kulit memiliki banyak ujung saraf sensorik berkapsul maupun bebas yang merespons terhadap rangsangan suhu (panas atau dingin), sentuh, nyeri, dan tekan (Eroschenko, 2012).

c. Regulasi suhu

Kulit memiliki fungsi dalam memberikan sinyal untuk mengatur termoregulasi tubuh dengan memberikan umpan balik tambahan pada sistem termoregulasi yang dapat mempersingkat waktu respon tubuh dan menstabilkan suhu tubuh dengan lebih baik.

(Romanovsky, 2014). Di lingkungan yang dingin, terdapat respon berupa konservasi panas (vasokonstriksi kulit) dan pembentukan panas (termogenesis menggigil atau tidak menggigil). Sementara di lingkungan yang hangat atau panas, terjadi proses pembuangan panas dengan mekanisme utama yaitu vasodilatasi dan berkeringat (Charkoudian, 2016).

d. Metabolik dan Endokrin

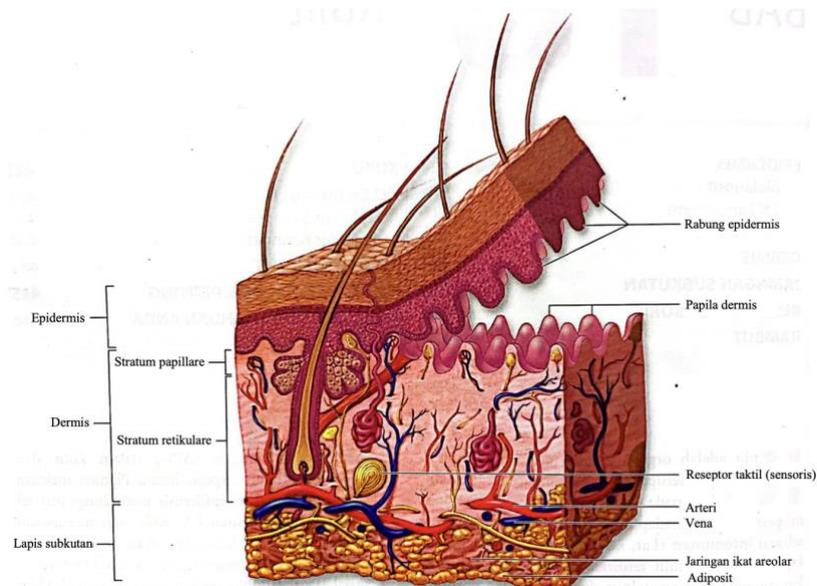
Kulit memiliki partisipasi dalam sistem endokrin. Hormon dan zat mirip hormon yang terlibat pada kulit meliputi: steroid seks, melatonin, katekolamin, *insuline-like growth factor*, *corticotrophin-releasing hormone*, urokortin, paratiroid, dan vitamin D (Datta *et al.*, 2022). Hormon-hormon ini memiliki efek biologis pada kulit melalui mekanisme parakrin, autokrin, intrakrin, dan endokrin. Selain kemampuannya untuk memproduksi hormon, kulit manusia mampu memetabolisme hormon dengan mengaktifkan atau menonaktifkannya (Gilaberte *et al.*, 2016).

e. Imunologi

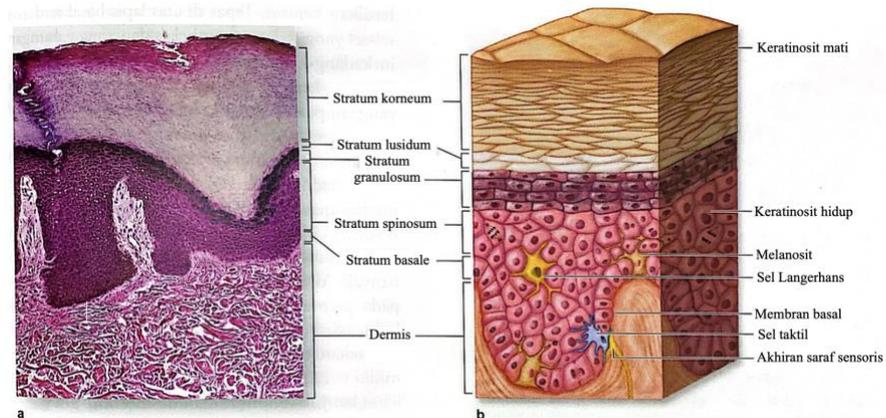
Kulit menyediakan penghalang fisik untuk melindungi tubuh terhadap trauma dan penghalang imunologis untuk melindungi terhadap patogen potensial (Bird *et al.*, 2018). Terdapat beberapa sel imun khusus di kulit termasuk sel Langerhans, sel T regulator, serta sel T *helper* yang menjaga keseimbangan antara proses proinflamasi dan antiinflamasi (Maranduca *et al.*, 2020). Terganggunya homeostasis imun dapat menyebabkan peradangan dan reaksi alergi pada kulit. Fungsi imun kulit merespons secara protektif melalui mekanisme kekebalan bawaan dan didapat terhadap trauma, cedera, atau toksin (Guttman-Yassky *et al.*, 2019). Kulit juga melakukan pemeliharaan toleransi diri, mencegah respons alergi, dan menghambat autoimunitas (Bird *et al.*, 2018).

### 2.1.3. Anatomi dan Fisiologi Kulit

Kulit adalah organ yang tersusun atas 4 jaringan dasar, yaitu: berbagai jenis epitel, jaringan ikat, jaringan otot dan jaringan saraf. Kulit disusun oleh epitel yang bervariasi, terutama epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Terdapat jaringan ikat yang ada pada kulit seperti serat-serat kolagen, elastin dan sel-sel lemak. Sedangkan jaringan otot yang dapat ditemukan adalah otot polos dan otot bercorak pada dermis. Berbagai ujung saraf dan badan akhir saraf berada di kulit dan bertindak sebagai reseptor sensoris (Kalangi, 2014). Dari luar ke dalam, kulit terdiri dari 3 lapisan yaitu, epidermis, dermis, dan hipodermis. Setiap lapisannya memiliki peran fungsional dan merupakan bagian integral dari kulit (Mohamed & Hargest, 2022).



**Gambar 1.** Anatomi Kulit (Mescher, 2017).



**Gambar 2.** Lapisan Histologi Epidermis (Mescher, 2017).

### 1. Epidermis

Lapisan terluar kulit disebut sebagai epidermis yang memiliki ketebalan berkisar dari 0,5 mm (pada kelopak mata) hingga 1,5 mm (pada telapak tangan dan telapak kaki). Jenis epitel yang ditemukan pada lapisan ini adalah epitel skuamosa bertingkat. Pada dasarnya epidermis terdiri atas sistem biner yang terdiri dari keratinosit dan melanosit. (Gilaberte *et al.*, 2016). Pada dasarnya, epidermis berasal dari permukaan ektoderm yang merupakan lapisan terluar sel atau jaringan embrio dalam perkembangan awal (Lavers, 2017).

Setidaknya 80% sel di epidermis terdiri dari keratinosit dalam tahap diferensiasi dan pematangan progresif (Lavers, 2017, Mohamed & Hargest, 2022). Adapun tiga jenis sel epidermal yang tidak terlalu banyak: melanosit penghasil pigmen, sel Langerhans penyaji antigen, dan sel epitelial taktil yang disebut sel merkel (Mescher, 2017). Lapisan ini mengandung sel-sel yang bergerak keluar dan berdiferensiasi secara progresif, membentuk lapisan granular dan stratum korneum. Perkembangan sel dari lapisan basal ke permukaan kulit memakan waktu sekitar 30 hari namun dapat lebih cepat pada penyakit seperti psoriasis (Griffiths *et al.*, 2016).

Dari dalam ke luar, epidermis terdiri atas 4 lapisan (atau 5 lapis pada kulit tebal) yaitu: stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum luteum, dan stratum corneum (Kalangi, 2014, Lawton, 2019). Stratum basale atau yang disebut juga stratum germinativum merupakan lapisan dimana terjadinya proses diferensiasi akhir keratinisasi yang terdiri atas tiga sampai lima lapis sel gepeng (Mescher, 2017). Dibutuhkan sekitar 26-42 hari untuk para sel bergerak dari lapisan basal ke lapisan granular, dan kemudian transit melalui lapisan yang terkornifikasi membutuhkan tambahan 14 hari (Gilaberte *et al.*, 2016).

Lapisan selanjutnya, Stratum spinosum, yaitu lapisan yang terdiri atas sel besar berbentuk poligonal dengan inti lonjong dan memiliki empat hingga enam lapisan yang merupakan hasil mitosis keratinosit (Eroschenko, 2012). Desmosom yang bertindak seperti pelekat antar sel berada di lapisan ini (Kalangi, 2014). Stratum granulosum merupakan lapisan epidermis paling superfisial yang masih memiliki sel-sel hidup. Lapisan ini terdiri dari sel-sel pipih dengan butiran keratohialin, atau disebut juga granula basofilik yang melimpah (Gilaberte *et al.*, 2016). Kombinasi tonofilamen keratin dan protein filagrin granula keratohialin membentuk keratin. Proses ini disebut sebagai keratinisasi (Eroschenko, 2012).

Stratum luteum dikenal juga sebagai lapisan jernih atau lapisan hialin. Ini adalah lapisan bening yang mengandung hialin yang hanya ada di telapak tangan dan telapak kaki (Mohamed & Hargest, 2022). Lapisan ini hanya dapat ditemui di kulit yang tebal (Mescher, 2017). Lapisan terakhir, yaitu Stratum corneum, merupakan lapisan epidermis yang paling superfisial. Terdiri dari 15-20 lapis sel berkeratin gepeng berisi keratin filamentosa berefrigen (Mescher, 2017). Lapisan ini terdiri atas banyak

lapisan sel mati, pipih dan tidak berinti serta sitoplasmanya digantikan oleh keratin (Kalangi, 2014). Pada akhir keratinisasi, sel akan bertanduk lengkap dan disebut sebagai skuama, yang secara berlanjut akan tergesek lepas dari permukaan epidermal (Abdo *et al.*, 2020; Mescher, 2017).

## 2. Dermis

Lapisan yang memperkuat epidermis adalah dermis, lapisan yang memiliki pembuluh darah, saraf, limfatik, dan adneksa kulit. Dermis menyediakan dasar yang dapat menyerap kekuatan mekanik untuk mencegah terjadinya geseran (Abdo *et al.*, 2020). Mesoderm merupakan asal utama dari dermis, yang juga berasal dari perkembangan embrio awal yang mengandung kolagen, serat elastis, pembuluh darah, struktur sensorik dan fibroblas (Lavers, 2017).

Dermis memiliki ketebalan yang bervariasi pada tubuh manusia, yaitu mencapai ketebalan maksimum 4 mm di punggung. Permukaan dermis memiliki tekstur yang tidak teratur dan disertai banyak tonjolan (papila dermis) yang saling selisip dengan juluran (rabung epidermal) epidermis. Hal ini dapat ditemukan pada kulit yang sering ditekan atau tempat pertemuan dermis-epidermis yang diperkuat (Mescher, 2017).

Dermis terbagi menjadi dua lapisan (Mohamed & Hargest, 2022):

- a. Stratum papillare, adalah bagian yang lebih dangkal pada dermis dan jauh lebih tipis. Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat longgar, serat elastis dan beberapa kolagen yang mengandung pembuluh darah dan saraf.
- b. Stratum retikulare, adalah bagian yang lebih dalam dan lebih substansial pada dermis. Lapisan ini berisi kumpulan kolagen tebal dan pembuluh darah yang lebih besar, selain fibroblas,

sel mast, ujung saraf, limfatik dan otot yang masuk ke dalam kulit.

Jaringan ikat dermis mengandung tiga jenis serat yang meliputi serat kolagen, serat elastin, dan serat retikulin (Mohamed & Hargest, 2022). Serat kolagen menyumbang 75% dari total serat yang ada. Serat jenis ini tampak bergelombang dan tersusun dalam berkas dengan fibroblas di antara berkas. Serat elastin, membungkus berkas kolagen dan dapat berjalan paralel atau miring. Serat retikulin, terdiri dari fibril kolagen, memiliki peran dalam memastikan keseimbangan antara dermis dan epidermis.

### 3. Hipodermis

Hipodermis, yang juga dikenal sebagai lapisan subkutan atau fascia superfisial, berfungsi sebagai suplai energi cadangan, melindungi kulit, dan memungkinkan mobilitas dengan meluncur di atas struktur di bawahnya. Hipodermis terutama dibentuk oleh adiposit, yang tersusun menjadi lobulus yang dibatasi oleh jaringan ikat fibrosa (septa) (Gilaberte *et al.*, 2016). Lapisan kulit ini juga berfungsi sebagai bantalan dan penyekat tubuh (Lavers, 2017). Banyaknya pembuluh darah pada lapisan subkutan membantu obat yang disuntikkan untuk mudah masuk tubuh (Mescher, 2017).

## 2.2. Luka

### 2.2.1. Definisi

Luka adalah hasil dari cedera fisik, yang menyebabkan pecahnya atau terbukanya kulit (Rajoo *et al.*, 2021). Luka pada kulit umumnya diartikankan sebagai gangguan pada permukaan epitel akibat sebab fisik atau termal (Avila-Rodríguez *et al.*, 2020). Luka merupakan hilangnya atau rusaknya jaringan tubuh yang disebabkan oleh adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh (Suryadi *et*

*al.*, 2013). Perlindungan kulit dapat dirusak akibat luka karena hilangnya kontinuitas jaringan epitel dengan atau tanpa kerusakan jaringan lain, seperti saraf, otot, maupun tulang (Wintoko *et al.*, 2020).

Gigitan, kecelakaan, benda tajam, tembakan peluru, ledakan, zat kimia, suhu, sengatan listrik, dan logam merupakan beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya luka (Milasari *et al.*, 2019; Suryadi *et al.*, 2013). Sedangkan menurut Purnama *et al.* (2017), penyebab terjadinya luka dapat berupa kontak kulit dengan sumber panas (bahan kimia, api, listrik, air panas, radiasi), hasil tindakan medis, atau perubahan kondisi fisiologis.

### **2.2.2. Jenis-jenis Luka**

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat dan cara terjadinya luka, yaitu luka terbuka, luka tertutup, luka tusuk dan luka bakar. Berdasarkan waktu yang dibutuhkan untuk sembuh, luka juga diklasifikasikan sebagai luka akut atau kronis (Abeje *et al.*, 2022).

Luka dapat diklasifikasikan sebagai akut dan kronis berdasarkan durasi penyembuhannya:

#### **1. Luka akut**

Luka akut bisa diartikan sebagai luka yang diakibatkan oleh faktor lingkungan yang meliputi cedera traumatik. Luka jenis ini dapat sembuh dalam kurun waktu yang cepat dibandingkan luka kronis karena memiliki keseimbangan produksi dan degradasi sel serta matriks ekstraseluler yang stabil sehingga proses penyembuhannya dapat berlangsung secara teratur dan lebih baik. Secara umum, luka akut terbagi menjadi luka traumatik dan luka bedah. Terdapat 6 kategori luka traumatik dan luka bedah yaitu:

- a. Aberasi atau goresan, ialah luka yang disebabkan oleh permukaan kasar yang tergosok dengan kulit sehingga menyebabkan gesekan.

- b. Avulsi atau kontusio, merupakan luka yang disebabkan oleh pukulan yang kuat atau tertariknya maupun putusya salah satu bagian tubuh.
- c. Luka hancur atau sayat, adalah luka yang biasanya terjadi akibat benda berat yang menimpa seseorang dan menyebabkan hancurnya bagian tubuh atau teririsnya struktur tubuh oleh alat yang tajam. Luka jenis ini dapat merusak lapisan epidermis hingga struktur yang lebih dalam seperti dermis maupun hipodermis.
- d. Laserasi, merupakan luka yang dapat terjadi bila terdapat kekuatan yang luar biasa agar mampu merobekkan tubuh, sehingga disebut juga sebagai luka robek. Luka ini dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal.
- e. Luka tembak, digambarkan sebagai luka yang disebabkan ketika benda berkecepatan tinggi seperti peluru mengenai tubuh.
- f. Luka radiasi atau ulkus, adalah luka yang diakibatkan oleh efek akut atau kronis dari radiasi pengion. Cedera luka ini dapat melibatkan kulit dari lapisan epidermis hingga struktur tubuh yang dalam seperti tulang.

## 2. Luka kronis

Luka kronis merupakan luka yang disebabkan oleh gangguan metabolik dan membutuhkan waktu penyembuhan yang lama. Hal ini disebabkan oleh tidak stabilnya produksi dan degradasi sel dan matriks ekstraseluler, misalnya kolagen. Luka kronis dibagi lagi menjadi beberapa kategori: ulkus vaskular, ulkus diabetikum, ulkus dekubitus dan kategori tambahan berupa luka iskemik (Irfan-Maqsood, 2018).

Berdasarkan derajat kontaminasi, luka dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu:

- a. Luka bersih, adalah luka yang tidak mengalami proses inflamasi dan tidak bersentuhan dengan saluran pernapasan, pencernaan, reproduksi, atau saluran kemih yang memungkinkan terjadinya infeksi.
- b. Luka bersih terkontaminasi, ialah luka yang mengalami kontak dengan saluran pernapasan, pencernaan, reproduksi, atau saluran kemih dengan kondisi yang masih dapat dikontrol.
- c. Luka terkontaminasi, merupakan luka segar yang terbuka, luka robek maupun parut baik akibat kecelakaan atau operasi dengan kerusakan yang besar dengan teknik aseptik atau kontaminasi dari saluran cerna.
- d. Luka kotor atau infeksi, adalah luka dengan mikroorganisme patogen yang terjadi akibat pembedahan yang terkontaminasi. Bila kontaminasi mikroorganisme meluas, maka kemungkinan akan memperparah kejadian infeksi (Oktaviani *et al.*, 2019).

Menurut kedalamannya, luka diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Luka superfisial  
Luka hanya pada lapisan epidermis. Contoh luka ini adalah luka terbakar sinar matahari, ulkus dekubitus stadium I, ulkus diabetikum stadium 0, luka yang sembuh dengan peradangan.
2. Hilangnya kulit ketebalan parsial  
Merupakan luka yang meluas pada lapisan epidermis namun tidak mencapai dermis. Kulit yang robek, abrasi, lecet (*blisters*), dermatitis perineal akibat inkontinensi kulit, luka yang sembuh dengan re-epitelisasi merupakan contoh dari luka jenis ini.
3. Hilangnya kulit ketebalan penuh  
Adalah luka yang meluas pada lapisan epidermis, dermis lemak subkutan, dan struktur yang lebih dalam. Contoh luka ini adalah

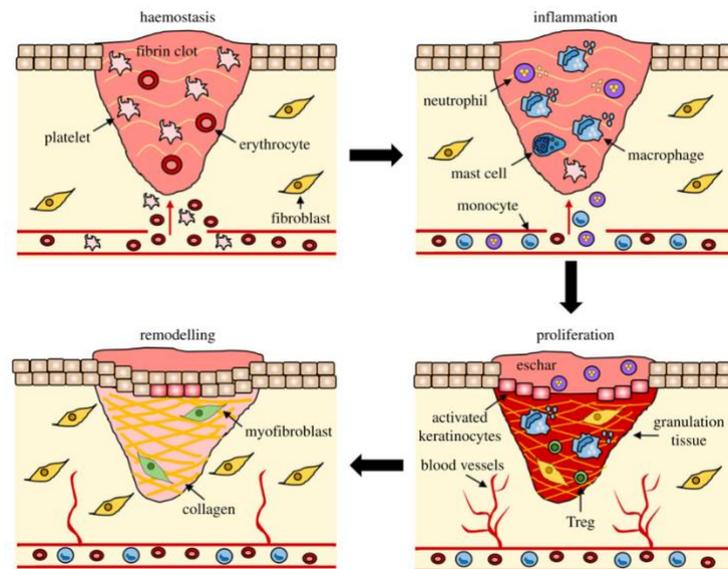
situs donor, luka bedah, luka yang sembuh dengan pembentukan dan kontraksi jaringan granulasi.

#### 4. Luka jaringan subkutan

Merupakan klasifikasi tambahan untuk luka dengan ketebalan penuh yang meluas kedalam atau lebih dari jaringan subkutan. Contoh dari luka ini adalah luka bedah, luka iskemi, luka yang sembuh dengan pembentukan dan kontraksi jaringan granulasi (Sussman & Bates-Jensen, 2019).

### 2.2.3. Proses Penyembuhan Luka

Mekanisme penyembuhan luka adalah bentuk kompensasi fisiologis tubuh dalam menjaga homeostasis dalam mengembalikan komponen jaringan tubuh yang rusak atau bahkan hilang. Proses ini merupakan peristiwa yang kompleks dimana tiap tahapnya terjadi dalam waktu yang urut, saling berkesinambungan dan tumpang tindih serta melibatkan respon seluler dan biokimia yang beragam (Primadina *et al.*, 2019). Seperti yang terlihat pada gambar 3, penyembuhan luka pada kulit umumnya dapat dibagi menjadi empat fase: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* atau maturasi (Wilkinson & Hardman, 2020; Zeng *et al.*, 2018). Disregulasi atau keterlambatan dari fase-fase tersebut mampu menyebabkan penyembuhan luka yang berkepanjangan atau menghasilkan jaringan parut.



**Gambar 3.** Proses Penyembuhan Luka (Wilkinson & Hardman, 2020).

### 1. Hemostasis

Respons pertama tubuh dalam menangani adanya perdarahan adalah hemostasis. Ketika terdapat jaringan yang terluka, akan terjadi putusnya pembuluh darah yang mengakibatkan perdarahan sehingga tubuh mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik agar tubuh mengagregasi platelet dan membentuk *clot*, terjadi vasokonstriksi, dan pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) (Primadina *et al.*, 2019). Pada peristiwa ini akan terbentuk matriks provisional yang akan menjadi dasar migrasi sel radang pada fase inflamasi (Landén *et al.*, 2016).

Disaat yang bersamaan, vasokonstriksi menimbulkan hipoksia, peningkatan glikolisis, dan penurunan pH sehingga tubuh mengimbangi dengan vasodilatasi. Selanjutnya, degranulasi leukosit dan trombosit yang telah bermigrasi ke daerah luka akan mengeluarkan sitokin-sitokin dan mediator inflamasi seperti interleukin-4 (IL-4) dan *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ )

untuk memulai fase inflamasi (Primadina *et al.*, 2019; Zeng *et al.*, 2018).

## 2. Inflamasi

Rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (hangat), dan dolor (nyeri) adalah ciri khas dari tahap inflamasi (Suryadi *et al.*, 2013). Tahap ini berlangsung akibat adanya mediasi sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan efek terhadap reseptor (Purnama *et al.*, 2017). Tahap inflamasi terjadi sesaat setelah terjadinya luka hingga hari kelima dan melibatkan sel imun yang menetap seperti sel mast, sel Langerhans, sel T dan makrofag.

Sel yang pertama kali mencapai situs luka adalah neutrofil, limfosit, dan makrofag. Neutrofil sebagai mediator inflamasi utama umumnya dapat dideteksi dalam 24-26 jam setelah terjadinya luka, berfungsi menghilangkan jaringan nekrotik maupun debris serta membunuh patogen melalui fagositosis, *reactive oxygen species* (ROS), peptida antimikrobia, dan enzim proteolitik (Wilkinson & Hardman, 2020). Neutrofil juga menghasilkan sitokin pro inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) dan protease guna mencegah infeksi dan mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa sebelum difagositosis oleh makrofag. Sedangkan makrofag memiliki peran dalam fagositosis, melawan infeksi pada awal terjadinya luka serta memicu fase proliferasi, dan mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13 (Landén *et al.*, 2016; Primadina *et al.*, 2019).

## 3. Proliferasi

Fase ini juga disebut dengan fase fibroplasia atau fase granulasi dengan komponen jaringan berupa fibroblas, pembuluh darah baru, sel inflamasi, asam hialuronat, dan fibronektin yang dapat berlangsung hingga tiga minggu (Wintoko *et al.*, 2020). Fase

proliferasi dapat berlangsung dari hari ke 6 hingga ke 21, ditandai dengan aktivasi ekstensif keratinosit, fibroblas, makrofag, dan sel endotel untuk mengatur penutupan luka, deposisi matriks, dan angiogenesis sehingga luka berwarna merah segar dan mengkilat (Trinh *et al.*, 2022; Wilkinson & Hardman, 2020; Zeng *et al.*, 2018). Matriks ekstraseluler, yaitu komponen utama pembentukan parut, yang diproduksi oleh fibroblas akan menyebabkan terjadinya pergerakan keratinosit untuk mengisi luka (Wintoko *et al.*, 2020).

Menurut Primadina *et al.*, (2019), terdapat tiga proses utama dalam fase proliferasi, yaitu:

a. Neoangiogenesis

Neoangiogenesis atau angiogenesis diartikan sebagai terbentuknya pembuluh darah baru penting bagi penyembuhan luka karena berperan dalam menjaga keberlangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena. Neoangiogenesis atau juga disebut neovaskularisasi terjadi baik dalam kondisi tubuh yang normal maupun patologi. Pada proses ini, tampak warna kemerahan (eritem) akibat pertumbuhan banyak kapiler baru yang selama prosesnya sel endotel menghasilkan sitokin. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, *angiopoetin*, *Fibroblast Growth Factor (FGF)*, dan  $TGF-\beta$  adalah beberapa faktor pertumbuhan yang terlibat selama angiogenesis.

b. Fibroblas

Matriks ekstraseluler yang dihasilkan fibroblas sangat berperan dalam fase ini karena membentuk dasar bagi migrasi keratinosit untuk mengisi kavitas luka guna menutup luka dan menyambung jaringan. Oleh sebab itu, komponen yang paling terlihat pada skar kulit adalah matriks ekstraseluler. Seiring waktu, matriks ekstraseluler akan

disubstitusi dengan kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas.

c. Re-epitelisasi

Untuk mencapai tertutupnya luka, sel basal epitel akan bergerak keatas menuju daerah luka sementara keratinosit memipih dan memanjang. Keratinosit dan kolagen tipe I akan saling berikatan, bermigrasi, dan berdiferensiasi menjadi sel epitel menuju permukaan luka terutama bagian atas matriks provisional yang berada di tengah luka. Kegiatan migrasi akan terhenti jika antar sel epitel ini sudah bertemu dan memulai pembentukan membran basalis yang baru.

4. Maturasi atau *remodelling*

Fase maturasi yang merupakan fase akhir dari penyembuhan luka berlangsung setelah fase proliferasi selama 3 minggu hingga 2 tahun dan berfokus pada terbentuknya jaringan skar (jaringan parut bekas luka) yang kekuatan tarikannya meningkat dari 15%-20% hingga 80% dibandingkan sebelum adanya luka (Zeng *et al.*, 2018). Kolagen tipe I yang menyimpan proteoglikan memiliki kekuatan tarik lebih tinggi tetapi membutuhkan waktu lebih lama untuk disimpan lambat laun akan menggantikan kolagen tipe III (Sussman & Bates-Jensen, 2019). Selama fase ini jumlah pembuluh darah dan aliran darah yang baru terbentuk menurun, lingkungan avaskular dan aseluler yang matang terbentuk. Sedangkan beberapa komponen kulit seperti folikel rambut dan kelenjar keringat, tidak dapat dipulihkan pada cedera serius (Landén *et al.*, 2016).

Pada luka yang sehat, kolagenase mengatur keseimbangan antara sintesis dan lisis kolagen. Keseimbangan antara sintesis kolagen

dan lisis kolagen sangat teratur dan stabil, dengan tujuan agar satu proses tidak melebihi yang lain. Semakin teratur proses ini akan menghasilkan hasil fungsional yang lebih baik dari serat yang lebih elastis, halus, dan lebih kuat untuk jaringan parut yang diperbaiki. Normotrofik atau penyembuhan luka normal menghasilkan bekas luka yang terlihat tidak timbul pada permukaan jaringan di sekitarnya. Fase ini memakan waktu dari 3 minggu sampai 2 tahun pasca cedera, sesuai dengan kondisi luka (Sussman & Bates-Jensen, 2019).

#### **2.2.4. Faktor yang Memengaruhi Proses Penyembuhan Luka**

Terdapat beberapa faktor yang mampu mempercepat maupun memperlambat proses penyembuhan luka. Dikutip dari Visha & Karunagaran (2019) dan Singh *et al.*, (2017) didapati faktor-faktor yang memengaruhi proses penyembuhan luka:

1. Oksigenasi

Oksigen mencegah luka dari penyakit, menggerakkan proses angiogenesis, meningkatkan pemisahan, pergerakan, dan reepitelisasi keratinosit, meningkatkan multiplikasi fibroblas dan penggabungan kolagen, serta meningkatkan kompresi luka. Hipoksia singkat setelah cedera memicu pemulihan luka, namun hipoksia yang berkepanjangan menunda penyembuhan luka. Hipoksia mampu memicu produksi sitokin dan masalah pertumbuhan dari makrofag, keratinosit, dan fibroblas. Hipoksia dan hiperoksia yang cukup mendukung produksi ROS, tetapi tingkat ROS terlalu banyak hingga melampaui efek menguntungkan dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

2. Infeksi

Setelah kulit terluka, mikroorganisme yang biasanya berada di permukaan kulit dapat sampai ke jaringan dasar. Keadaan penyakit dan status replikasi mikroorganisme menentukan

apakah luka diklasifikasikan sebagai luka yang terkontaminasi atau tidak dengan derajatnya masing-masing.

### 3. Inflamasi

Inflamasi merupakan bagian penting dan normal pada proses penyembuhan luka dalam menghilangkan mikroorganisme yang menyebabkan keadaan patologis. Namun, bila proses ini tidak berjalan dengan lancar dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka dan berisiko menimbulkan infeksi. Setiap bakteri dan endotoksin dapat menyebabkan peningkatan berkepanjangan sitokin inflamasi seperti IL-1 dan TNF sehingga proses inflamasi akan berlangsung lebih lama. Jika hal ini terus berlanjut, luka berisiko menjadi luka kronis dan gagal sembuh.

### 4. Usia

Pasien lanjut usia memiliki lapisan epidermis yang lebih tipis dan memiliki respon inflamasi, migrasi dan proliferasi yang lebih lambat. Keterlambatan juga ditemukan pada reepitelisasi, sintesis kolagen, dan angiogenesis pada tikus tua dibandingkan dengan tikus muda. Usia juga mempengaruhi kadar hormon, seperti estrogen, androgen, dan prekursor steroid, yang memiliki keterkaitan dengan proses penyembuhan luka.

### 5. Nutrisi

Telah lama diketahui bahwa status gizi mampu mempengaruhi proses penyembuhan luka. Malnutrisi dapat mememanjangkan fase inflamasi, menghambat aktivitas fibroblas, serta mengurangi angiogenesis, dan deposisi kolagen. Terdapat berbagai nutrisi yang esensial dalam proses penyembuhan luka, antara lain vitamin A (terlibat dalam pertumbuhan epidermis), karbohidrat (untuk sintesis kolagen) dan asam lemak omega-3 (memodulasi jalur asam arakidonat).

### 6. Stres

Stres memiliki dampak luar biasa pada kebugaran dan perilaku sosial manusia. Banyak penyakit termasuk gangguan

kardiovaskular, kanker, penyembuhan luka yang terhambat, dan diabetes berhubungan dengan stres. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa stres menyebabkan gangguan keseimbangan neuroendokrin-sistem imun tubuh.

#### 7. Merokok

Merokok mengganggu penyembuhan luka dengan efeknya pada kemotaksis, fungsi migrasi, dan mekanisme bakterisida oksidatif pada fase inflamasi. Selain itu, merokok juga mengurangi migrasi dan proliferasi fibroblas, mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh, dan menurunkan sintesis serta deposisi kolagen.

#### 8. Penyakit kronis

Setiap penyakit kronis yang mempengaruhi sistem kardio-respirasi dapat mempengaruhi suplai oksigen dan nutrisi lain yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Pasien dengan diabetes mengalami gangguan penyembuhan luka yang signifikan karena mereka relatif mengalami gangguan kekebalan tubuh, kadar glukosa darah yang lebih tinggi mempengaruhi fungsi leukosit, ekspresi dan fungsi MMP yang berubah, serta kerusakan mikrovaskular yang berkepanjangan.

#### 9. Obat

Banyak obat-obatan yang mengganggu pembentukan bekuan trombosit, respon anti inflamasi, dan proliferasi memiliki efek pada penyembuhan luka.

#### 10. Teknik bedah

Teknik bedah sangat vital dalam mengoptimalkan penyembuhan luka. Penanganan jaringan, teknik aseptik, menghindari tegangan pada luka dan pemilihan jahitan berkontribusi dalam meminimalisir komplikasi luka.

#### 11. Manajemen luka

Lingkungan luka yang sehat merupakan prasyarat keberhasilan penyembuhan luka. Ada lebih dari 250 jenis pembalut luka yang berfungsi untuk melindungi luka, membuatnya tetap lembab dan

menyerap eksudat yang berlebihan untuk membantu proses penyembuhan.

### 2.3. *Rhizophora apiculata*

#### 2.3.1. Taksonomi *Rhizophora apiculata*

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisio	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisio	: <i>Angiospermae</i>
Class	: <i>Dicotyledonae</i>
Subclass	: <i>Dialypetalae</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Famili	: <i>Rhizophoraceae</i>
Genus	: <i>Rhizophora</i>
Spesies	: <i>Rhizophora apiculata</i> (Yulia & Leilani, 2019).

#### 2.3.2. Morfologi *Rhizophora apiculata*

*Rhizophora apiculata* merupakan salah satu spesies dari famili *Rhizophoriceae* atau tumbuhan bakau yang dominan ditemukan di daerah pesisir pantai. Spesies ini dapat tumbuh pada tanah dengan lumpur yang halus maupun agak keras, berpasir, dengan perairan yang dangkal dan tergenang ketika pasang harian sedang dalam keadaan normal. Tanaman tropis ini memiliki sifat toleran terhadap garam atau *halophytic* (Hadi & Suhadi, 2016; Yulia & Leilani, 2019).



**Gambar 4.** *Rhizophora apiculata*.

Secara morfologi, *Rhizophora apiculata* dapat tumbuh mencapai ketinggian 30 m dan batang dengan diameter 50 cm. Akar *Rhizophora apiculata* mampu tumbuh hingga ketinggian 5 m dan terkadang terdapat akar napas atau akar udara yang keluar dari cabang tumbuhan ini. Pohon ini memiliki kulit kayu dengan warna abu-abu tua dan dapat berubah sering waktu (Noor *et al.*, 2012). *Rhizophora apiculata* memiliki ukuran diameter ranting 0,3-0,9 cm dengan daun yang berbentuk menjorong dan ujung meruncing. Daun spesies ini memiliki panjang 8,5 cm dan lebar 3,3-5 cm dengan permukaan atas yang halus, sementara permukaan bawahnya kasar. Tanaman ini memiliki 4 kelopak bunga dengan warnanya yang hijau kekuningan (Irawan *et al.*, 2013).

### **2.3.3. Kandungan dan Manfaat *Rhizophora apiculata***

*Rhizophora apiculata* sudah cukup dikenal masyarakat meskipun belum secara luas diketahui dan dipergunakan dalam kegiatan sehari-hari. Terdapat banyak manfaat yang mampu didapat dari tumbuhan ini. Pada umumnya masyarakat menggunakan tumbuhan ini sebagai pengobatan tradisional dan herbal dalam memulihkan diare, mual, muntah, dan hipoglikemik (Berawi & Marini, 2018). Adapun masyarakat yang memanfaatkan *Rhizophora apiculata* karena memiliki kandungan aktif yang mampu bertindak sebagai antiviral, anti-cancer, antiinflamasi, antialergi dan antioksidan (Caesario *et al.*, 2019; Vittaya *et al.*, 2022).

Selain manfaatnya yang seringkali dilihat dari segi ekologi, salah satu tumbuhan mangrove ini juga dapat berperan sebagai tumbuhan obat yang mampu menyembuhkan berbagai penyakit (Yulia & Leilani, 2019). Masyarakat kawasan Kabupaten Kubu Raya menggunakan *Rhizophora apiculata* sebagai obat bengkak, diare dan mual muntah. Bagian-bagian tumbuhan ini (akar, daun, batang) mampu diolah menjadi obat herbal dengan cara dikunyah atau dibakar, dihaluskan,

dan kemudian dioleskan di bagian yang terasa sakit dan akan diobati (Henny *et al.*, 2017).

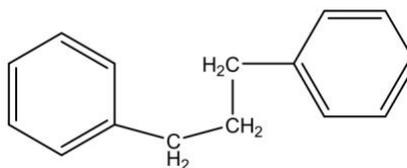
Pemanfaatan *Rhizophora apiculata* sebagai tanaman obat didasarkan pada kandungan senyawa aktif, berupa flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, steroid, fenolik, dan alkaloid, yang ditemukan pada uji fitokimia khususnya pada bagian kulit batang (Mustofa & Fahmi, 2021; Vittaya *et al.*, 2022). Senyawa-senyawa inilah yang menjadikan tumbuhan ini memiliki kemampuan utama berupa antioksidan dan antiinflamasi.



**Gambar 5.** Kulit Batang *Rhizophora apiculata*.

a. Flavonoid

Flavonoid memiliki kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon yang memiliki dua cincin benzena (C6) yang terikat oleh rantai propana (C3). Struktur flavonoid mampu menyumbangkan atom hidrogen pada radikal bebas dalam menstabilkan elemen radikal bebas dalam tubuh sehingga dianggap sebagai antioksidan eksogen (Caesario *et al.*, 2019).

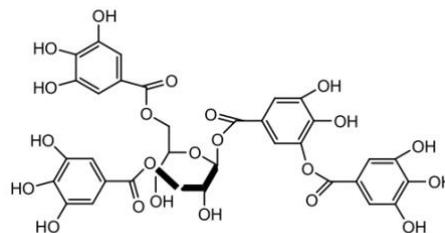


**Gambar 6.** Struktur Flavonoid (Noer *et al.*, 2018).

Mekanisme aktivitas flavonoid dalam mendukung penyembuhan luka dilakukan melalui berbagai cara. Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik. Senyawa ini diyakini memiliki sifat antiinflamasi dan antibakteri karena mekanisme kerjanya mampu mengganggu integritas membran sel bakteri akibat senyawa kompleks protein ekstraseluler yang diproduksinya (Gentari *et al.*, 2016). Sifat antioksidan flavonoid mampu menurunkan jumlah lipid peroksidase, meningkatkan proses reepitelisasi dan meningkatkan laju epitelisasi tubuh dan kontraksi luka karena mengandung astrigen dan bersifat antimikroba (Wicaksono, 2018).

b. Tanin

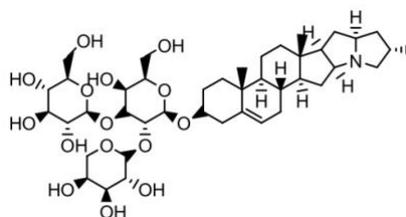
Struktur tanin terdiri atas cincin benzena (C6) yang berikatan dengan gugus hidroksil (-OH). Tanin dapat berperan sebagai antioksidan biologis karena memiliki fungsi sebagai pengendap protein dan penghelat logam (Noer *et al.*, 2018). Tanin merupakan senyawa utama dari tumbuhan *Rhizopora apiculata* mampu mencegah efek stress oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas (Berawi & Marini, 2018). Tanin memiliki peran dalam antioksidan dan pembersih radikal bebas melalui mekanisme yang sama dengan flavonoid, namun dalam jumlah yang lebih banyak (Caesario *et al.*, 2019; Mustofa & Anisya, 2020).



**Gambar 7.** Struktur Tanin (Noer *et al.*, 2018).

c. Saponin

Saponin memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan mencegah pembentukan eksudat dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Senyawa ini dapat mengganggu stabilitas membran sel bakteri yang menyebabkan sel lisis, menjadikan saponin bertindak sebagai antimikroba. Saponin juga berguna sebagai bahan pembersih dan antiseptik karena sifatnya yang menyerupai sabun mampu membentuk busa permanen dengan toksisitas antifungi yang tinggi efektif dalam membunuh mikroorganisme dan mencegah pertumbuhannya. (Gentari *et al.*, 2016).



**Gambar 8.** Struktur Saponin (Noer *et al.*, 2018).

d. Alkaloid dan Triterpenoid

Alkaloid berasal dari metabolit primer asam amino melalui jalur biosintesis. Menurut jenis struktur kimianya, alkaloid terbagi menjadi indole, karbazol, karbolin, kuinolin, isokuinolin, pirol, piperidin, dan purin. Kebanyakan alkaloid dapat menghambat pelepasan sitokin inflamasi pada konsentrasi mikromolar. Selain itu, alkaloid juga dapat bekerja pada leukosit, neutrofil, dan sel endotel untuk memblokir peradangan pada tingkat sel (Bai *et al.*, 2021).

Triterpenoid merupakan kelompok terpenoid yang paling besar tersebar luas pada tumbuhan dan sedikit pada hewan. Triterpenoid terdiri atas kerangka karbon dari 6 satuan isoprena dengan rumus molekul  $C_{30}H_{48}$ . Triterpenoid memiliki efek anti-inflamasi baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Selain itu, triterpenoid memiliki aktivitas antioksidan dengan menangkap radikal bebas. triterpenoid alami seperti 1 menghambat aktivitas enzim NADPH oksidase (NOX) dan melawan stres oksidatif dan peradangan (Nguyen *et al.*, 2022).

#### 2.4. Oxoferin

Oxoferin dalam bentuk larutan topikal merupakan obat yang mengandung tetrachlorodecaoxide (TCDO –  $(Cl_4O_{10}H_2O)^-$ ) dan memiliki perbedaan sebagai satu-satunya produk yang mengandung oksigen dalam bentuk larutan dan stabil (Rashid *et al.*, 2014). Aktivitas farmakologis TCDO berasal dari kemampuannya untuk menurunkan regulasi aktivasi imunologis yang tidak sesuai. Studi nonklinis dan klinis telah memberikan bukti bahwa TCDO secara kualitatif dan kuantitatif mampu memodulasi respons imun dengan memengaruhi proliferasi dan fungsi sel (Ching *et al.*, 2014).

Manfaat yang membuat oxoferin menonjol adalah kemampuannya membunuh semua patogen, meskipun tidak mengandung antibiotik apa pun. oxoferin bertindak dengan merangsang sistem kekebalan tubuh, dan itulah sebabnya dikenal sebagai immunomodulator. Ketika dioleskan secara topikal oxoferin diserap dengan cepat baik oleh permukaan maupun daerah sekitar perbatasan luka. oxoferin bergabung dengan bagian hem dari hemoglobin, mioglobin, dan peroksidase, yang kemudian membentuk kompleks TCDO-hemo. Kompleks ini pada akhirnya akan mengaktifkan makrofag dan mempercepat proses fagositosis dan dengan demikian mempercepat penyembuhan luka dengan jaringan parut yang minimal (Rashid *et al.*, 2014).

Aktivitas farmakologis TCDO ini memungkinkan oxoferin dalam mengobati penyakit yang melibatkan gangguan aktivasi makrofag, antara lain: infeksi virus kronis, penyakit autoimun, reaksi hipersensitivitas alergi, infeksi bakteri dan jamur terkait defisiensi imun, luka kronis, dan berbagai kanker yang merupakan hasil dari peradangan kronis (misalnya, limfoma, kanker pankreas) (Rashid *et al.*, 2014).

## 2.5. Gambaran Umum Hewan Coba

Hewan coba atau hewan laboratorium seringkali digunakan guna mempermudah para peneliti dalam mempelajari dan mengembangkan penelitian. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) umumnya digunakan dalam penelitian biomedik. Galur yang biasanya digunakan dalam penelitian di antaranya adalah *Sprague-Dawley*, *Wistar*, *Biobreeding*, *Long-Evans*, *Zucker*, *Hairless*, *Royal College of Surgeons* dan *Shaking Rat Kawasaki*. Perkembangbiakan yang cepat, sifatnya yang tenang, serta penanganannya yang relatif mudah menjadi pertimbangan mengapa tikus galur *Sprague dawley* menjadi pilihan. Tikus ini mampu mencapai usia hingga 3,5 tahun, dengan berat badan tikus dewasa dalam rentang 450-520 gram pada jantan dan 250-300 gram pada betina (Rosidah *et al.*, 2020).



**Gambar 9.** Hewan Coba.

Berikut merupakan klasifikasi biologi tikus putih yang digunakan pada penelitian ini:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodenta</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Subfamili	: <i>Murinae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur	: <i>Sprague dawley</i> (Komang <i>et al.</i> , 2014)

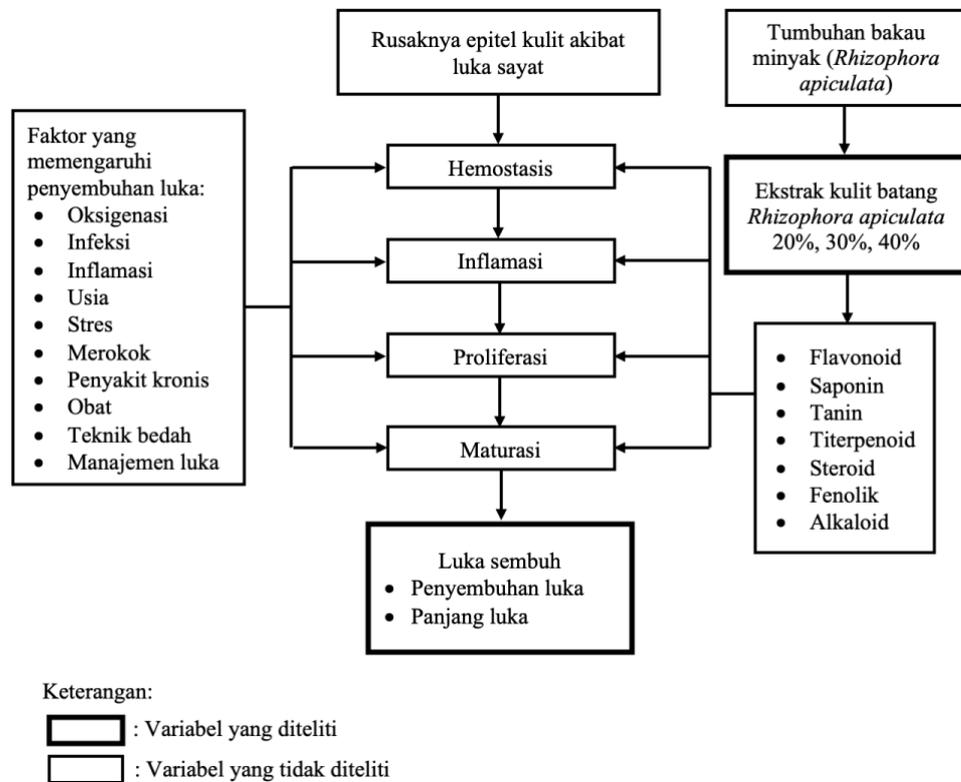
## 2.6. Kriteria Penilaian Nagaoka

Penelitian ini akan mengamati luka sayat yang dinilai secara makroskopis menggunakan modifikasi kriteria penilaian Nagaoka yang terdiri atas 3 komponen, yaitu: waktu penyembuhan luka, infeksi lokal, dan reaksi alergi. (Nagaoka *et al.*, 2000).

**Tabel 1.** Modifikasi Kriteria Penilaian Nagaoka.

<b>Parameter Dan Deskripsi</b>	<b>Skor</b>
Waktu penyembuhan luka	
- Di bawah 7 hari	3
- Antara 7-14 hari	2
- Di atas 14 hari	1
Infeksi lokal	
- Tidak ada infeksi	3
- Infeksi lokal dengan pus	2
- Infeksi lokal tanpa pus	1
Reaksi alergi	
- Tidak ada reaksi alergi	3
- Reaksi alergi lokal berupa warna bintik merah sekitar luka	1

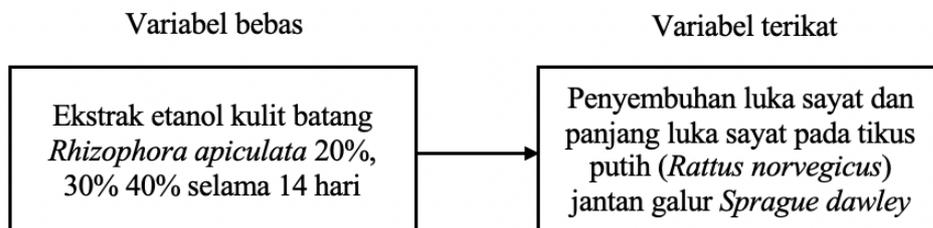
### 2.7. Kerangka Teori



**Gambar 10.** Kerangka Teori

(Mustofa & Fahmi, 2021; Singh *et al.*, 2017; Visha & Karunagaran, 2019; Vittaya *et al.*, 2022; Wilkinson & Hardman, 2020).

### 2.8. Kerangka Konsep



**Gambar 11.** Kerangka Konsep.

## 2.9. 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.

1.  $H_0$  : Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap penyembuhan luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.  
 $H_a$  : Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap penyembuhan luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
2.  $H_0$  : Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap panjang luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.  
 $H_a$  : Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap panjang luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1. Jenis dan Desain Penelitian**

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Metode yang digunakan adalah *true experimental* dengan pola *post-test only control group design*.

### **3.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

#### **3.2.1. Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan selama satu bulan, yaitu pada bulan Oktober hingga bulan November 2022.

#### **3.2.2. Tempat Penelitian**

Pembuatan ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Tikus dipelihara, diberikan intervensi, serta dilakukan pengamatan luka secara makroskopis di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### **3.3. Subjek Penelitian**

#### **3.3.1. Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*. Tikus yang digunakan berusia 8-13 minggu dengan berat badan 150-200 gram yang diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor yang memiliki kerja sama dengan *IPB University*.

### 3.3.1.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
- b. Memiliki berat badan pada rentang 150-200 gram.
- c. Tampak sehat (bergerak aktif dan tidak cacat secara anatomis).
- d. Berusia 8-13 minggu.
- e. Tidak terdapat luka dan kelainan anatomis maupun bawaan.

### 3.3.1.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah:

- a. Terdapat penurunan berat badan melebihi 10% setelah masa adaptasi.
- b. Mati selama periode perlakuan.

## 3.3.2. Sampel Penelitian

### 3.3.2.1. Besar Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*. Terdapat 5 kelompok penelitian yang terdiri dari 1 kontrol positif, 1 kontrol negatif, dan 3 kelompok lainnya merupakan kelompok perlakuan.

Banyaknya sampel yang digunakan ditentukan dengan teknik *simple random sampling* menggunakan rumus Federer sebagai berikut:

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

Keterangan:

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah sampel tiap kelompok

Berdasarkan rumus di atas, maka sampel yang digunakan dalam penelitian ini dihitung dengan perhitungan sebagai berikut:

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n = 4,75$$

$$\mathbf{n \approx 5}$$

Sebagai tindakan antisipasi terjadinya kekurangan sampel akibat *drop out* dalam penelitian, maka dilakukan perhitungan sampel menggunakan rumus *drop out*, yaitu:

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan:

N = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

f = perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Sesuai dengan rumus di atas, maka dapat diperoleh perhitungan besar sampel sebanyak:

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$

$$N = \frac{5}{1 - 0,1}$$

$$N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 5,56$$

$$N \approx 6$$

Berdasarkan perhitungan di atas, maka terdapat sampel pada setiap kelompok percobaan sebanyak 6 ekor tikus dengan jumlah kelompok adalah 5. Oleh sebab itu, diperlukan sebanyak 30 tikus dalam penelitian ini.

### 3.3.2.2. Kelompok Sampel

Penelitian ini memerlukan sebanyak 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang dibagi menjadi 5 kelompok percobaan. Penjelasan mengenai kelompok percobaan tersebut adalah sebagai berikut:

**Tabel 2.** Kelompok Percobaan.

No.	Kelompok	Perlakuan
1.	Kelompok Kontrol - (K-)	Kelompok tikus yang diberikan luka sayat pada daerah punggung sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm tanpa diberikan perlakuan (hanya diberikan akuades)
2.	Kelompok Kontrol + (K+)	Kelompok tikus yang diberikan luka sayat pada daerah punggung sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm dan diberikan oxoferin 5 ml sebanyak 2 kali sehari
3.	Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Kelompok tikus yang diberikan luka sayat pada daerah punggung sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm dan diberikan ekstrak kulit batang <i>Rhizopora apiculata</i> 20% sebanyak 2 kali sehari
4.	Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Kelompok tikus yang diberikan luka sayat pada daerah punggung sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm dan diberikan ekstrak kulit batang <i>Rhizopora apiculata</i> 30% sebanyak 2 kali sehari

No.	Kelompok	Perlakuan
5.	Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Kelompok tikus yang diberikan luka sayat pada daerah punggung sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm dan diberikan ekstrak kulit batang <i>Rhizopora apiculata</i> 40% sebanyak 2 kali sehari

### 3.4. Identifikasi Variabel

#### 3.4.1. Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* yang diberikan pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang mengalami luka sayat.

#### 3.4.2. Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Terdapat 2 variabel terikat pada penelitian ini yaitu, lama penyembuhan luka sayat dan panjang luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diamati secara makroskopis.

### 3.5. Definisi Operasional

Dalam memudahkan penjelasan dan pemahaman variabel-variabel yang terdapat pada penelitian ini, maka dibuatlah definisi operasional sebagai berikut:

**Tabel 3.** Definisi Operasional.

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak kulit batang <i>Rhizopora apiculata</i>	Pada penelitian ini menggunakan pemberian ekstrak kulit batang <i>Rhizopora apiculata</i> . Konsentrasi yang diberikan adalah 20%, 30%, 40%. Ekstrak diberikan 2 kali sehari pada tiap kelompok perlakuan.	Neraca	Larutan ekstrak kulit <i>Rhizopora apiculata</i> dengan konsentrasi 20%, 30%, 40%	Kategorik

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Penyembuhan luka sayat	Luka dianggap sembuh bila kontinuitas kulit memiliki kekuatan tarikan yang normal (Garbuio <i>et al.</i> , 2018). Pengukuran penyembuhan luka diukur menggunakan modifikasi kriteria penilaian Nagaoka dengan 3 komponen penilaian, yaitu : (1) waktu penyembuhan luka, (2) infeksi lokal, dan (3) reaksi alergi.	Pengamatan secara makroskopis	Jumlah perhitungan skor dari modifikasi kriteria penilaian Nagaoka	Numerik
Panjang luka sayat	Pada penelitian ini dilakukan luka sayat dengan panjang 2 cm dan kedalaman 2 mm menggunakan <i>disposable scalpel</i> . Panjang luka akan diukur dan didokumentasi setiap harinya	Jangka sorong	Mm	Numerik

### 3.6. Alat dan Bahan

#### 3.6.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. Kandang hewan
- b. Tempat pakan hewan
- c. Tempat minum hewan
- d. *Handschoen*, masker
- e. Alat pencukur rambut
- f. *Disposable scalpel*
- g. Kamera
- h. Alat tulis
- i. Mesin penggiling
- j. Kertas saring
- k. *Rotatory evaporator*
- l. Labu erlenmeyer
- m. Gelas ukur
- n. Pipet ukur
- o. Tali ukur

- p. *Cotton bud*
- q. Neraca elektronik

### **3.6.2. Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*
- b. Pakan standar tikus
- c. Minum tikus
- d. Sekam
- e. Akuades
- f. Ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata*
- g. Oxoferin
- h. Lidokain
- i. Alkohol 70%

## **3.7. Prosedur Penelitian**

### **3.7.1. Pengadaan Hewan Coba**

Pada penelitian ini dibutuhkan sebanyak 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang didapat dari *Animal Vet* di Bogor yang memiliki kerja sama dengan *IPB University*.

### **3.7.2. Adaptasi Hewan Coba**

Sebelum dilaksanakan perlakuan terhadap tikus, dilakukan adaptasi selama 7 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang dimulai sejak sampainya tikus dari *Animal Vet* Bogor. Pada penelitian ini, tikus dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri oleh 6 ekor tikus yang ditempatkan pada kandang terpisah. Kandang ditutup dengan penutup yang terbuat dari kawat dan didasari oleh sekam. Hewan coba diberi makan dan minum secara *ad libitum* melalui makanan dan minum yang sudah dipersiapkan di wadah dan diganti setiap harinya. Suhu, kebersihan

lingkungan, pencahayaan, serta kelembaban ruangan diperhatikan secara seksama guna memaksimalkan kesehatan hewan coba. Kondisi kesehatan tikus secara rutin diperhatikan sehingga penelitian dapat berjalan dengan sesuai.

### **3.7.3. Pembuatan Ekstrak Kulit Batang *Rhizopora Apiculata***

Ketersediaan batang *Rhizopora apiculata* didapat dari kota Lampung Timur. Kulit batang yang sudah dipisahkan dari bagian tanaman lainnya, termasuk batang dan akar, selanjutnya dicuci hingga bersih dengan air mengalir. Kulit batang seberat 600 gram kemudian dipotong-potong dan dijemur. Potongan kulit batang yang sudah kering selanjutnya dihaluskan dengan mesin penggiling dan ditimbang. Serbuk simplisia kulit batang *Rhizopora apiculata* yang terbentuk kemudian dicampur dengan pelarut etanol 95% sebanyak 1,5 liter. Pada 6 jam pertama, larutan sesekali diaduk setelah itu didiamkan selama 18 jam. Hasil campuran simplisia dan etanol 95% selanjutnya disaring menggunakan kertas saring sehingga didapatkan filtrat. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotatory evaporator* 50°C. Berikutnya filtrat diencerkan ke konsentrasi yang diinginkan, yaitu 20%, 30%, dan 40%, dengan menggunakan aquades.

### **3.7.4. Penentuan Konsentrasi Ekstrak**

Penentuan konsentrasi pada penelitian ini didapatkan dari penelitian sebelumnya yang menggunakan berbagai tanaman yang memiliki kandungan serupa dengan *Rhizopora apiculata* (Wicaksono, 2018). Penelitian Wulandari *et al.*, (2015), menyatakan bahwa ekstrak dengan konsentrasi 20% dan 40% memiliki efektivitas yang lebih dibandingkan dengan konsentrasi 10%. Berdasarkan pernyataan tersebut, dibuat ekstrak kulit batang bakau dengan konsentrasi 20%, 30%, dan 40% ekstrak kulit batang bakau yang sudah jadi dengan menggunakan rumus pengenceran sebagai berikut:

$$N1.V1 = N2.V2$$

Keterangan:

N1 = Konsentrasi awal

N2 = Konsentrasi akhir

V1 = Volume awal ekstrak

V2 = Volume akhir ekstrak

**a. Konsentrasi 20% didapatkan dari:**

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 20.30$$

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

Jadi, 6 ml ekstrak + 24 ml *aquadest*.

**b. Konsentrasi 30% didapatkan dari:**

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 30.30$$

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

Jadi, 9 ml ekstrak + 21 ml *aquadest*.

**c. Konsentrasi 40% didapatkan dari:**

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 40.30$$

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

Jadi, 12 ml ekstrak + 18 ml *aquadest*.

### 3.7.5. Pembuatan Luka Sayat

Sebelum diberikan luka sayat, tikus putih dicukur rambutnya terlebih dahulu pada daerah punggung 1,5 cm dari kolumna vertebralis tikus pada masing-masing sisi dan 5 cm dari telinga menggunakan alat pencukur rambut. Tindakan ini dilakukan setelah didisinfektan dengan alkohol 70% (Abeje *et al.*, 2022). Kemudian dilakukan

anastesi dengan menggunakan ketamine-xylazine pada hewan coba. Kulit disayat menggunakan *disposable scalpel* sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm.

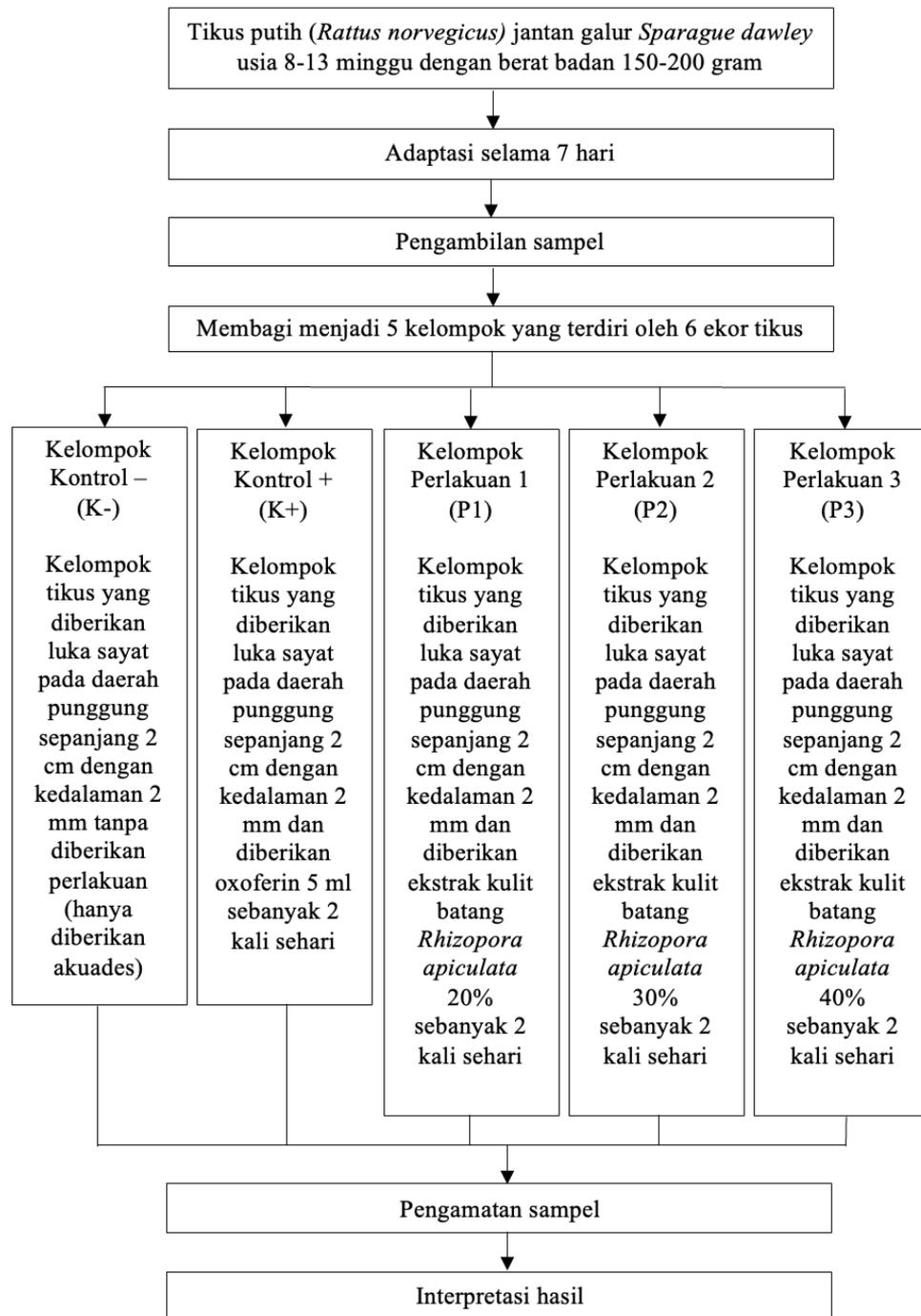
### **3.7.6. Perawatan Luka Sayat**

Perawatan luka sayat pada kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberikan akuades. Kontrol positif (+) diberikan perawatan dengan dioleskan oxoferin 5 ml sebanyak 2 kali sehari sebagai tatalaksana standar. Tikus pada kelompok perlakuan, baik kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan perawatan dengan memberikan ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* dengan konsentrasi yang sesuai. Sehingga kelompok perlakuan 1 (P1) menerima ekstrak dengan konsentrasi 20%, kelompok perlakuan 2 (P2) menerima ekstrak dengan konsentrasi 30%, dan kelompok perlakuan 3 (P3) menerima ekstrak dengan konsentrasi 40%. Ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* diberikan sebanyak 2 kali dalam sehari. Pemberian obat dan ekstrak diberikan secara topikal ke kulit tikus yang mengalami luka sayat menggunakan *cotton bud*.

### **3.7.8. Terminasi Hewan Coba**

Ketika seekor hewan tidak lagi terus merasakan kesejahteraan yang baik (ketika hidupnya tidak lagi memiliki nilai positif untuknya atau akan segera menghadapi keadaan negatif), hal yang manusiawi untuk dilakukan ialah memberinya kematian yang baik. Eutanasia diyakini mampu meringankan penderitaan hewan. Pada penelitian ini dilakukan determinasi pada semua hewan coba setelah dilakukannya pengamatan terhadap penyembuhan luka selama 16 hari. Tikus pertama-tama dianastesi menggunakan ketamine-xylazine dengan dosis 200 mg ketamine yang ditambahkan 5 mg xylazine secara intraperitoneal selama 10-30 menit. Tikus selanjutnya diterminasi menggunakan metode dislokasi servikal.

### 3.8. Alur Penelitian



Gambar 12. Alur Penelitian.

### 3.9. Analisis Data

Analisis statistik yang digunakan untuk mengolah data yang diperoleh pada penelitian ini menggunakan program komputer. Data hasil penelitian dianalisis bivariat. Pertama, dilakukan uji normalitas dengan *Saphiro-Wilk* karena sampel penelitian memiliki jumlah  $\leq 50$ . Bila nilai  $p > 0,05$  maka data terdistribusi normal. Kedua, dilakukan uji homogenitas dengan *Levene* untuk mengetahui apakah terdapat 2 atau lebih kelompok data yang memiliki kesamaan varian atau tidak. Jika nilai Sig.  $< 0,05$  maka data tidak homogen, sedangkan nilai Sig.  $> 0,05$  menandakan data yang homogen. Data kemudian dilakukan uji parametrik dengan uji *One-way* ANOVA bila data terdistribusi normal dan varians data homogen. Hasil uji dianggap bermakna (menolak hipotesis nol) apabila nilai  $p < 0,05$ , yang kemudian dilanjutkan dengan melakukan analisis Post hoc LSD agar mengetahui perbedaan antar kelompok. Jika data tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan Post hoc *Mann-Whitney*.

Pada penelitian ini, dilakukan analisis statistik untuk mengolah data yang diperoleh dengan runtutan sebagai berikut:

- a. Pada pengolahan data lama sembuh luka dan rerata penyusutan panjang luka, dilakukan uji normalitas terlebih dahulu dengan uji *Saphiro-Wilk* kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas *Levene*. Karena hasil data memenuhi syarat, maka uji dilanjutkan dengan uji parametrik *One-Way* ANOVA untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan di antara kelompok yang diuji dan uji Post hoc LSD untuk mengetahui letak dari perbedaan di antara kelompok-kelompok tersebut.
- b. Pada pengolahan data penyusutan panjang luka di hari ke 2, dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Levene* untuk melihat apakah data memenuhi syarat uji parametrik. Selanjutnya olah data dilanjutkan dengan uji *One-Way* ANOVA, namun tidak dilanjutkan hingga tahap uji Post hoc.
- c. Pada pengolahan data penyusutan panjang luka di hari ke 2 dan hari ke 9, dilakukan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* karena data tidak normal

walaupun sudah dilakukan transformasi data. Untuk melihat letak perbedaan di antara kelompok yang diuji, dilakukan uji Post hoc menggunakan uji *Mann Whitney*.

- d. Pada pengolahan data hasil modifikasi kriteria penilaian Nagaoka dan penyusutan panjang luka di hari ke 14, dilakukan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* karena data tidak normal walaupun sudah dilakukan transformasi data namun tidak dilanjutkan hingga tahap uji Post hoc *Mann Whitney*.

### 3.10. Etika Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 4057/UN.26.18/PP.05.02.00/2022.

Sebagai prinsip etika ketika melakukan penelitian hewan coba, peneliti mengikuti prinsip dasar etika berupa 3R, yaitu:

1. *Replacement*, atau menggantikan adalah upaya menghindari penggunaan hewan di dalam penelitian.
2. *Reduction*, atau pengurangan adalah strategi penggunaan hewan dalam jumlah minimum untuk mendapatkan data yang diharapkan dari suatu penelitian.
3. *Refinement*, atau perbaikan merupakan upaya dalam pengelolaan konservasi atau prosedur penelitian dalam meningkatkan kesejahteraan hewan atau mengurangi bahkan menghilangkan rasa sakit dan stress pada hewan coba.

Penelitian juga dilakukan dengan memerhatikan kualitas hidup hewan coba yang sesuai dengan lima kebebasan (5F):

1. *Freedom from thirst, hunger, and malnutrition* (bebas dari rasa lapar dan haus), dengan akses pada air dan pakan yang baik untuk menjaga kesehatan dan kekuatan hewan.

2. *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman), dengan menyediakan lingkungan yang sesuai dan yang nyaman.
3. *Freedom from pain, injury, and disease* (bebas dari rasa sakit, luka, dan penyakit), dengan tindakan pencegahan atau penegakkan diagnosis serta pengobatan yang sigap dan tanggap.
4. *Freedom to express normal behavior* (bebas mengekspresikan perilaku normal), dengan menyediakan ruang yang memadai, fasilitas yang layak dan teman dari jenis hewan itu sendiri.
5. *Freedom from fear and distress* (bebas dari ketakutan dan stress), dengan memastikan kondisi yang menghindari penderitaan mental.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

- a. Terdapat efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
- b. Terdapat efek pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap panjang luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
- c. Pemberian ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* dengan konsentrasi 20%, 30% dan 40% mampu memperlihatkan efek dalam mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dengan efek penyembuhan paling baik didapatkan pada konsentrasi 20%.

#### **5.2. Saran**

Berikut adalah saran yang dapat peneliti sampaikan untuk penelitian berikutnya:

- a. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengamatan proses penyembuhan luka secara mikroskopis.
- b. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian lebih dalam dengan membandingkan ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata*

menggunakan bahan lainnya atau meneliti dengan konsentrasi ekstrak yang berbeda.

- c. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian mengenai ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* dengan menggunakan sediaan lain, misalnya sediaan obat padat atau cair.
- d. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat melakukan uji klinis terhadap ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* dalam pengobatan luka sayat.
- e. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian dengan menguji fitokimia secara kuantitatif untuk mengetahui senyawa aktif mana dari ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* yang lebih berperan pada proses penyembuhan maupun penyusutan panjang luka sayat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. 2020. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine*. 28:1-10.
- Abeje BA, Bekele T, Getahun KA, Asrie AB. 2022. Evaluation of wound healing activity of 80% hydromethanolic crude extract and solvent fractions of the leaves of *urtica simensis* in mice. *Journal of Experimental Pharmacology*, 14:221–241.
- Amaliya S, Soemantri B, Utami YW. 2013. Efek ekstrak daun pegagan (*centella asiatica*) dalam mempercepat penyembuhan luka terkontaminasi pada tikus putih (*rattus norvegicus*) galur Wistar. *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 1(1): 19–25.
- Avila-Rodríguez MI, Meléndez-Martínez D, Licon-Cassani C, Aguilar-Yañez, JM, Benavides J, Sánchez ML. 2020. Practical context of enzymatic treatment for wound healing: a secreted protease approach (review). *Biomedical Reports*, 13(1): 3–14.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2019. Laporan provinsi lampung riskesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Bai R, Yao C, Zhong Z, Ge J, Bai Z, Ye X, *et. al.* 2021. Discovery for the treatment of inflammation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 213: 1–22.
- Berawi KN, Marini D. 2018. Efektivitas kulit batang bakau minyak (*rhizophora apiculata*) sebagai antioksidan. *Jurnal Agromedicine*, 5(1): 412–417.
- Bird JA, Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Martell JAO. 2018. Skin as an immune organ and clinical applications of skin-based immunotherapy. *World Allergy Organization Journal*, 11(38): 1–8.
- Bunganaen MCW, Sasputra IN, Artawan IM. 2019. Studi komparatif efektivitas pemberian ekstrak daun lamtoro (*leucaena leucocephala*) dan salep gentamisinterhadap penyembuhan luka sayat kulit mencit (*mus musculus*). *Cendana Medical Journal (CMJ)*. 18(3): 512–520.

- Caesario B, Mustofa S, 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(46): 43–47.
- Calsum U, Khumaidi A, Khaerati K. 2018. Aktivitas ekstrak etanol kulit batang kayu jawa (*lannea coromandelica*) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*rattus norvegicus* l.). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. 4(2): 113–118.
- Carvalho MT, Araújo-Filho HG, Barreto AS, Quintans-Júnior LJ, Quintans JS, Barreto RS. 2021. Wound healing properties of flavonoids: a systematic review highlighting the mechanisms of action. *Phytomedicine*, 90: 1-15.
- Charkoudian N. 2016. Human thermoregulation from the autonomic perspective. *Autonomic neuroscience: basic and clinical*, 196: 1–9.
- Ching OMA, Shallcross DL, Kindy MS, Al-Hadi AA. 2014. Therapeutic uses of tetrachlorodecaoxygen (TDCO). Patent Application Publication: 1-15.
- Datta D, Madke B, Das A. 2022. Skin as an endocrine organ: a narrative review. *Indian journal of dermatology. Venereology and Leprology*, 20(20): 1–8.
- Eriadi A, Arifin H, Rizal Z, Barmitoni. 2015. Pengaruh ekstrak etanol daun binahong (*anredera cordifolia* (tenore) steen) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(2): 162–163.
- Eroschenko VP. 2012. Atlas histologi difiore dengan korelasi fungsional. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Eufrasia V, Pratiwi NU, Sussanti R. 2016. Uji efektivitas penyembuhan luka sayat ekstrak rimpang jeringau merah (*acorus* sp.) Pada tikus putih (*rattus norvegicus*) galur wistar vera. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 1(4): 1–7.
- Gentari P, Desnita E, Edrizal. 2016. Pengaruh ekstrak daun andong merah *cordyline fruticosa* (l) a. Chev terhadap kecepatan penutupan luka secara topikal pada mencit putih (*mus musculus*). *Jurnal B-Dent*, 3(1): 59–67.
- Gilaberte Y, Prieto-Torres L, Pastushenko I, Juarranz Á. 2016. Anatomy and function of the skin. Dalam: hamblin mr, avci p, prow tw. *Nanoscience in Dermatology*. 1<sup>st</sup> Edition. Brimingham: Elsevier Inc.

- Griffiths CEM, Barker J, Tanya B, Chalmers R, Creamer, D. 2016. Rook's textbook of dermatology. Volume 3. Ninth Edition. New Jersey: Wiley Blackwell.
- Guttman-Yassky E, Zhou L, Krueger JG. 2019. The skin as an immune organ: tolerance versus effector responses and applications to food allergy and hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(2): 1–13.
- Hadi AM, Suhadi MHI. 2016. Karakteristik morfo-anatomi struktur vegetatif spesies *rhizopora apiculata* (rhizoporaceae). *Jurnal Pendidikan*, 1(9): 1688–1692.
- Henny DF, Anwari S. 2017. Tumbuhan mangrove yang berpotensi sebagai obat di kawasan pt. Kandelia alam kecamatan kubu kabupaten kubu raya. *Jurnal Hutan Lestari*, 5(4): 1100–1110.
- Hidayah T., Barlian A. (2021). Peran ekstrak kulit batang *leea angulata* pada tahap proliferasi dalam proses penyembuhan muka mulit mencit (*mus musculus*). *Jurnal Sumberdaya Hayati*. 7(2): 71–77.
- Irawan B, Muadz S, Rosadi A. 2013. Karakterisasi dan kekerabatan tumbuhan mangrove rhizoporaceae berdasarkan morfologi, anatomi dan struktur luar serbuk sari. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir*: 289–297.
- Irfan-Maqsood M. 2018. Classification of wounds: know before research and clinical practice. *Journal of Genes and Cells*, 4: 1–4.
- Irham WH, Hardiyanti R. 2021. Wound healing bioactivity of *curcuma longa* linn. *Rasayan Journal of Chemistry*, 14(4): 2386–2391.
- Kalangi SJR. 2014. Histofisiologi kulit. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(3): 12–20.
- Kanaka-Gantenbein C, Kogia C, Abdel-Naser MB, Chrousos GP. 2016. Skin manifestations of growth hormone-induced diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 17(3): 259–267.
- Komang MSWN, Putu TNL, Nengah AI. 2014. Studi pengaruh lamanya pemaparan medan magnet terhadap jumlah sel darah putih ( leukosit ) pada tikus putih ( *rattus norvegicus* ). *Buletin Fisika*, 15(1): 31–38.

- Kurniawaty E, Karima N. 2021. Uji efektivitas ekstrak daun mangrove (*bruguiera gymnorhiza*) terhadap penyembuhan luka sayat tikus putih (*rattus norvegicus*). Laporan Penelitian Unggulan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Bandar Lampung : Universitas Lampung.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Hasil utama riskesdas 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Landén NX, Li D, Ståhle M. 2016. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20): 3861–3885.
- Lavers I. 2017. Exploring skin anatomy, function and site-specific treatment options. *Journal of Aesthetic Nursing*, 6(4): 172–180.
- Lawton S. 2019. Skin 1: the structure and functions of the skin. *Nursing Times*, 115(12): 30–33.
- Leary S, Underwood W, Anthony R, Cartner S, Grandin T, Greenacre C, *et al.* 2020. Avma guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition. Schaumburg: American Veterinary Medical Association.
- Liana Y, Utama YA. 2018. Efektifitas pemberian ekstrak daun betadine (*jatropha multifida* linn) terhadap ketebalan jaringan granulasi dan jarak tepi luka pada penyembuhan luka sayat tikus putih (*rattus norvegicus*). *JKK*, 5(3): 114–123.
- Maranduca M, Hurjui L, Branisteanu DC, Serban DN, Branisteanu DE, Dima N, *et. al.* 2020. Skin - a vast organ with immunological function (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*: 18–23.
- Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, *et al.* 2020. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology*, 101(1–2): 21–37.
- Mescher AL. 2017. *Histologi dasar junqueira*. Edisi 14. Jakarta: EGC.
- Milasari M, Jamaluddin AW, Adikurniawan YM. 2019. Pengaruh pemberian salep ekstrak kunyit kuning (*curcuma longa* linn) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(1): 168–202.
- Mohamed SA, Hargest R. 2022. Surgical anatomy of the skin. *Surgery (United Kingdom)*, 40(1): 1–7.

- Muralidhar A, Babu KS, Sankar TR, Reddanna P, Latha J. 2013. Wound healing activity of flavonoid fraction isolated from the stem bark of *Butea monosperma* (lam) in albino wistar rats. *European Journal of Experimental Biology*, 3(6): 1–6.
- Mustamu HL, Evacuasiyany E, Liana LK. 2016. The ethanol extract of neem leaf (*Azadirachta indica* a. Juss) effect towards wound healing in male swiss webster mice. *Journal Of Medicine & Health*, 1(3): 241–251.
- Mustofa S, Anisya V. 2020. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* pada tikus yang dipaparkan asap rokok. *JK Unila*, 4(1): 12–17.
- Mustofa S, Fahmi ZY. 2021. Efek protektif kardiovaskular ekstrak *Rhizophora apiculata* berbagai pelarut pada tikus yang dipaparkan asap rokok. *JK Unila*, 5(1): 7–15.
- Nagaoka T, Kaburagi Y, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Steeber DA, *et al.* 2000. Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or I-selectin expression. *American Journal of Pathology*, 157(1): 237–247.
- Nguyen TD, Nguyen THA, Do TH, Tran VTH, Nguyen HA, Pham DV. 2022. Anti-inflammatory effect of a triterpenoid from *Balanophora laxiflora*: results of bioactivity-guided isolation. *Heliyon*, 8(3): 1-9
- Noer S, Pratiwi RD, Gresinta E. 2018. Penetapan kadar senyawa fitokimia (tanin, saponin dan flavonoid sebagai kuersetin) pada ekstrak daun inggu (*Ruta angustifolia* l). *EKSAKTA Journal of Sciences and Data Analysis*, 18(1): 19–29.
- Noor YR, Khazali M, Suryadiputra INN. 2012. Panduan pengelolaan mangrove di Indonesia. Bogor : Wetlands International Indonesia.
- Nugroho R, Utami D, Aryani R, Nur F, Sari Y, Manurung H. 2019. In vivo wound healing activity of ethanolic extract of *Terminalia catappa* l. Leaves in Mice (*Mus musculus*). *Journal of Physics: Conference Series*, 1277(1): 1–6.
- Oktaviani DJ, Widiyastuti S, Maharani DA, Amalia AN, Ishak AM, Zuhrotun A. 2019. Review: bahan alami penyembuh luka. 4(3): 45–56.
- Primadina N, Basori A, David. 2019. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika*, 3(1): 31–43.

- Proksch E, Jensen JM. 2012. Skin as an organ of protection. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Volume 1. Ninth Edition. New York: The McGraw-Hill Companies.
- Purnama H, Sriwidodo, Ratnawulan S. 2017. Review sistematik: proses penyembuhan dan perawatan luka. *Farmaka*, 15(2): 251–256.
- Qelina L, Rahmanisa S, Oktarlina RZ. 2021. Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang mangrove (*bruguiera gymnorrhiza*) dalam proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*rattus norvegicus*) galur wistar. *Majority*, 10: 67–72.
- Rajoo A, Ramanathan S, Mansor SM, Sasidharan S. 2021. Formulation and evaluation of wound healing activity of *elaeis guineensis* jacq leaves in a staphylococcus aureus infected sprague dawley rat model. *Journal of Ethnopharmacology*, 266: 1-9.
- Rakha A, Umar N, Rabail R, Butt MS, Kieliszek M, Hassoun A, Aadil RM. 2022. Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids: a review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 156 : 1-10.
- Rashid A, Ata-ul-Lateef, Gulzar MR, Dilshad M, Rehman NU. 2014. Comparison between role of honey dressing and oxoferin (tetrachlorodecaoxide) dressing in the management of infected wounds in diabetic amputated limbs. *Annals of Punjab Medical College*. 8(1): 73–77.
- Rohmah SN, Fuadah DZ, Giriando PWR. 2016. Efektivitas daun petai cina (*leucaena leucocephala*) dan daun jarak pagar (*jatropha curcas*) terhadap proses penyembuhan luka bakar grade ii pada tikus putih (*rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 4(1): 20–33.
- Romanovsky AA. 2014. Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiologica*, 210(3): 498–507.
- Rosidah I, Ningsih S, Renggani TN, Agustini K, Efendi J. 2020. Profil hematologi tikus (*rattus norvegicus*) galur sprague-dawley jantan umur 7 dan 10 minggu. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 7(1): 136–145.
- Safira NP, Magdalena R, Saidah S. 2020. Klasifikasi jenis kulit manusia menggunakan metode gabor wavelet berbasis android. *E-Proceeding of Engineering*, 7(2): 3693–3702.

- Saputri R, Putri AN. 2017. Potensi ekstrak etanol herba lampasau (*diplazium esculatum swart*) sebagai penyembuh luka sayat pada kulit tikus. *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*, 01(01): 57–66.
- Sari LN, Kanedi M, Yulianty, Ernawiati E. 2019. Efektivitas ekstrak etanol daun kenikir (*cosmos caudatus kunth*) terhadap penyembuhan luka sayat pada mencit (*mus musculus l.*). *Biosfer: Jurnal Tadris Biologi*, 10(2): 109–120.
- Shamin-Shazwan K, Shahari R, Che Amri CNA, Kassim Z, Ahmad Z. 2021. Morphological structures of *rhizophora apiculata blume* and *rhizophora mucrinata lam.* *Science Heritage Journal*, 5(1): 01–04.
- Singh S, Young A, McNaught CE. 2017. The physiology of wound healing. *Surgery*, 35(9): 473–477.
- Suryadi IA, Maliawan S. 2013. Proses penyembuhan dan penanganan luka. *E-Jurnal Medika Udayana*, 2(2): 254–272.
- Sussman C, Bates-Jensen BM. 2019. *Wound care : a collaborative practice manual for health professionals*. Fourth Edition. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer.
- Trinh XT, Long N. Van, Van Anh LT, Nga PT, Giang NN, Chien PN, Nam SY, Heo CY. 2022. A comprehensive review of natural compounds for wound healing: targeting bioactivity perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(17).
- Visha MG, Karunagaran M. 2019. A review on wound healing. *International Journal of Clinicopathological Correlation*, 3(2): 50–59.
- Vittaya L, Charoendat U, Janyong S, Ui-eng J, Leesakul N. 2022. Comparative analyses of saponin, phenolic, and flavonoid contents in various parts of *rhizophora mucronata* and *rhizophora apiculata* and their growth inhibition of aquatic pathogenic bacteria. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 0(00): 1–11.
- Wang CY, Chen YW, Hou CY. 2019. Antioxidant and antibacterial activity of seven predominant terpenoids. *International Journal of Food Properties*, 22(1): 230–238.
- Wicaksono AUDIA. 2018. Review artikel: tanaman herbal yang memiliki aktivitas penyembuhan luka. *Farmaka*, 18(2), 191–207.

- Wijaya BA, Citraningtyas G, Wehantouw F. 2014. Potensi ekstrak etanol tangkai daun talas (*colocasia esculenta* [L]) sebagai alternatif obat luka pada kelinci (*oryctolagus cuniculus*). *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 3(3): 211–219.
- Wilkinson HN, Hardman MJ. 2020. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes: cellular mechanisms of wound repair. *Open Biology*, 10(9): 1–14.
- Wintoko R, Dwi A, Yadika N. 2020. Manajemen terkini perawatan luka update wound care management. *JK Unila*, 4(2): 183–189.
- Wulandari DT, Karsini I, Mulawarmanti D. 2015. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun mangrove api-api putih (*avicennia alba*) terhadap kesembuhan ulkus traumatikus. *DENTA Jurnal Kedokteran Gigi*, 9(1): 90–100.
- Yingsakmongkol N, Maraprygsavan P, Sukosit P. 2011. Effect of wf10 (immunokine) on diabetic foot ulcer therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Foot and Ankle Surgery*. 50(6): 635–640.
- Yulia W, Leilani I. 2019. Populasi rhizophora apiculata bi di hutan mangrove teluk buo padang sumatera barat.
- Zeng R, Lin C, Lin Z, Chen H, Lu W, Lin C, *et. al.* 2018. Approaches to cutaneous wound healing: basics and future directions. *Cell and Tissue Research*, 374(2): 217–232.