

**EFEK PEMBERIAN TOPIKAL EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG
(*Anredera cordifolia*) TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA
SAYAT KULIT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

(SKRIPSI)

Oleh

ALVINA CHRISTY MARETTA

2218011086



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**EFEK PEMBERIAN TOPIKAL EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG
(*Anredera cordifolia*) TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA
SAYAT PADA KULIT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

Oleh

ALVINA CHRISTY MARETTA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran**

Pada

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



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi : **Efek Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

Nama Mahasiswa : **Alvina Christy Maretta**


No. Pokok Mahasiswa : 2218011086

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., S.Ked., Sp. KKLP.
NIP 197610292003121002


dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked., M.K.M.
NIP 199307312025062006

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

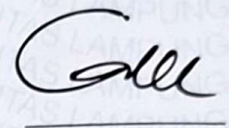
Ketua

: **dr. Waluyo Rudiyanto, S.Ked., M.Kes.,
Sp. KKLP.**



Sekretaris

: **dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked., M.K.M.**



Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Hendra Tarigan Sibero, M.Kes.,
Sp.DVE, FINSDV, FAADV**

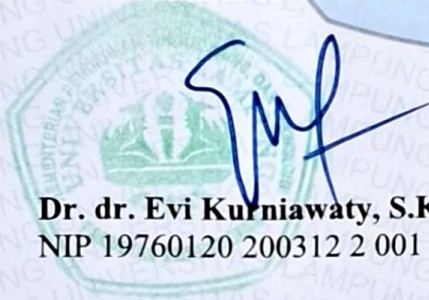


2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP 19760120 200312 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **18 Desember 2025**



SURAT PERNYATAAN

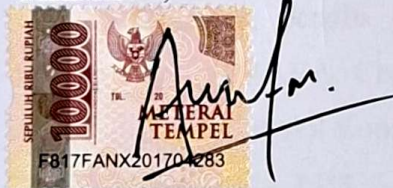
Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Alvina Christy Maretta
NPM : 2218011086
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Efek Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Daun Binahong
(*Anredera cordifolia*) terhadap Proses Penyembuhan Luka
Sayat pada Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 18 Desember 2025

Mahasiswa,



Alvina Christy Maretta

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir pada 21 Maret 2003 di Bandar Lampung, putri sulung dari tiga bersaudara dari Bapak Yudi Siranom dan Ibu Dorkas Sriwijayatmi. Seluruh tingkat pendidikan penulis mulai dari TK sampai dengan SMA diselesaikan di Bandar Lampung. Pendidikan formal yang telah ditempuh penulis dimulai dari TK Karunia Imanuel Way Halim dan lulus pada tahun 2009, kemudian menyelesaikan tingkat sekolah dasar di SD Xaverius 3 Bandar Lampung pada tahun 2015, lalu menyelesaikan sekolah menengah pertama di SMP Negeri 1 Bandar Lampung pada tahun 2018, serta lulus dari SMA Negeri 5 Bandar Lampung pada tahun 2021. Penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung melalui jalur Ujian Tulis Berbasis Komputer pada tahun 2022.

Selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penulis pernah menjadi Kepala Divisi Public Relations and Alumni LUNAR-MRC periode 2023-2024 dan anggota *Standing Committee on Sexual & Reproductive Health and Rights including HIV & AIDS* (SCORA) CIMSA FK Unila. Selain itu, penulis juga pernah menjadi *Project Officer* dari *Public Discussion* “CASSAVA: Changing Around the Social Stigma about HIV/AIDS” pada tahun 2023, Wakil Koordinator Humas Mesenterica 2023, dan anggota Dana Internal Mesenterica 2024.

“Do not be anxious about anything, but in every situation, by prayer and petition, with thanksgiving, present your requests to God. And the peace of God, which transcends all understanding, will guard your hearts and your minds in Christ Jesus.”

– Philippians 4:6-7 –

SANWACANA

Puji syukur senantiasa Penulis haturkan kepada Tuhan Yesus Kristus karena berkat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Efek Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Tikus Putih (*Rattus norvergicus*)” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK, selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. dr. Intan Kusumaningtyas, Sp.OG(K)., MPH., selaku pembimbing akademik yang telah membimbing dan memberikan inspirasi yang luar biasa kepada Penulis selama tujuh semester ini;
6. dr. Waluyo Rudiyanto, S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP, selaku Pembimbing Pertama sekaligus orang tua kedua Penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, Penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;

7. dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked., M.K.M., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada Penulis;
8. Dr. dr. Hendra Tarigan Sibero, M.Kes., Sp. DVE, FINSADV, FAADV, selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
9. drh. Sugeng Dwi Hastono, selaku dokter hewan, yang telah membimbing dan membantu penelitian penulis. Terima kasih atas bantuan, nasihat, dan ilmu baru yang tidak akan pernah Penulis lupakan;
10. Bu Vienda Redisti, A.Md.F., selaku Kepala Laboratorium Farmasetika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mengajarkan dan membantu Penulis dalam membuat salep ekstrak Binahong untuk penelitian ini;
11. Mas Anggi, Staff Animal House Laboratorium Farmasetika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah membantu dan menyediakan segala keperluan penelitian Penulis selama meneliti di Animal House;
12. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu Penulis selama perkuliahan;
13. Ibu, Bapak, Alden, dan Alea yang selalu menemani, membersamai, dan menolong selama Penulis hidup. Terutama kedua orang tua Penulis yang tiada lelah mendoakan, memberikan dukungan penuh, dan mengakomodasi segala kebutuhan perkuliahan Penulis;
14. Mbah Tie (Alm.) yang mendukung penuh dan mengajarkan Penulis untuk tidak pernah menyerah dalam meraih impian sejak kecil;
15. Mbah Badar (Alm.) yang senantiasa mendoakan Penulis dan memberikan nasehat agar Penulis tekun menjalani perkuliahan;
16. Direktur Rumah Sakit Imanuel Way Halim dan segenap jajarannya yang

- membantu segala kebutuhan penelitian Penulis dari awal hingga akhir;
17. Teman tersayang Penulis, Vania, yang sejak SMA setia mendengarkan curhatan dan keluh kesah Penulis sampai saat ini;
 18. Teman-teman Penulis, Shaneisha, Maureen, Ruth, Artika, Jedo, Thamara, Ighra Khansa, Nashwa, Afia, Nabilah, dan Rassya yang sudah mengisi masa muda Penulis selama perkuliahan dengan penuh tawa dari semester 1 hingga saat ini;
 19. Teman satu penelitian Penulis, Rie, yang sudah menemani perjuangan Penulis selama melakukan penelitian dari awal hingga akhir;
 20. Teman-teman seperjuangan skripsi, Fio, Namira, Reimma, Arini, dan Dela;
 21. Teman-teman ITA 3194 Genk Kura-kura, Tere, Putri, Novi, Aura, Angel, Sari, Albin, dan Gilang yang pernah menjadi teman seperjuangan Penulis selama mengejar PTN impian;
 22. Nazwa, teman Penulis sejak SMP, SMA, hingga kuliah yang ada untuk Penulis di masa-masa
 23. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin), terima kasih untuk segala memori indahnyanya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
 24. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini.
- Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 18 Desember 2025
Penulis

ALVINA CHRISTY M.

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN TOPIKAL EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia*) TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA KULIT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Oleh

ALVINA CHRISTY MARETTA

Latar Belakang: Luka sayat merupakan salah satu jenis luka terbuka yang membutuhkan proses penyembuhan bertahap dan dipengaruhi oleh faktor lokal maupun sistemik. Tanaman binahong (*Anredera cordifolia*) diketahui memiliki kandungan flavonoid, saponin, dan tanin yang berperan dalam percepatan penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun binahong terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Tujuan: Mengetahui efek ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) yang diberikan secara topikal terhadap proses penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley*.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *true experimental* dengan pola *post-only control group design* yang dilakukan selama 14 hari pada 25 sampel ekor tikus yang terbagi menjadi 5 kelompok, yaitu K- yang hanya diberikan *aquadest*, K+ yang diberikan asam fusidat, dan kelompok P1, P2, dan P3 yang diberikan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) 10, 20, dan 40% dalam bentuk sediaan salep. Pengamatan penyembuhan luka sayat dilakukan dengan menilai penyusutan luka pada hari ke-14 serta skor Nagaoka. Data yang didapat kemudian dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* dan disajikan dalam bentuk tabel.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p < 0,05$) dengan konsentrasi 40% menunjukkan penyembuhan terbaik.

Kesimpulan: Terdapat efek pemberian ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap proses penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* yang efeknya paling bermakna pada konsentrasi 40%.

Kata Kunci: *Anredera cordifolia*, ekstrak daun binahong, luka sayat, penyembuhan luka

ABSTRACT

THE EFFECT OF TOPICAL ETHANOL EXTRACT OF BINAHONG (*Anredera cordifolia*) LEAVES ON THE WOUND HEALING PROCESS OF INCISION WOUNDS IN THE SKIN OF WHITE RATS (*Rattus norvegicus*)

By

ALVINA CHRISTY MARETTA

Background: An incised wound is a type of open wound that requires a gradual healing process and is influenced by both local and systemic factors. Binahong (*Anredera cordifolia*) contains flavonoids, saponins, and tannins, which are known to contribute to the acceleration of wound healing. This study aims to determine the effect of ethanolic extract of binahong leaves on the healing of incised wounds in white rats (*Rattus norvegicus*).

Aim: To evaluate the wound-healing effect of topically applied ethanolic extract of binahong (*Anredera cordifolia*) leaves on incised skin wounds in male Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus*).

Methods: This study employed a true experimental method using a post-only control group design conducted over 14 days on 25 rat subjects, which were divided into five groups: a negative control group (K-) receiving aquadest, a positive control group (K+) treated with fusidic acid, and three treatment groups (P1, P2, and P3) receiving topical binahong (*Anredera cordifolia*) ethanolic leaf extract ointment at concentrations of 10%, 20%, and 40%, respectively. Wound healing was evaluated by assessing wound contraction on day 14, in addition to Nagaoka scoring. The collected data were analyzed using a One-Way ANOVA test and presented in tabular form.

Results: The results showed a statistically significant difference between the control and treatment groups ($p < 0.05$), with the 40% concentration demonstrating the most optimal wound healing.

Conclusions: : The administration of ethanolic extract of binahong (*Anredera cordifolia*) leaves exerts a significant effect on the healing process of incised skin wounds in male Sprague-Dawley white rats (*Rattus norvegicus*), with the most pronounced effect observed at the 40% concentration.

Keywords: *Anredera cordifolia*, Binahong leaf extract, incision wound, wound healing

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	6
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat.....	6
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Sistem Integumen.....	7
2.1.1 Definisi dan Fungsi.....	7
2.1.2 Definisi Kulit.....	7
2.1.3 Anatomi Kulit.....	8
2.1.4 Histologi Kulit.....	12
2.1.5 Fisiologi Kulit.....	14
2.2 Luka.....	17
2.2.1 Definisi Luka	17
2.2.2 Luka Sayat (<i>vulnus scissum</i>).....	18
2.2.3 Durasi Penyembuhan Luka.....	18
2.2.4 Proses Penyembuhan Luka.....	19
2.2.5 Faktor yang Memengaruhi Proses Penyembuhan Luka	21
2.3 Asam Fusidat.....	22
2.4 Hewan Coba Penelitian Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>).....	23
2.4.1 Pemilihan Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>) sebagai Hewan Coba	23
2.4.2 Taksonomi Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>).....	24
2.4.3 Morfologi Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>) Galur <i>Sprague-Dawley</i>	24
2.5 Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>).....	25
2.5.1 Taksonomi Binahong (<i>A. cordifolia</i>).....	25
2.5.2 Morfologi Binahong (<i>A. cordifolia</i>)	26
2.5.3 Kandungan dan Manfaat Binahong (<i>A. cordifolia</i>)	26
2.6 Kerangka Teori.....	33
2.7 Kerangka Konsep	34

2.8 Hipotesis Penelitian.....	34
BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Metode Penelitian.....	35
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	35
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	35
3.3.1 Populasi Penelitian	35
3.3.2 Sampel Penelitian	35
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	37
3.4.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>).....	37
3.4.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>)	37
3.5 Kriteria Sampel	37
3.5.1 Kriteria Inklusi	37
3.5.2 Kriteria Eksklusi.....	38
3.6 Definisi Operasional.....	38
3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian.....	39
3.7.1 Alat Penelitian	39
3.7.2 Bahan Penelitian.....	39
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian.....	40
3.8.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Binahong (<i>A. cordifolia</i>).....	40
3.8.2 Pembuatan Sediaan Salep Ekstrak Daun Binahong	41
3.8.3 Pengadaan dan Adaptasi Hewan Coba.....	42
3.8.4 Pembuatan Luka Sayat pada Hewan Coba.....	42
3.8.5 Perawatan Luka Sayat	43
3.8.6 Penilaian Penyembuhan Luka Sayat	43
3.8.7 Terminasi Hewan Coba.....	44
3.9 Alur Penelitian.....	45
3.10 Analisis Data	45
3.11 Etika Penelitian	46
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	47
4.1 Hasil	47
4.1.1 Hasil Uji Fitokimia Daun Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>)	47
4.1.2 Hasil Penyusutan Panjang Luka Sayat dalam 14 Hari Pengamatan	47
4.1.3 Hasil Skor Nagaoka.....	50
4.2 Pembahasan.....	51
4.3 Keterbatasan Penelitian	58
BAB V SIMPULAN.....	59
5.1 Simpulan.....	59
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional.....	38
2. Modifikasi Kriteria Penilaian Nagaoka.....	44
3. Hasil Uji Kualitatif Fitokimia	47
4. Rerata Penyusutan Luka dan Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Hari ke-14.....	49
5. Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i> pada Panjang Luka Hari Ke-14	49
6. Rerata dan Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Skor Nagaoka	50
7. Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i> Skor Nagaoka	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kulit	8
2. Sel-sel dan Lapisan Epidermis	9
3. Perbandingan antara Kulit Tipis dan Kulit Tebal di Tangan	13
4. Epidermis dan Isi Dermis Kulit Tipis. Pulasan: trikronn Masson.	13
5. Histologi Kulit Normal Tikus	14
6. Struktur Kimia Asam Fusidat.....	22
7. <i>Rattus norvegicus</i> Galur <i>Sprague-Dawley</i>	24
8. <i>Anredera cordifolia</i>	26
9. Struktur Flavonoid	28
10. Struktur Kimia Tanin	29
11. Struktur Saponin.....	30
12. Strukur Kimia Alkaloid.....	31
13. Kerangka Teori Efek Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Daun Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>) terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat	33
14. Kerangka Konsep Efek Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Daun Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>) terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat	34
15. Alur Penelitian	45
16. Grafik Penyusutan Panjang Luka Sayat.....	48

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Manusia tidak terlepas dari risiko mengalami luka ringan atau luka berat dalam menjalani aktivitas sehari-hari. Luka merupakan kerusakan atau gangguan pada integritas kulit yang menyebabkan ketidakseimbangan struktur anatomi dan fungsi normal jaringan tubuh (Abeje *et al.*, 2022). Berdasarkan penyebabnya, luka terbagi menjadi enam jenis, yaitu luka sayat, luka gigitan, luka lecet, luka bakar, luka robek, dan luka tusuk (Oktaviani *et al.*, 2019). Luka sayat, yang disebabkan oleh pisau dan benda tajam lainnya, sering terjadi dalam aktivitas harian. Akibatnya, luka seperti ini tidak mendapatkan perhatian atau perawatan yang memadai karena dianggap tidak memerlukan penanganan khusus (Kang *et al.*, 2019).

Angka prevalensi luka atau cedera di Indonesia pada tahun 2018 meningkat sebesar 0,7% dibandingkan dengan tahun 2013, yakni dari 7,5% menjadi 8,2% secara nasional (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Provinsi Sulawesi Tenggara memiliki angka prevalensi luka atau cedera tertinggi, yaitu sebesar 13,8% dengan persentase luka robek, tusuk, atau iris mencapai 23,1%, sedangkan Gorontalo memiliki angka prevalensi luka atau cedera terendah, yakni sebesar 6,9% dengan persentase luka robek, tusuk, atau iris mencapai 22,3%. Provinsi Lampung memiliki prevalensi luka sebesar 8,1%, dengan rentang 7,5% hingga 8,7%. Prevalensi luka robek, tusuk, atau iris di Provinsi Lampung pada tahun 2018 mencapai 14,8% dari seluruh luka. Proporsi tertinggi terdapat pada kelompok usia 15–24 tahun, yaitu sebesar 32,3% dari total kejadian cedera pada kelompok usia. Angka kejadian tetap relatif tinggi pada usia 25–34 tahun (28,7%) dan 35–44 tahun (26,4%). (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Data dari survei *Prevalence Study on Surgical Conditions* (PRESCO) pada tahun 2020 di Sierra Leone menunjukkan bahwa terdapat 143 orang dari 3.600 individu mengalami total 151 luka selama tahun sebelum wawancara (insidens 4,2%). Sebagian besar luka berada pada ekstremitas, yaitu 73,5% dan luka sayat menyumbang proporsi sebesar 32.8% dari semua kejadian luka (Vas Nunes *et al.*, 2024). Seiring dengan meningkatnya prevalensi luka di Indonesia, yang tercatat mengalami kenaikan 0,7% pada tahun 2018 dibandingkan dengan tahun 2013 dan tingginya angka kejadian luka sayat dari survei yang dilakukan oleh PRESCO di Sierra Leone, diperlukan pemahaman proses penyembuhan luka yang melibatkan fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*. Oleh karena itu, penatalaksanaan luka yang adekuat diperlukan untuk menghindari komplikasi, seperti infeksi, hipertrofi jaringan parut, dan proses penyembuhan yang lambat (Kang *et al.*, 2019).

Proses penyembuhan luka terdiri atas empat fase utama, yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodelling* atau maturasi, yang seluruhnya membutuhkan intervensi tepat untuk mencegah terjadinya komplikasi (Tottoli *et al.*, 2020). Fase hemostasis merupakan proses pembekuan darah yang terjadi segera setelah jaringan mengalami cedera, diikuti oleh fase inflamasi yang mengaktifkan sistem imun serta memicu peradangan awal. Fase proliferasi kemudian membentuk jaringan baru melalui aktivitas fibroblas dan angiogenesis, sedangkan fase *remodelling* memperkuat jaringan melalui pematangan. Penanganan luka yang tepat diperlukan agar proses penyembuhan berlangsung secara optimal kolagen (Baranoski & Ayello, 2015; Bryant & Nix, 2015).

Beragam tanaman obat telah dimanfaatkan secara luas di Indonesia sebagai bentuk pengobatan tradisional untuk berbagai masalah kesehatan. Tren pemanfaatan tanaman obat terus berkembang seiring dengan meningkatnya dukungan bukti ilmiah terhadap efektivitasnya. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan bahwa 24,6% rumah tangga di Indonesia memanfaatkan Taman Obat Keluarga (TOGA) sebagai bentuk pengobatan

tradisional mandiri (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Pengobatan herbal dianggap lebih aman dan memiliki efek samping yang relatif rendah apabila digunakan dengan dosis dan cara yang tepat, khususnya dalam mempercepat penyembuhan luka (Yunanda & Rinanda, 2016). Salah satu tanaman yang saat ini sedang populer digunakan untuk menyembuhkan luka adalah daun binahong (*Anredera cordifolia*).

Binahong (*A. cordifolia*) merupakan tanaman rambat yang dapat tumbuh secara optimal di berbagai kondisi lingkungan, baik di wilayah dataran rendah maupun dataran tinggi, yang sesuai dengan karakteristik iklim tropis di Indonesia (Ningrum *et al.*, 2022). Pembiakan tanaman binahong (*A. cordifolia*) secara vegetatif umumnya dilakukan melalui stek batang, karena metode ini lebih mudah dan efektif. Stek batang memiliki tunas serta jaringan meristem yang dapat membentuk akar dengan cepat, sehingga mempercepat pertumbuhan tanaman baru (Tampubolon *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Hanafiah *et al.* (2019) menemukan bahwa ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*), yang berfungsi untuk mendorong proliferasi sel fibroblas, dapat berfungsi sebagai alternatif untuk pengobatan luka. Pariyana *et al.* (2016) juga mengemukakan bahwa terdapat potensi pada ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) dalam meningkatkan sintesis kolagen pada jaringan yang mengalami luka sayat. Hasil studi Laksmiawati *et al.* (2017) menunjukkan ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) dapat menghambat aktivasi berlebih mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Hambatan aktivasi mediator ini dapat menurunkan reaksi inflamasi, mempercepat peralihan dari fase inflamasi ke fase proliferasi pada jaringan yang terluka, dan mengurangi pembentukan jaringan parut atau sikatriks.

Menurut Rahma (2016), salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) dapat mempercepat proses re-epitelisasi pada luka bakar tikus karena kandungan saponin, flavonoid, alkaloid, dan terpenoidnya yang dapat memicu proliferasi epidermis dan migrasi keratinosit. Selain itu, penelitian oleh Effendi *et al.*

(2019) membuktikan bahwa salep ekstrak etanol daun binahong memiliki efektivitas dalam mempercepat penyembuhan luka gores pada kelinci. Penelitian oleh Septiana *et al.* (2019) menemukan efek gel 5% daun binahong (*A. cordifolia*) mendukung peningkatan re-epitelisasi secara signifikan dibanding pengobatan standar pada penyembuhan luka jaringan gingiva pascapencabutan gigi. Hal ini mengindikasikan potensi daun binahong (*A. cordifolia*) sebagai alternatif alami untuk meningkatkan penyembuhan luka.

Penelitian oleh Nafiisah *et al.* (2024) menemukan bahwa flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin masih ada dalam ekstrak etanol 70% daun binahong (*A. cordifolia*) yang disimpan selama 12 bulan. Penelitian oleh Hanifah & Anjani (2022) juga menemukan bahwa daun binahong (*A. cordifolia*) yang diekstrak dengan pelarut air mengandung senyawa metabolit sekunder, yakni flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin yang berfungsi dalam penyembuhan luka. Penelitian ini dilakukan dengan skrining fitokimia pada daun binahong (*A. cordifolia*).

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang telah diuraikan di atas, ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) berpotensi menyembuhkan luka, namun masih terbatas pada model luka bakar, re-epitelisasi pada jaringan gingiva, dan pengamatan luka terbuka secara mikroskopis. Belum banyak penelitian yang secara spesifik mengevaluasi efektivitas kandungan daun binahong (*A. cordifolia*) dalam konsentrasi berbeda terhadap penyembuhan luka sayat, terutama berdasarkan parameter makroskopis secara detail. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai efek pemberian topikal ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) terhadap penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan mengamati perubahan makroskopisnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas, peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian topikal ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) berpengaruh terhadap durasi penyembuhan dan perubahan ukuran luka sayat pada kulit tikus putih (*R. norvegicus*)?
2. Berapa konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) yang paling efektif menyembuhkan luka sayat pada kulit tikus putih (*R. norvegicus*) antara 10%, 20%, dan 40%?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) yang diberikan secara topikal terhadap proses penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*R. norvegicus*) dengan pengamatan makroskopis.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini, meliputi :

1. Mengetahui efek ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) yang diberikan secara topikal terhadap percepatan durasi proses penyembuhan luka sayat kulit tikus putih (*R. norvegicus*);
2. Mengetahui efek ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) yang diberikan secara topikal terhadap perubahan ukuran luka sayat pada kulit tikus putih (*R. norvegicus*); dan
3. Mengetahui konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) yang paling efektif dalam proses penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*R. norvegicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengalaman baru dan memperluas pengetahuan peneliti dalam menganalisis efek teraupetik dari ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) pada proses penyembuhan luka. Selain itu, penelitian ini bermanfaat untuk mengembangkan kemampuan peneliti merancang penelitian eksperimental, mengolah data statistik, serta menggunakan model hewan percobaan dalam studi penyembuhan luka.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi ilmu pengetahuan untuk memanfaatkan tanaman binahong (*A. cordifolia*) sebagai obat herbal alami dalam mempercepat penyembuhan luka sayat. Selain itu, penelitian ini dapat membantu edukasi masyarakat tentang potensi daun binahong dalam dunia medis, sehingga masyarakat dapat mempercayai penggunaan terapi herbal yang terbukti secara ilmiah.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan akademik di institusi. Selain itu, hasil penelitian bisa menjadi referensi bagi mahasiswa untuk penelitian selanjutnya. Hasil penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai acuan untuk memperluas kerja sama dengan berbagai pihak di sektor kesehatan atau farmasi oleh institusi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Integumen

2.1.1 Definisi dan Fungsi

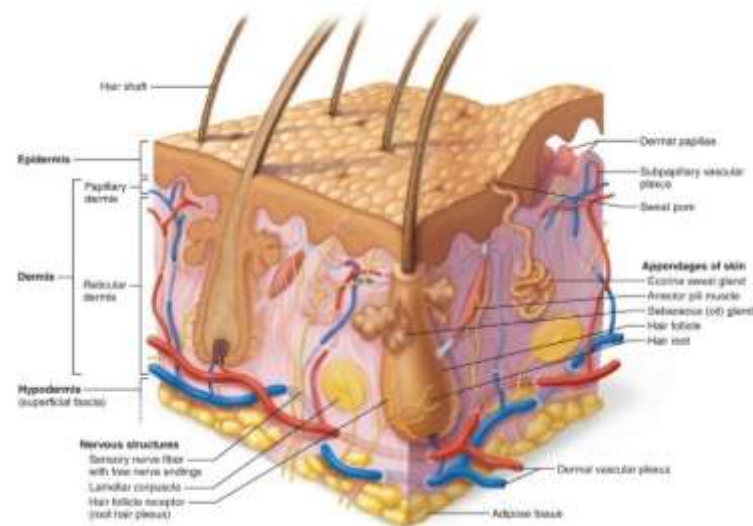
Sistem integumen merupakan sistem yang terusun dari kulit dan turunannya, berupa pilus, unguis, kelenjar sudorifera, dan kelenjar sebacea (Gartner & Hiatt, 2007). Sistem integumen bersifat kedap air dan berfungsi melindungi jaringan di bawahnya dengan memberikan bantalan terhadap luka atau cedera, memisahkan, dan memberikan respons terhadap stimulasi dari lingkungan eksternal (Ramadhani & Widyaningrum, 2022; Susanti *et al.*, 2022). Selain itu, sistem ini berperan sebagai pertahanan pertama terhadap infeksi dengan mencegah masuknya bakteri maupun virus patogen ke dalam tubuh (Sherwoord, 2018).

2.1.2 Definisi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh yang berfungsi sebagai penghalang mekanis antara lingkungan luar dengan jaringan di bawahnya serta berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh yang dinamis. Kulit pada orang dewasa memiliki berat rata-rata 9 pon dan menutup permukaan sekitar 1,86 m² (Sherwood, 2018). Organ ini menyumbang sekitar 15% dari total berat badan orang dewasa dan memiliki ketebalan yang beragam, mulai 0,1 mm di bagian paling tipis, yaitu kelopak mata, hingga mencapai 1,5 mm di bagian paling tebal, yaitu pada telapak tangan dan telapak kaki (Lawton, 2019). Kulit terbagi menjadi tiga lapisan, yakni epidermis, dermis, dan hipodermis dengan struktur anatomi dan fungsi yang berbeda-beda (Goldsmith *et al.*, 2019).

2.1.3 Anatomi Kulit

Kulit terdiri atas tiga lapisan, yakni epidermis, dermis, dan hipodermis (Sherwood, 2018). Epidermis merupakan lapisan terluar yang tersusun dari jaringan epitel yang tebal. Di bawahnya, terdapat dermis yang tersusun dari jaringan ikat berserat. Di bagian yang lebih dalam, terdapat hipodermis yang tersusun atas jaringan ikat areolar longgar dan jaringan adiposa. Walaupun hipodermis bukan bagian langsung dari sistem integumen, lapisan ini memiliki peran yang mendukung fungsi kulit (Gambar 1) (Marieb *et al.*, 2017).

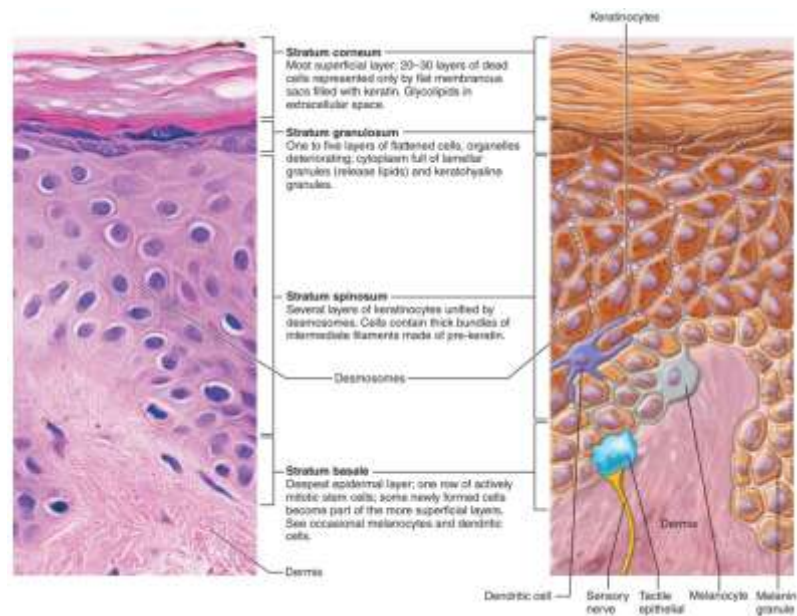


Gambar 1. Struktur Kulit
Sumber: Marieb *et al.*, 2017

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang ketebalannya bervariasi, mulai dari 0,5 mm di kelopak mata hingga 1,5 mm di telapak tangan dan kaki (Gilaberte *et al.*, 2016). Lapisan ini tersusun dari jaringan epitel berlapis yang mengalami proses diferensiasi terminal. Sebagian besar sel penyusunnya adalah keratinosit yang berasal dari dasar epidermis menuju permukaan kulit dan membentuk beberapa lapisan yang jelas. Sel-sel epidermis terikat erat satu sama lain melalui suatu struktur protein yang disebut desmosom. Struktur ini terhubung dengan filamen keratin di dalam sel untuk membentuk

lapisan penutup yang kuat dan kohesif (McGrath & Uitto, 2023; Sherwood, 2018). Lapisan epidermis memiliki tiga lapisan sel lain yang jumlahnya lebih sedikit, yaitu melanosit sebagai pembentuk pigmen, sel Langerhans sebagai sel imun penyaji antigen, dan sel Merkel atau sel taktil epitelial. Perbedaan utama pada epidermis terletak pada ketebalan lapisannya, yaitu antara kulit tebal dan kulit tipis. Ketebalannya bervariasi mulai dari 75 μm sampai 150 μm untuk kulit tipis, sedangkan kulit tebal mulai dari 400 μm sampai 1400 μm (Mescher, 2017). Epidermis pada kulit tipis tersusun atas empat lapisan utama, yaitu stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum (Gambar 2) (McGrath & Uitto, 2023; Mescher, 2017).



Gambar 2. Sel-sel dan Lapisan Epidermis
Sumber: Marieb *et al.*, 2017

Stratum germinativum atau basal merupakan lapisan terbawah yang berada langsung di atas membran basal. Sebagian lapisan ini tersusun atas sel-sel dengan aktivitas proliferasinya tinggi (Gilaberte *et al.*, 2016). Sebagian sel dari lapisan ini akan membentuk keratinosit yang bermigrasi ke atas untuk melanjutkan proses diferensiasi menuju

lapisan berikutnya, yaitu stratum spinosum. Keratinosit pada lapisan ini membentuk ikatan antarsel melalui desmosom. Struktur inilah yang menimbulkan tampilan duri (*spike*) saat diamati menggunakan mikroskop. Selain itu, granula lamelar yang mengandung lipid mulai tampak di dalam keratinosit (Losquadro, 2017). Lapisan selanjutnya adalah stratum granulosum atau lapisan granular yang sitoplasmanya mengandung massa basofilik intens yang dikenal sebagai granul keratohialin. Granul ini tidak dibatasi oleh membran dan tersusun atas filaggrin serta protein lain yang berperan dalam mengikat tonofibril keratin ke struktur sitoplasma (Mescher, 2017). Filagrin mulai terbentuk dalam granula ini dari protein prekursor yang disebut profilagrin. Sel-sel pada lapisan granular secara bertahap kehilangan organelnya dan menjadi lebih padat, kemudian membentuk lapisan terluar epidermis, yaitu stratum korneum (Losquadro, 2017).

Kulit tebal seperti telapak tangan dan telapak kaki memiliki lapisan transisi bernama stratum lusidum yang letaknya di bawah stratum korneum. Lapisan ini tersusun atas lapisan tipis sel eosinofilik yang sangat pipih. Organel dan nukleusnya telah mengalami degenerasi, sedangkan sitoplasma didominasi oleh filamen keratin padat yang berhimpitan (Mescher, 2017). Stratum korneum merupakan lapisan berkeratin yang lapisan paling superfisialnya mengalami deskuamasi atau terlepas dari permukaannya secara terus-menerus (Eroschenko, 2022). Pada lapisan ini, proses keratinisasi selesai. Keratinosit yang saling terikat tadi berada pada perbatasan dermo-epidermal. Dua lapisan berbeda dari perbatasan ini adalah lamina lusidum dan lamina densa. Lamina lusidum tersusun atas filamen jangkar yang menghubungkan hemidesmosom di membran plasma sel basal dengan lapisan yang lebih profunda dan padat, yaitu lamina densa. Lamina ini terhubung dengan dermis di bawahnya melalui fibril jangkar kolagen (Losquadro, 2017).

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan jaringan fibrosa dan elastis yang berfungsi memberikan dukungan struktural serta nutrisi bagi kulit (Gilaberte *et al.*, 2016). Permukaan dermis sangat iregular dan memiliki banyak tonjolan yang disebut papilla dermis. Papilla dermis banyak ditemukan pada kulit yang sering mengalami tekanan. Selama perkembangan embrional, mesenkim dermis peran aktif dalam pembentukan epidermis di atasnya. Sebagai contoh, pada tikus percobaan, dermis telapak kaki selalu menginduksi pembentukan dermis dengan keratin tebal yang tidak bergantung pada tempat asal dermisnya (Mescher, 2017). Dermis terletak tepat di bawah epidermis dan terdiri atas dua lapisan, yaitu dermis papilaris dan dermis retikularis (Gilaberte *et al.*, 2016).

Dermis papilaris mengandung kolagen yang terusun longgar, sedangkan dermis retikularis tersusun atas berkas kolagen yang lebih padat yang sejajar dengan permukaan kulit. Serabut kolagen memiliki diameter rata-rata 38.000 nm dan tersebar bersama serabut elastin di dermis papilaris, sedangkan dermis retikular terdiri atas serabut kolagen dengan diameter rata-rata 80.000 nm yang tersusun lebih longgar dan membentuk jalinan bundel besar. Di antara serabut tersebut, terdapat serabut elastin yang membentuk struktur yang menyelembungi kolagen (Wong *et al.*, 2016). Ruang antarkolagen dan serat elastin mengandung proteoglikan dengan kandungan dermatan sulfat yang tinggi. Serat elastin pada dermis berfungsi sebagai peregangan dan serat kolagennya memberikan kekuatan pada kulit serta terdapat banyak pembuluh darah dan ujung saraf khusus (Mescher, 2017; Sherwood, 2018).

Dermis juga mengandung pembuluh darah, saraf, dan kelenjar keringat (Losquadro, 2017). Saraf efektor yang berjalan ke struktur dermis merupakan serabut pascaganglionik ganglia simpatis. Serabut

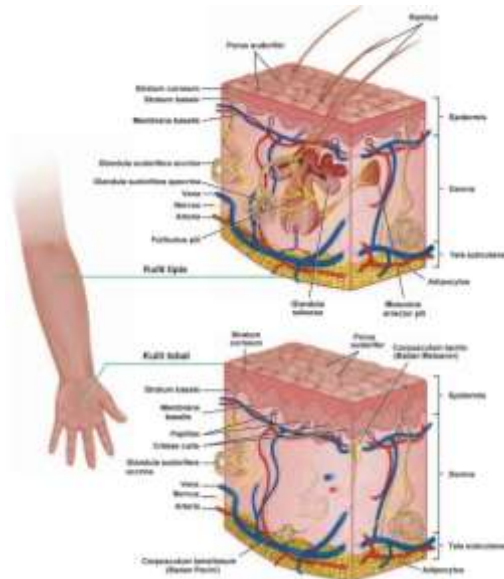
saraf aferen sensorik membentuk jalinan di papilla dermis dan sekitar folikel rambut (Mescher, 2017). Ujung perifer serat saraf aferen di dermis memiliki reseptor yang berfungsi mendeteksi nyeri, suhu, tekanan, dan somatosensorik lainnya, sedangkan ujung perifer serat saraf eferennya mengontrol kaliber pembuluh darah, sekresi kelenjar eksokrin, dan ereksi rambut di kulit (Sherwood, 2018).

3. Hipodermis

Hipodermis yang disebut juga fasia superfisial atau lapisan subkutan terdiri atas jaringan ikat areolar yang membentuk suatu kantong jaringan adiposa yang besar. Jaringan ini berfungsi sebagai isolator panas, sehingga membantu mengurangi pengeluaran panas dari tubuh sekaligus pelindung kulit. Hipodermis mengandung proteoglikan dan glikosaminoglikan yang tinggi (Wong *et al.*, 2016; Marieb *et al.*, 2017). Selain berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak, hipodermis juga menambatkan kulit ke struktur di bawahnya, terutama otot, namun cukup longgar, sehingga memungkinkan pergerakan bebas kulit. Ketebalan hipodermis dapat meningkat secara signifikan saat terjadi penambahan berat badan dengan lokasi yang berbeda-beda (Marieb *et al.*, 2017).

2.1.4 Histologi Kulit

Struktur dan ketebalan lapisan kulit, termasuk epidermis hingga dermis, menentukan klasifikasi antara kulit tebal dan kulit tipis (Gambar 3). Istilah ini mengacu pada ketebalan epidermis, di mana kulit tipis memiliki lapisan epidermis yang lebih dangkal dan komposisi sel yang lebih sederhana dibandingkan kulit tebal. Kulit tipis menutupi hampir seluruh tubuh manusia, sedangkan kulit tebal ditemukan di telapak tangan dan kaki (Eroschenko, 2022).



Gambar 3. Perbandingan antara Kulit Tipis dan Kulit Tebal di Tangan
Sumber: Eroschenko, 2007

Kulit tipis memiliki ketebalan sekitar 75–150 μm dan mengandung folikel rambut, otot arektor pili, kelenjar sebacea, dan kelenjar keringat apokrin serta ekrin (Gartner and Hiatt, 2007; Eroschenko, 2022). Epidermis pada kulit tipis (Gambar 4) terdiri atas epitel skuamosa berlapis serta memiliki lapisan stratum korneum yang tipis dan berkeratin (Eroschenko, 2022).

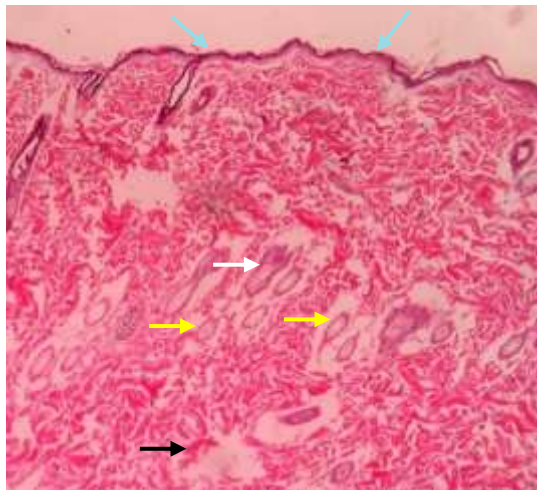


Gambar 4. Epidermis dan Isi Dermis Kulit Tipis. Pulasan: trikronn Masson.
Pembesaran Lemah
Sumber: Eroschenko, 2022

Adneksa kulit, yaitu folikel rambut dan kelenjar sebacea, berkembang dari epidermis dan terletak di dermis. Kelenjar sebacea merupakan kumpulan sel yang terhubung dengan sebuah duktus yang bermuara ke folikel

rambut. Kelenjar ini menghasilkan sebum atau minyak untuk melumasi kulit dan rambut (Eroschenko, 2007; Mescher, 2016). Pada ujung folikel rambut yang melebar terdapat bulbus pili yang dasarnya terindentasi oleh jaringan ikat membentuk papilla dermalis pili. Setiap papilla dermalis pili mengandung anyaman kapiler yang berfungsi sebagai pertahanan folikel rambut (Eroschenko, 2007).

Histologi kulit tikus normal (Gambar 5) pada perbesaran 4x hampir sama dengan manusia secara struktur. Epitel pipih berlapis ditandai dengan panah biru, folikel rambut ditandai dengan panah kuning, kelenjar sebacea ditandai dengan panah putih, dan pembuluh darah ditandai dengan panah hitam.



Gambar 5. Histologi Kulit Normal Tikus
Sumber: Wakkary *et al.*, 2017

2.1.5 Fisiologi Kulit

Selain berperan dalam proteksi, kulit juga berkontribusi pada sistem imunitas, persepsi sensorik, pengaturan kehilangan cairan yang tidak disadari, menjaga homeostasis secara keseluruhan, regulasi suhu, dan pembentukan vitamin D (Someya and Amagai, 2019; Maranduca *et al.*, 2019; Eroschenko, 2022). Berikut adalah uraian tentang fungsi kulit:

1. Proteksi

Kulit memberikan perlindungan terhadap mikroorganisme, bahaya radiasi sinar ultraviolet (UV), serta trauma yang dapat menyebabkan kerusakan mekanis (Someya & Amagai, 2019; Maranduca *et al.*, 2019).

2. Persepsi Sensorik

Kulit mengandung berbagai ujung saraf sensorik, baik yang berkapsul maupun tidak berkapsul, yang berperan dalam merespons stimulasi suhu, sentuhan, nyeri, dan tekanan (Eroschenko, 2022). Faktor lingkungan, seperti perubahan suhu, tekanan mekanis, dan paparan zat kimia dapat memengaruhi persepsi sensorik kulit. Sensasi yang dirasakan bervariasi tergantung pada jenis dan intensitas rangsangan. Interaksi antara reseptor kulit dan jalur saraf menentukan proses pengolahan informasi sensorik dan cara otak menafsirkannya. Respons saraf tertentu dapat memicu refleksi atau adaptasi sensorik. Kulit memiliki termoreseptor, yaitu reseptor khusus yang merespons perubahan suhu. Terjadi aktivasi reseptor *Transient Receptor Potential Melastin 8* (TRPM8) ketika kulit terpapar suhu dingin atau bahan kimia yang menciptakan sensasi dingin. Sedangkan, ketika suhu panas atau zat seperti capsaicin yang menghasilkan sensasi panas atau terbakar mengenai kulit, reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) akan teraktivasi (Bennett-Kenett *et al.*, 2023).

3. Imunitas

Sel-sel imun yang menetap di epidermis, dermis, hingga jaringan lemak subkutan berinteraksi dengan sel epitel, fibroblas, adiposit, dan neuron untuk menjaga keseimbangan imun serta fungsi barier kulit. Komponen utama sistem imun pada kulit meliputi sel T, sel dendritik, makrofag, serta *Innate Lymphoid Cells* (ILCs). ILCs memiliki kemampuan menghasilkan sitokin menyerupai sel T *helper*,

namun dapat diaktifkan tanpa interaksi antigen-MHC. Sel-sel tersebut merespons cepat sinyal sel epitel dan jaringan penunjang, serta berperan penting dalam menghadapi infeksi, proses penyembuhan luka, dan berbagai kondisi inflamasi kulit (McGrath & Uitto, 2023).

4. Regulasi Suhu

Kulit berperan penting dalam termoregulasi tubuh melalui beberapa mekanisme utama, yaitu vasodilatasi dan vasokonstriksi, produksi dan evaporasi keringat, isolasi panas oleh folikel rambut, serta regulasi melalui reseptor termal. Ketika suhu tubuh meningkat, terjadi vasodilatasi di mana pembuluh darah di kulit melebar untuk melepaskan panas ke lingkungan luar, sedangkan saat suhu menurun, terjadi vasokonstriksi untuk mempertahankan panas (Sussman & Bates-Jensen, 2019). Pembuluh darah yang terlibat adalah pembuluh darah superfisial (Eroschenko, 2022). Keringat yang diproduksi kelenjar keringat akan mengalami evaporasi dan menyerap panas, kemudian menurunkan suhu tubuh secara efektif. Dalam kondisi dingin, terjadi *piloerection* atau berdirinya rambut akibat kontraksi otot arrector pili yang membantu membentuk lapisan isolatif untuk mempertahankan panas. Selain itu, reseptor suhu di kulit mengirimkan sinyal ke hipotalamus untuk mengaktifkan respons tubuh, seperti berkeringat atau menggigil untuk menjaga homeostasis suhu tubuh secara optimal (Sussman & Bates-Jensen, 2019).

5. Pembentukan Vitamin D

Kulit memiliki peran penting dalam sintesis vitamin D. Saat terpapar sinar ultraviolet B (UVB) dari matahari, senyawa prekursor 7-dehidrokolesterol yang terdapat di lapisan epidermis akan diubah menjadi vitamin D₃ (kolekalsiferol) (Hall, 2016). Sel keratinosit di epidermis berkontribusi besar pada proses tersebut karena mengandung enzim yang berperan mengubah vitamin D menjadi metabolit aktif. Vitamin D esensial berfungsi meningkatkan penyerapan kalsium di mukosa usus dan berperan dalam mengatur metabolisme mineral dan kesehatan tulang (Eroschenko, 2022).

6. Ekskresi

Cairan tubuh, seperti garam natrium, air, urea, dan zat sisa yang mengandung nitrogen, serta keringat yang dihasilkan oleh kelenjar sudorifera akan diekskresikan melalui permukaan kulit (Eroschenko, 2022).

2.2 Luka

2.2.1 Definisi Luka

Luka adalah kerusakan yang terjadi pada jaringan tubuh akibat berbagai faktor (Purnama *et al.*, 2017). Faktor-faktor yang dapat menyebabkan luka, meliputi trauma tajam atau tumpul, perubahan suhu, paparan zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan (Wintoko & Yadika, 2020). Hilangnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh, baik yang terjadi pada permukaan seperti epitel kulit maupun pada lapisan lebih dalam seperti jaringan subkutis, lemak, otot, tulang, hingga struktur kompleks seperti tendon, pembuluh darah, dan saraf, umumnya terjadi akibat trauma fisik dari luar (Primadina *et al.*, 2019). Keadaan ini tidak hanya mengganggu keutuhan jaringan, tetapi juga dapat menurunkan fungsi perlindungan alami kulit serta dapat melibatkan atau tidak melibatkan kerusakan jaringan di sekitarnya (Wintoko & Yadika, 2020).

2.2.2 Luka Sayat (*vulnus scissum*)

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan bentuk, kedalaman, dan mekanisme terjadinya menjadi luka terbuka dan luka tertutup. Selain itu, luka juga dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi, yaitu luka akut dan luka kronis. Luka terbuka adalah luka dengan kerusakan pada permukaan kulit yang terbuka ke lingkungan luar. Sedangkan, luka tertutup adalah luka yang terjadi tanpa kerusakan pada permukaan kulit namun terdapat kerusakan jaringan di bawahnya, seperti memar atau kontusio (Ismunandar *et al.*, 2018). Luka sayat (*vulnus scissum*) terjadi akibat benda tajam seperti pisau atau silet yang menyebabkan tepi luka yang rata dan bersih. Luka sayat biasanya berdarah cukup banyak, namun proses penyembuhannya relatif cepat jika dirawat dengan tepat (Ismunandar *et al.*, 2018; Primadina *et al.*, 2019).

2.2.3 Durasi Penyembuhan Luka

Berdasarkan durasi penyembuhannya, luka diklasifikasikan menjadi :

1. Luka Akut

Luka akut merupakan luka yang mengalami proses penyembuhan normal dan selesai dalam waktu relatif singkat, biasanya kurang dari 2-3 minggu atau 14-21 hari. Penyembuhan luka akut mengikuti tahapan fisiologis yang teratur, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* atau maturasi. Contoh luka akut adalah luka sayat, luka robek, luka tusuk, dan luka lecet yang mendapat penanganan tepat, sehingga jaringan dapat pulih dengan baik tanpa komplikasi (Bryant & Nix, 2015; Abbas *et al.*, 2015).

2. Luka Kronis

Luka kronis merupakan jenis luka yang mengalami gangguan proses penyembuhan atau tidak menunjukkan penyembuhan yang adekuat dalam kurun waktu lebih dari 4-6 minggu. Luka ini seringkali disertai gangguan pada proses inflamasi dan proliferasi, infeksi berulang, atau faktor-faktor lain seperti hipoksia, gangguan vaskular, diabetes

melitus, dan malnutrisi yang menghambat regenerasi jaringan. Luka kronis biasanya menunjukkan tanda-tanda inflamasi yang menetap, jaringan granulasi yang buruk, dan risiko infeksi yang tinggi (Bryant & Nix, 2015; Ramadhani *et al.*, 2021).

2.2.4 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan mekanisme biologis yang kompleks dan dinamis dengan tujuan memulihkan kembali struktur dan fungsi jaringan yang mengalami kerusakan akibat cedera. Proses ini melibatkan berbagai jenis sel, molekul sinyal, dan komponen matriks ekstraseluler yang bekerja secara terkoordinasi (Kumar *et al.*, 2020; Tortora and Derrickson, 2018). Empat fase utama penyembuhan luka, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* (Kumar *et al.*, 2020).

1. Fase Hemostasis

Fase hemostasis merupakan tahap paling awal dalam penyembuhan luka dan terjadi segera setelah jaringan mengalami cedera. Fase ini memiliki tujuan utama untuk menghentikan perdarahan melalui respons vaskular dan aktivasi trombosit (Tortora & Derrickson, 2018). Vasokonstriksi lokal terjadi sebagai respons awal akibat pelepasan zat vasokonstriktor seperti endotelin oleh sel endotel yang mengalami kerusakan, sehingga terjadi penyempitan pembuluh darah secara sementara. Trombosit kemudian berperan penting dengan menempel pada kolagen yang terpapar akibat cedera dan membentuk sumbatan awal berupa sumbat platelet sebagai upaya menutup luka secara mekanis.

Selain itu, trombosit melepaskan berbagai mediator kimia seperti adenosin difosfat (ADP), serotonin, dan tromboksan A₂, yang memperkuat agregasi trombosit serta meningkatkan vasokonstriksi (Kumar *et al.*, 2020). Proses ini dilanjutkan dengan aktivasi sistem koagulasi plasma melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik, yang

kemudian mengubah fibrinogen menjadi fibrin untuk membentuk bekuan darah yang stabil (Tortora & Derrickson, 2018).

2. Fase Inflamasi

Setelah fase hemostasis, tubuh memasuki fase inflamasi yang dimulai beberapa jam setelah cedera dan dapat berlangsung hingga beberapa hari, tergantung pada tingkat kerusakan jaringan. Tujuan utama dari fase ini adalah untuk membersihkan luka dari debris jaringan dan mikroorganisme patogen, serta mempersiapkan lingkungan yang kondusif bagi proses penyembuhan selanjutnya. Sel imun yang pertama kali bereaksi adalah neutrofil, yang mendominasi respon inflamasi akut dan berfungsi dalam proses fagositosis terhadap patogen serta jaringan yang rusak (Kumar *et al.*, 2020).

Sekitar 24 hingga 48 jam kemudian, makrofag mensekresikan berbagai sitokin seperti *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), dan *tumour necrosis factor-alfa* (TNF- α) yang mengatur aktivitas seluler dan memperkuat proses penyembuhan (Kumar *et al.*, 2020). Pada saat yang sama, mediator lipid seperti prostaglandin dan leukotrien juga dilepaskan, sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular dan menyebabkan eksudasi cairan ke jaringan (Tortora & Derrickson, 2018).

3. Fase Proliferasi

Fase berikutnya adalah fase proliferasi, yang umumnya berlangsung mulai hari ke-3 hingga hari ke-10 setelah cedera (Kumar *et al.*, 2020). Jaringan granulasi yang terbentuk pada fase ini mengandung fibroblas, pembuluh kapiler baru, dan kolagen awal yang seluruhnya berkontribusi dalam memperkuat struktur jaringan yang sedang regenerasi. Fibroblas memiliki peran penting dalam sintesis kolagen tipe III serta produksi glikosaminoglikan dan proteoglikan, yang berfungsi membentuk matriks ekstraseluler sebagai fondasi jaringan

baru (Mescher, 2011). Angiogenesis, atau proses pembentukan kapiler baru, berlangsung melalui aktivasi sel endotel oleh faktor-faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF) sehingga memungkinkan suplai darah ke area luka untuk mendukung proses metabolisme seluler (Kumar *et al.*, 2020). Selain itu, proses reepitelisasi berlangsung secara bersamaan, ditandai dengan migrasi dan proliferasi sel epitel dari tepi luka ke arah tengah untuk menutupi permukaan luka (Tortora & Derrickson, 2018).

4. Fase *Remodelling* atau Maturasi

Fase *remodelling* atau maturasi merupakan fase akhir dalam proses penyembuhan luka yang dapat berlangsung selama beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah luka tertutup (Kumar *et al.*, 2020). Selama fase ini, kolagen tipe III yang semula disintesis oleh fibroblas secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I yang memiliki daya tahan tarik lebih tinggi, sehingga memperkuat dan menstabilkan jaringan yang terbentuk (Mescher, 2017). Proses reorganisasi matriks ekstraseluler juga terjadi, termasuk pengurangan jumlah kapiler akibat regresi vaskular yang mengarah pada pengurangan vaskularitas jaringan granulasi. Fase *remodelling* berakhir dengan terbentuknya jaringan parut (*scar tissue*), yang berfungsi menutup luka namun tidak memiliki struktur dan fungsi fisiologis yang sama seperti jaringan normal (Kumar *et al.*, 2020).

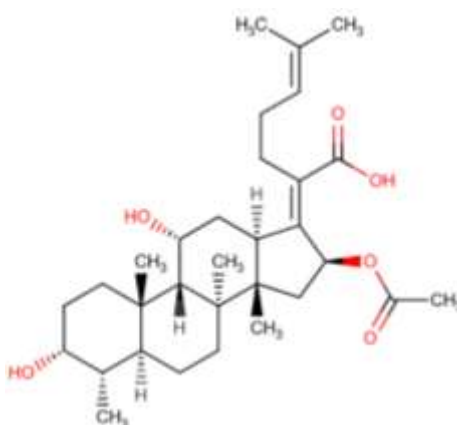
2.2.5 Faktor yang Memengaruhi Proses Penyembuhan Luka

Efektivitas dan kualitas proses penyembuhan luka, baik secara lokal maupun sistemik, dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor lokal meliputi adanya infeksi, iskemia jaringan, serta keberadaan benda asing yang dapat menghambat fase inflamasi dan memperpanjang proses penyembuhan. Sementara itu, faktor sistemik mencakup status nutrisi (khususnya kecukupan vitamin C dan protein), usia lanjut, keberadaan penyakit

kronik seperti diabetes melitus, serta penggunaan obat-obatan immunosupresif yang dapat menurunkan respons imun tubuh (Kumar *et al.*, 2020). Keseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen juga sangat berperan dalam menentukan hasil akhir dari proses penyembuhan. Ketidakseimbangan dalam proses ini dapat menyebabkan gangguan seperti pembentukan jaringan parut hipertrofik atau bahkan keloid, yang bersifat patologis (Mescher, 2017).

2.3 Asam Fusidat

Asam fusidat merupakan antibiotik streoidal yang dihasilkan dari jamur *Fusidium coccineum* (Curbete *et al.*, 2016) dengan struktur kimianya $C_{31}H_{48}O_6$ (Gambar 6).



Sumber: DrugBank, 2024

Gambar 6. Struktur Kimia Asam Fusidat

Asam fusidat bekerja dengan menghambat faktor elongasi G pada ribosom setelah hidrolisis GTP sehingga menghambat elongasi protein bakteri (Koripella *et al.*, 2012) dan aktif melawan *Staphylococcus aureus*, termasuk *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium minutissimum*, *Staphylococcus pyogenes*, dan *Propionibacterium acnes*. Antibiotik ini biasanya digunakan 2-3 kali per hari selama maksimal dua minggu dalam sediaan krim atau salep 2%. Asam fusidat memiliki efek samping berupa dermatitis kontak alergi yang sangat jarang

terjadi (<1%). Di beberapa tempat, asam fusidat dikombinasikan dengan kortikosteroid untuk pengobatan dermatitis atopik (Kang *et al.*, 2019).

Asam fusidat dipilih sebagai kontrol positif pada penelitian ini karena efeknya sebagai antimikroba yang menekan pertumbuhan bakteri sehingga proses inflamasi ini dapat berlangsung lebih cepat tanpa adanya pemanjangan fase. Selain itu, asam fusidat bersifat lipofilik sehingga memiliki kemampuan penetrasi yang baik ke seluruh lapisan kulit, termasuk lapisan lemak di kulit. Sifat lipofilik ini memudahkan asam fusidat menembus lapisan lipid tersebut sehingga efektif menghambat pertumbuhan bakteri di lapisan kulit yang terluka (Frosini *et al.*, 2017).

2.4 Hewan Coba Penelitian Tikus Putih (*R. norvegicus*)

2.4.1 Pemilihan Tikus Putih (*R. norvegicus*) sebagai Hewan Coba

Tikus putih (*R. norvegicus*) merupakan hewan pengerat yang umum digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian biomedis. Galur yang biasa digunakan dalam penelitian meliputi *Sprague-Dawley*, *Wistar*, dan *Long-Evans* (Schröder *et al.*, 2020). Kemajuan teknologi penyuntingan genom semakin menjadikan tikus sebagai alternatif yang sebanding. Pemilihan antara tikus dan mencit sebagai hewan uji coba bergantung pada karakteristik anatomi, faal, dan farmakologi masing-masing yang relevan dengan studi biologis yang ditargetkan. Tikus putih memiliki berat 8-10 kali lebih besar daripada mencit sehingga lebih mudah untuk ditangani dan diberikan perlakuan. Tikus yang lebih besar memungkinkan untuk mensimulasikan area luka yang lebih luas (Ghanbari *et al.*, 2024).

Tikus putih menunjukkan respons stres yang lebih rendah terhadap interaksi manusia daripada mencit. Hewan coba ini merupakan model yang sangat baik, terutama dalam banyak kasus penyakit kompleks karena kemiripan sistem regulasi tubuhnya dengan manusia serta pengembangbiakannya yang mudah. Selain itu, tikus putih memiliki

sejarah panjang lebih dari 150 tahun dalam penelitian biologi yang menyediakan banyak literatur yang dapat memberikan informasi dan mendukung upaya penelitian dasar (Smith *et al.*, 2019).

2.4.2 Taksonomi Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Penelitian ini menggunakan galur *Sprague-Dawley* (Gambar 7) sebagai hewan uji coba. Berikut ini adalah klasifikasi tikus yang digunakan (Tandi *et al.*, 2017; Wati *et al.*, 2024):

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Subfilum : Vertebrata
 Kelas : Mamalia
 Ordo : Rodentia
 Familia : Murinae
 Genus : Rattus
 Spesies : *Rattus norvegicus*
 Strain : *Sprague-Dawley*



Sumber: Rosidah *et al.*, 2020

Gambar 7. *Rattus norvegicus* Galur *Sprague-Dawley*

2.4.3 Morfologi Tikus Putih (*R. norvegicus*) Galur *Sprague-Dawley*

Tikus putih (*R. norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* pertama kali dikembangkan sekitar tahun 1925 oleh Robert Worthington Dawley yang merupakan seorang ahli kimia fisik dari Universitas Wisconsin. Pembentukan galur ini diawali dengan perkawinan silang antara tikus jantan bercorak *hooded* dengan enam ekor tikus betina albino sebagai

induk awal (Schröder *et al.*, 2020). Tikus putih (*R. norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* secara morfologi memiliki ukuran tubuh yang relatif lebih besar dengan kepala yang panjang dan ramping dibandingkan galur *Wistar*. Panjang ekor tikus ini umumnya setara atau bahkan melebihi panjang tubuhnya dan berat badannya rata-rata berkisar antara 250 hingga 520 gram. Galur *Sprague-Dawley* juga memiliki sistem reproduksi yang lebih stabil dan perilakunya yang lebih jinak sehingga mudah ditangani dalam penelitian daripada tikus *Wistar* (Wati *et al.*, 2020).

2.5 Binahong (*Anredera cordifolia*)

2.5.1 Taksonomi Binahong (*A. cordifolia*)

Tanaman binahong diklasifikasikan sebagai berikut (Wahyudi *et al.*, 2016; Anwar & Soleha, 2016):

Kingdom : Plantae
 Subkingdom : Tracheobionta
 Superdivisio : Spermetophyta
 Divisio : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Subkelas : Hammelidae
 Ordo : Caryophyllales
 Familia : Basellaceae
 Genus : Anredera
 Spesies : *Anredera cordifolia*



Gambar 8. *Anredera cordifolia*

Sumber: Shutterstock/Joyotejo. Diakses melalui Kompas.com (diakses 2025)

2.5.2 Morfologi Binahong (*A. cordifolia*)

Binahong (*A. cordifolia*) adalah tanaman merambat yang berasal dari Paraguay, Brazil bagian Selatan dan Argentina bagian Utara yang tumbuh dengan tinggi lebih dari 6 meter. Tanaman ini memiliki ciri khas berupa daun berbentuk hati dengan panjang 5-10 cm dan lebar 3-8 cm, berwarna hijau tua, ujung daun runcing, pangkal daun berlekuk, tepi daun rata, dan tangkai daunnya pendek (Gambar 8). Batang binahong (*A. cordifolia*) berbentuk silindris, bersifat sukulen, dan permukaannya halus. Akar binahong (*A. cordifolia*) berwarna coklat membentuk umbi dan lunak (Wahyuni *et al.*, 2016).

2.5.3 Kandungan dan Manfaat Binahong (*A. cordifolia*)

Tanaman binahong (*A. cordifolia*) diketahui mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang berperan penting dalam aktivitas farmakologisnya. Penelitian oleh Achmad *et al.* (2024) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) mengandung flavonoid, fenolik, saponin, alkaloid, serta triterpenoid yang berpotensi berperan dalam aktivitas antibakteri. Penelitian serupa oleh Susanti (2019) juga mengonfirmasi tingginya kandungan total fenolik pada daun binahong (*A. cordifolia*), yang berkontribusi pada aktivitas antioksidannya. Selain itu, Tjahjani & Yusniawati (2017)

mengungkapkan keberadaan senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan triterpenoid dalam sediaan celup daun binahong, yang mendukung penggunaannya dalam pengobatan herbal modern. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun binahong (*A. cordifolia*) tersebut tetap stabil dalam ekstrak etanol meskipun disimpan selama 12 bulan (Nafiisah *et al.*, 2024).

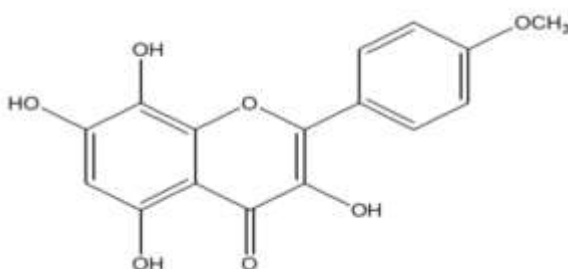
Secara farmakologis, kandungan senyawa aktif dalam daun binahong (*A. cordifolia*) telah dikaitkan dengan berbagai aktivitas biologis, antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, hingga mempercepat regenerasi jaringan pada luka. Senyawa-senyawa tersebut bekerja melalui berbagai mekanisme yang saling melengkapi, mulai dari menetralkan radikal bebas, menghambat pertumbuhan mikroba patogen, menurunkan respon inflamasi, hingga menstimulasi proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen. Berikut ini adalah penjelasan terkait zat fitokimia yang terkandung pada binahong (*A. cordifolia*) (Kristianingrum *et al.*, 2017; Hanafiah *et al.*, 2019):

1. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu golongan polifenol yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi daun binahong (*A. cordifolia*). Senyawa ini memiliki struktur dasar berupa dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh tiga karbon (Gambar 9). Secara farmakologis, flavonoid memiliki manfaat sebagai antioksidan kuat karena mampu menangkap radikal bebas sehingga mencegah kerusakan DNA dan lipid membran. Selain itu, flavonoid juga berfungsi sebagai antiinflamasi dengan memproduksi IL-6 dan TNF- α serta sebagai antibakteri dengan menghambat kerja enzim bakteri (Khoirunnisa & Sumiwi, 2019).

Senyawa ini bekerja dengan menekan proses peradangan, antara lain melalui penurunan kadar mediator proinflamasi seperti PGE2, LTB-4, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , dan enzim COX-2. Di sisi lain, flavonoid juga mampu meningkatkan produksi mediator

antiinflamasi, terutama *interleukin-10* (IL-10). Selain itu, flavonoid berfungsi menghambat ekspresi *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-Kb), yaitu molekul yang berkontribusi pada hambatan penyembuhan luka. Flavonoid juga berperan dalam proses proliferasi dengan bertindak sebagai promotor angiogenesis dan vaskulogenesis (Irawan *et al.*, 2023).



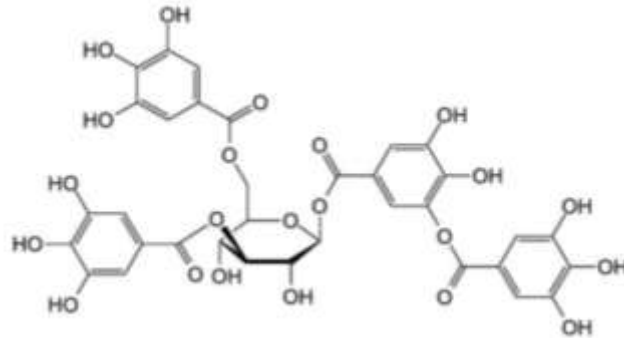
Gambar 9. Struktur Flavonoid
Sumber: Rasidah *et al.*, 2019

2. Tanin

Tanin adalah senyawa polifenol dengan berat molekul tinggi yang mampu mengendapkan protein (Gambar 10). Senyawa ini dibagi menjadi tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin berfungsi menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur serta menangkap radikal bebas dan menghambat peroksidasi lipid (Sunani & Hendriani, 2022). Tanin juga menjadi salah satu senyawa aktif yang berperan penting dalam fase awal penyembuhan luka, yaitu fase hemostasis. Pada fase ini, tubuh menghentikan perdarahan melalui mekanisme vasokonstriksi dan pembentukan bekuan darah.

Tanin, bersama dengan saponin, glikosida, serta senyawa fenolik lainnya, memiliki efek hemostatik yang mendukung proses ini. Efek tersebut diperoleh melalui beberapa mekanisme, antara lain dengan merangsang proses koagulasi melalui peningkatan aktivitas faktor XII dan kadar fibrinogen dalam plasma, menghambat proses fibrinolisis, menyebabkan konstiksi otot polos, serta meningkatkan agregasi platelet (Ebrahimi *et al.*, 2020). Senyawa ini juga berperan dalam

proses proliferasi dengan meningkatkan pembentukan fibroblas dan kapiler darah melalui peningkatan ekspresi VEGFA, yaitu faktor pertumbuhan endotel vaskular A, yang juga berperan mempercepat penutupan luka (Irawan *et al.*, 2023).



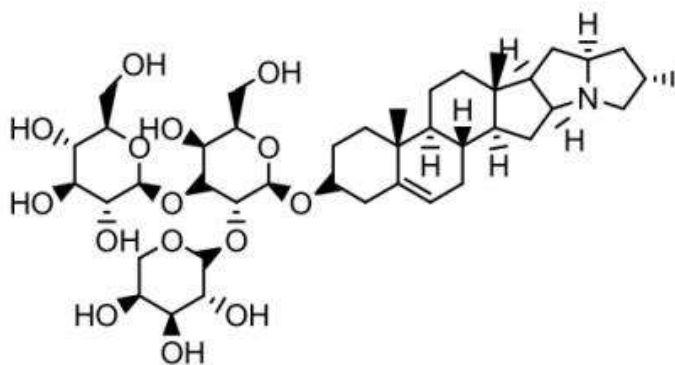
Gambar 10. Struktur Kimia Tanin
Sumber: Hidjrawan, Y., 2018

3. Saponin

Saponin merupakan senyawa yang bekerja melalui beberapa mekanisme biologis mendukung sintesis kolagen dan regenerasi jaringan, serta memiliki efek antibakteri yang membantu mencegah infeksi pada luka (Albadali & Taharuddin, 2020). Senyawa ini dikenal memiliki aktivitas antiinflamasi yang bekerja melalui berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme utamanya adalah menghambat degradasi glukokortikoid, yaitu hormon antiinflamasi alami tubuh, sehingga memperkuat efek antiinflamasi endogen. Selain itu, saponin juga mampu mengurangi pelepasan mediator inflamasi serta menekan pembentukan senyawa proinflamasi yang dapat memperparah kondisi jaringan luka.

Saponin juga membantu mengurangi permeabilitas pembuluh darah dan menstabilkan membran sel, yang berkontribusi dalam menurunkan edema dan mencegah akumulasi sel-sel inflamasi berlebih (Irawan *et al.*, 2020). Saponin juga diketahui dapat meningkatkan sekresi *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β) yang berperan dalam proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen,

sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Khairunnisa *et al.*, 2018).



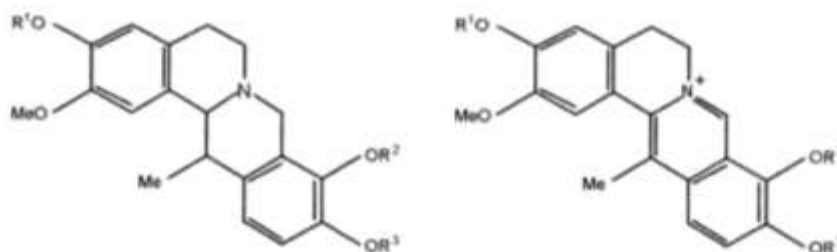
Gambar 11. Struktur Saponin
Sumber: Noer *et al.*, 2018

4. Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa organik yang mengandung nitrogen, biasanya dalam cincin heterosiklik, dan bersifat basa (Gambar 12). Senyawa ini banyak ditemukan dalam tumbuhan dan memiliki berbagai aktivitas biologis. Fungsi dari alkaloid adalah sebagai pereda rasa sakit, menghambat sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri, menghambat proliferasi sel kanker, serta menginduksi apoptosis (Wulandari, 2012). Alkaloid berperan penting dalam proses penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme, terutama pada fase inflamasi dan proliferasi. Sebagai senyawa dengan aktivitas antiinflamasi, alkaloid dapat membantu mengurangi peradangan yang terjadi pada area luka, mempercepat proses penyembuhan. Selain itu, alkaloid juga memiliki efek antioksidan yang berguna untuk melawan spesies oksigen reaktif yang dapat merusak sel dan jaringan selama penyembuhan.

Alkaloid melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat stres oksidatif dengan cara mengaktifasi enzim-enzim antioksidan yang meningkatkan pertahanan tubuh. Pada fase proliferasi, alkaloid dapat

mendukung proses regenerasi dengan mempercepat proliferasi sel epidermal dan mendukung migrasi sel-sel yang terlibat dalam penyembuhan luka. Aktivitas antimikroba alkaloid juga berperan dalam mengurangi infeksi pada luka, mencegah mikroba memperpanjang fase inflamasi dan memperlambat proses penyembuhan. Dengan cara ini, alkaloid berkontribusi pada penyembuhan luka yang lebih cepat dan efektif melalui pengurangan peradangan, perlindungan terhadap kerusakan oksidatif, serta pengurangan risiko infeksi (Irawan *et al.*, 2023).



Gambar 12. Struktur Kimia Alkaloid

Sumber: Hiraoka *et al.*, 2004

5. Steroid atau Triterpenoid

Steroid merupakan senyawa dengan kerangka dasar siklopentanoperhidrofenantrena, sedangkan triterpenoid terdiri dari enam unit isoprena (C₃₀). Keduanya termasuk dalam kelompok terpenoid dan memiliki berbagai aktivitas biologis. Secara farmakologis, senyawa ini berfungsi menghambat produksi mediator inflamasi dan menghambat membran sel mikroorganisme (Siregar *et al.*, 2012). Selain itu, triterpenoid dapat berperan dalam proses proliferasi dan sintesis kolagen pada fase proliferasi dan *remodelling*. Triterpenoid telah beberapa kali dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas fibroblas yang terlibat dalam sintesis kolagen dan pembentukan jaringan baru pada area luka. Secara keseluruhan, triterpenoid mendukung penyembuhan luka dengan mengurangi peradangan, melawan kerusakan akibat oksidatif, dan meningkatkan proses regenerasi seluler pada luka (Irawan *et al.*, 2023).

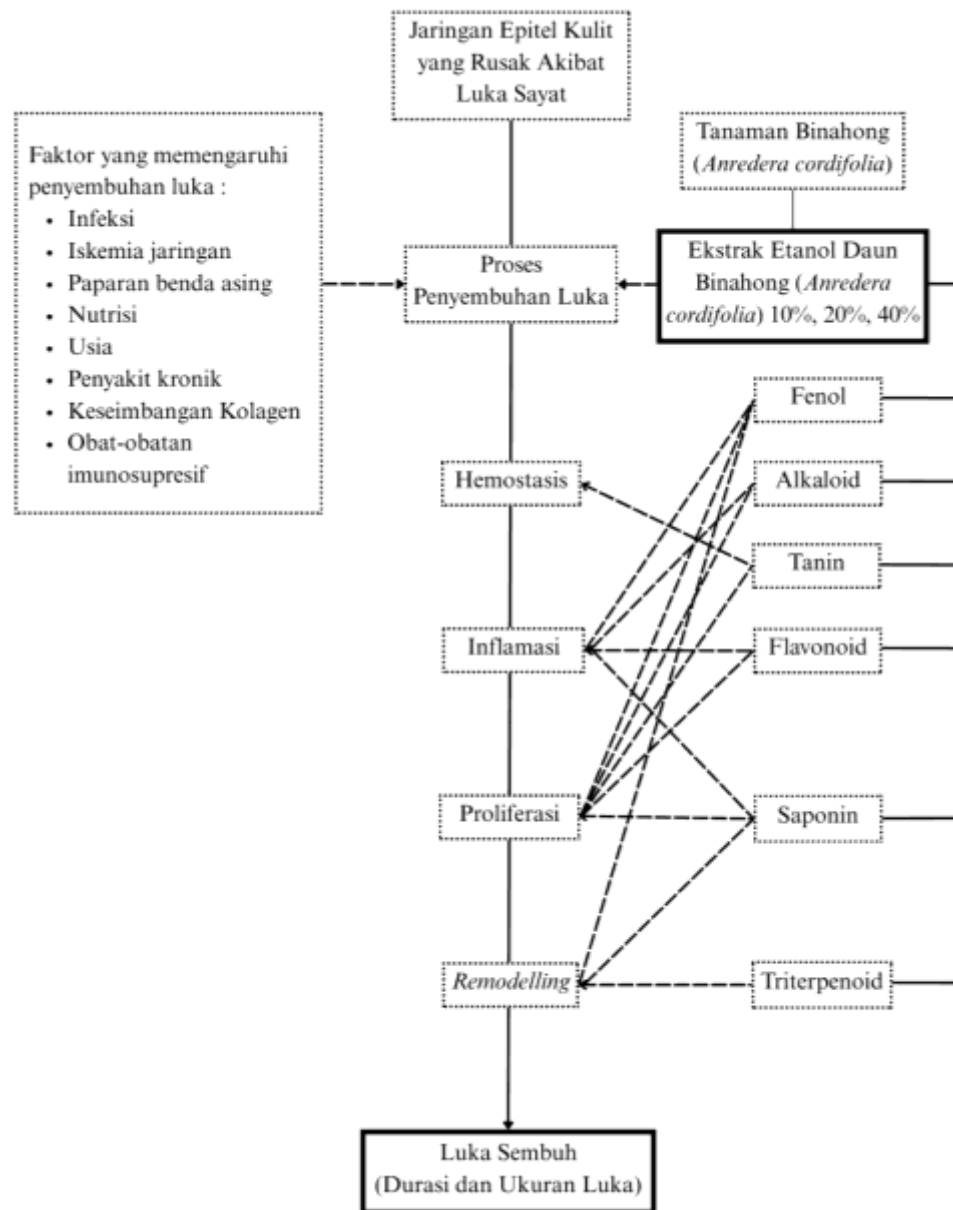
6. Fenol

Senyawa fenol merupakan kelompok besar metabolit sekunder yang memiliki satu atau lebih gugus hidroksil yang terikat pada cincin aromatik. Senyawa-senyawa tersebut termasuk asam fenolat, flavonoid, tanin, dan stilben. Fenol bertindak sebagai pereduksi, penangkap radikal bebas, menghambat pertumbuhan berbagai mikroorganisme patogen, dan menginduksi apoptosis (Pratia *et al.*, 2024). Senyawa fenolik, termasuk flavonoid, diketahui efektif dalam melindungi tubuh dari efek buruk ROS yang berlebihan, yang dapat menyebabkan stres oksidatif, kerusakan DNA, dan inaktivasi enzim-enzim penting yang mendukung penyembuhan luka.

Fenol memiliki efek protektif terhadap sistem biologis dengan berbagai mekanisme. Salah satunya adalah kemampuan transfer elektron yang dapat menetralkan radikal bebas. Selain itu, fenol juga dapat mengkelat ion logam, yang mengurangi kerusakan akibat spesies oksigen reaktif. Senyawa ini juga dapat mengurangi kadar alfa-tokoferol (vitamin E) yang diperlukan untuk mempertahankan keseimbangan oksidatif dalam tubuh. Salah satu mekanisme lain yang penting adalah aktivasi enzim antioksidan tubuh, yang berperan dalam melawan stres oksidatif. Fenol berfungsi meningkatkan kadar enzim-enzim seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPX), yang membantu dalam mempertahankan keseimbangan redoks tubuh dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh ROS. Secara keseluruhan, senyawa fenolik, terutama flavonoid, memberikan kontribusi yang sangat penting dalam penyembuhan luka dengan mengurangi kerusakan oksidatif, melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan lebih lanjut, dan mendukung proses regenerasi yang diperlukan dalam penyembuhan luka (Irawan *et al.*, 2023).

2.6 Kerangka Teori

Kerangka teori pada penelitian ini tercantum pada Gambar 13.



Gambar 13. Kerangka Teori Efek Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat

Sumber: Wulandari, 2012; Khairunnisa *et al.*, 2018; Mescher, 2017; Tjahjani & Yusniawati, 2017; Susanti, 2019; Kumar *et al.*, 2020; Irawan *et al.*, 2023; Nafiisah *et al.*, 2024; Achmad *et al.*, 2024

Keterangan :

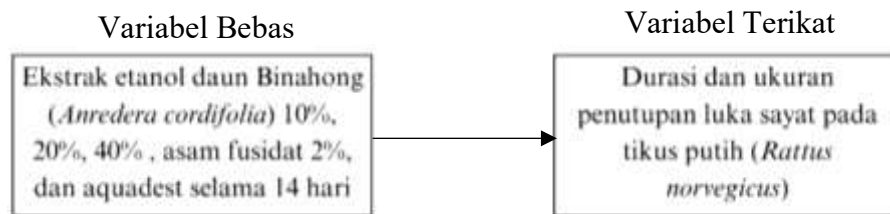
 : variabel yang tidak diteliti

 : variabel yang diteliti

-----> : memengaruhi proses

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini tercantum pada Gambar 14.



Gambar 14. Kerangka Konsep Efek Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Daun Binahong (*A. cordifolia*) terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat

2.8 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian dalam tinjauan pustaka, peneliti merumuskan hipotesis dua arah yang terdiri atas hipotesis nol (H_0) dan hipotesis alternatif (H_a). Kebenaran hipotesis ini diterima apabila hipotesis alternatif berhasil dibuktikan.

- **H_0 :** Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam proses penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*R. norvegicus*) yang diberikan ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) secara topikal berdasarkan observasi makroskopis.
- **H_a :** Terdapat perbedaan bermakna dalam proses penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*R. norvegicus*) yang diberikan ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) secara topikal berdasarkan observasi makroskopis

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *true experimental* dengan pola *post-test only control group design*.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus sampai November 2025 di Laboratorium Botani dan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam serta Laboratorium Farmasetika dan *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Bandar Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan adalah tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* usia 2-3 bulan dengan rentang berat badan 150-250 gram yang diperoleh dari *Animal Vet* yang bekerja sama dengan Institut Pertanian Bogor.

3.3.2 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* yang terbagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu 1 kelompok kontrol negatif (K-), 1 kelompok kontrol positif (K+), dan 3 kelompok yang diberikan perlakuan. Kelompok kontrol negatif (K-) adalah kelompok tikus yang disayat lalu diberikan *aquadest*. Kelompok kontrol positif (K+) adalah kelompok tikus yang disayat lalu diberikan asam fusidat 2%. Kelompok perlakuan 1 (P1) adalah kelompok tikus yang

diberikan ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) dengan konsentrasi sebesar 10%, kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan dengan konsentrasi sebesar 20%, dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan dengan konsentrasi sebesar 40%. Perhitungan besar sampel pada penelitian menggunakan teknik *simple random sampling* dengan rumus Federer yang dihitung sebagai berikut:

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

Keterangan:

n = jumlah sampel setiap kelompok perlakuan

t = jumlah kelompok perlakuan

Hasil perhitungan jumlah sampel berdasarkan rumus tersebut didapatkan sebagai berikut:

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n = 4.75$$

$$n \approx 5$$

Untuk mengantisipasi kemungkinan kekurangan jumlah sampel akibat adanya *drop out* selama penelitian, maka diperhitungkan faktor *drop out* menggunakan rumus khusus sebagai berikut:

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

Keterangan:

N = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

f = perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Hasil perhitungan besar sampel berdasarkan rumus didapatkan sebagai berikut:

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

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

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

$$N = 5,56$$

$$N \approx 6$$

Berdasarkan kedua rumus perhitungan di atas, maka setiap kelompok penelitian yang berjumlah memiliki sampel sebanyak 6 ekor tikus, sehingga diperlukan 30 tikus dalam penelitian ini.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian *aquadest*, asam fusidat 2%, dan pemberian topikal ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) dengan variasi konsentrasi 10%, 20%, dan 40% .

3.4.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah proses penyembuhan luka sayat tikus putih (*R. norvegicus*) yang dinilai dari perubahan ukuran luka dan durasi penyembuhan.

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini, yaitu:

1. Tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* yang tidak tampak sakit, rambut putih, tidak rontok, tidak kusam, dan tidak terdapat luka;

2. Berusia 2-3 bulan dengan berat badan pada rentang 150-250 gram;
3. Bergerak aktif dan tidak terdapat cacat anatomis.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini, yaitu:

1. Tikus yang mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi selama 1 minggu di *animal house*;
2. Tikus yang sakit; dan
3. Tikus yang mati selama periode perlakuan.

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional penelitian ini tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Durasi penyembuhan luka sayat	Durasi penyembuhan luka dihitung dalam hari, mengacu pada periode yang dibutuhkan sampai jaringan mengalami regenerasi atau pemulihan.	Observasi dan pencatatan harian di <i>logbook</i>	Satuan hari perhitungan selama 14 hari dengan kriteria penilaian Nagaoka (Tabel 2) (Nagaoka <i>et al.</i> , 2000)	Numerik
Penyembuhan luka sayat	Penyembuhan luka dinilai dengan kriteria penilaian Nagaoka yang mencakup: (1) Durasi penyembuhan luka, meliputi: - Di bawah 7 hari - Antara 7-14 hari - Di atas 14 hari (2) Infeksi lokal, meliputi: - Tidak ada infeksi - Infeksi lokal tanpa pus - Infeksi lokal dengan pus (3) Reaksi alergi dengan skor 1 dan 3, meliputi: - Tidak ada reaksi alergi	Observasi dan pencatatan harian di <i>logbook</i>	Rerata kriteria penilaian Nagaoka (Nagaoka <i>et al.</i> , 2000)	Numerik

Tabel 1. Definisi Operasional (lanjutan)

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
	- Reaksi alergi lokal berupa warna bintik merah sekitar luka			
Perubahan ukuran luka	Penelitian ini melakukan sayatan pada kulit tikus percobaan dengan panjang luka 2 cm dan kedalaman luka 2 mm menggunakan <i>disposable scalpel</i> .	Panjang luka diukur dengan jangka sorong dan didokumentasikan pada pengamatan hari ke-14.	Ukuran penutupan luka	Numerik

3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat Penelitian

Penelitian ini menggunakan berbagai alat, yaitu kandang tikus, tempat pakan dan minum tikus, *handscoen*, masker, alat tulis, *logbook*, alat pencukur rambut, *disposable scalpel*, *rotatory evaporator*, jangka sorong, kertas saring, kamera ponsel, labu erlenmeyer, gelas ukur, spuit, pipet ukur, neraca elektronik, oven, mesin penggiling, *cotton bud*, dan kapas.

3.7.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam proses penelitian, yaitu:

1. Tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley*;
2. Pakan-minum standar tikus;
3. Sekam;
4. *Aquadest*;
5. Ekstrak etanol daun Binahong (*A. cordifolia*);
6. Asam fusidat;
7. *Ketamine-xylazine*;

8. Alkohol 70%;
9. Vaseline album;
10. Adeps lanae; dan
11. Swab alkohol.

3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Binahong (*A. cordifolia*)

Daun binahong (*A. cordifolia*) yang berwarna hijau segar terlebih dahulu disortir untuk memisahkan dan membuang bagian yang tidak layak pakai. Setelah proses penyortiran selesai, daun-daun tersebut kemudian dicuci secara menyeluruh sampai benar-benar bersih dari kotoran. Daun yang telah bersih kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di tempat yang teduh selama 3-5 hari, dengan syarat tidak boleh terkena sinar matahari langsung secara berlebihan. Setelah masa pengeringan angin selesai, daun kemudian dimasukkan ke dalam oven dengan suhu terkontrol yaitu 50°C untuk menghilangkan kandungan air yang masih tersisa. Daun yang sudah kering sempurna selanjutnya dihaluskan menggunakan grinder sampai menjadi partikel kecil, kemudian hasilnya diayak menggunakan saringan khusus berukuran 40 *mesh* agar diperoleh serbuk daun yang halus dan homogen.

Serbuk kering daun binahong yang telah halus tadi kemudian diekstraksi. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan bahan dan pelarut 1:10, sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi V. Serbuk daun binahong dimasukkan ke dalam tiga labu Erlenmeyer dan ditambahkan pelarut etanol 70%. Maserasi dilakukan selama 3×24 jam pada suhu ruang di tempat yang terlindung dari cahaya matahari langsung. Selama proses maserasi berlangsung, larutan dihomogenkan setiap 12 jam dengan cara menggoyangkan labu secara perlahan. Setiap 24 jam, campuran disaring menggunakan kain batis untuk memisahkan filtrat dari residu. Proses ini

diulang sebanyak tiga kali dengan penambahan pelarut baru setiap kali pengulangan. Filtrat hasil maserasi dikumpulkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50–70°C hingga kental.

3.8.2 Pembuatan Sediaan Salep Ekstrak Daun Binahong

Basis salep yang digunakan merupakan basis lemak yang terdiri dari *adepts lanae* dan *vaselin album*. Sebelum proses pembuatan basis salep, lumpang dan alu terlebih dahulu dipanaskan dalam oven pada suhu 50°C hingga mencapai temperatur panas yang diinginkan. Setelah itu, lumpang dan alu dikeluarkan dari oven, kemudian *adepts lanae* dimasukkan terlebih dahulu ke dalam lumpang dan diaduk hingga mencair secara merata. Selanjutnya, *vaselin album* ditambahkan ke dalam campuran tersebut dan diaduk dengan kecepatan konstan hingga diperoleh campuran yang homogen dan membentuk basis salep yang siap digunakan. Basis salep yang telah dibuat tadi ditambahkan dengan ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) dan diaduk hingga homogen.

Formulasi standar salep yang digunakan adalah sebagai berikut (Goeswin, 2006):

R/	Adeps Lanae	15 g
	Vaselin Album	85 g
	m.f. salep	100 g

Sediaan topikal berupa salep dengan masing-masing konsentrasi ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) 10%, 20%, dan 40% dibuat sebanyak 100 g dengan formulasi sebagai berikut:

1. Formulasi salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) 10%

R/	Ekstrak daun binahong	5 g
	Basis salep	25 g
	m.f. salep	50 g

2. Formulasi salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) 20%

R/	Ekstrak daun binahong	10 g
	Basis salep	40 g
	m.f. salep	50 g

3. Formulasi salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) 40%

R/	Ekstrak daun binahong	20 g
	Basis salep	30 g
	m.f. salep	50 g

Selanjutnya, dilakukan pengujian salep dengan tiga tes, yaitu tes organoleptik dengan mengamati bentuk, warna, dan bau dari salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*), tes homogenitas dengan mengoleskan salep pada kaca transparan, dan tes pH dengan menimbang 1 g masing-masing salep kemudian diencerkan dalam 10 ml *aquadest* dan diukur menggunakan pH meter.

3.8.3 Pengadaan dan Adaptasi Hewan Coba

Penelitian ini membutuhkan tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* sebanyak 30 ekor yang didapat dari Taufik Rat and Mice Veteriner Laboratory Service di Bogor yang memiliki kerja sama dengan Institut Pertanian Bogor. Sebelum diberi perlakuan, tikus menjalani adaptasi di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 7 hari sejak pertama kali tiba dari Bogor. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing beranggotakan 6 ekor untuk tinggal di kandang yang terpisah dengan luas 140cm² sampai 250 cm². Kandang tikus dibuat dengan kawat yang penutup dan sekam sebagai dasar. Tikus diberikan makan dan minum secara *ad libitum* melalui wadah yang bersih dan diganti setiap hari. Kondisi lingkungan hidup tikus, seperti suhu ruang, kelembapan udara, dan pencahayaan perlu diperhatikan dengan baik untuk memaksimalkan kesehatan tikus, sehingga penelitian dapat berjalan dengan optimal.

3.8.4 Pembuatan Luka Sayat pada Hewan Coba

Sebelum dilakukan penyayatan oleh drh. Sugeng Dwi Hastono, rambut punggung tikus dicukur terlebih dahulu menggunakan alat cukur khusus hewan. Tindakan ini diawali dengan disinfeksi menggunakan *alcohol swab* 70% yang diusapkan pada punggung tikus. Selanjutnya, anestesi

dilakukan dengan kombinasi *ketamine* dan *xylazine* secara intraperitoneal. Sebelum itu, perhitungan dosis disesuaikan dengan berat badan tikus dan perhitungan juga dihitung oleh drh. Sugeng Dwi Hastono. Setelah menunggu reaksi anestesi selama kurang lebih 10 menit, kulit tikus kemudian disayat menggunakan *disposable scalpel* dengan panjang 2 cm dan kedalaman 2 mm yang sudah terstandarisasi. Batas luka diukur dengan *wound ruler* dan diberikan *marker* steril berupa *skin marker*.

3.8.5 Perawatan Luka Sayat

Perawatan luka sayat pada kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberikan *aquadest*. Kelompok kontrol positif (K+) diberikan asam fusidat 2% sebanyak 2 kali sehari sebagai tatalaksana standar. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) 10%, kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) 20%, dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan salep ekstrak daun binahong (*A. cordifolia*) 40% sebanyak 2 kali sehari dioleskan secara topikal pada area luka. Perlakuan dilakukan selama 14 hari setiap di hari di waktu yang sama. Selama penelitian, selain dari jenis perlakuan, seluruh kelompok tikus (*R. norvegicus*) dipastikan mendapat perawatan yang sama rata.

3.8.6 Penilaian Penyembuhan Luka Sayat

Penilaian penyembuhan luka sayat dilihat dari panjang luka dan durasi penyembuhan. Pengukuran luka diukur dengan jangka sorong dalam satuan milimeter. Sedangkan, durasi penyembuhan diukur dengan satuan hari sampai luka sembuh. Penyembuhan luka dinilai menggunakan modifikasi kriteria penilaian Nagaoka dalam Tabel 2 berikut ini:

Tabel 2. Modifikasi Kriteria Penilaian Nagaoka

Parameter & Deskripsi	Skor
Durasi penyembuhan	
- Di bawah 7 hari	3
- Antara 7-14 hari	2
- Diatas 14 hari	1
Infeksi lokal	
- Tidak 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

Sumber: Nagaoka *et al.*, 2000

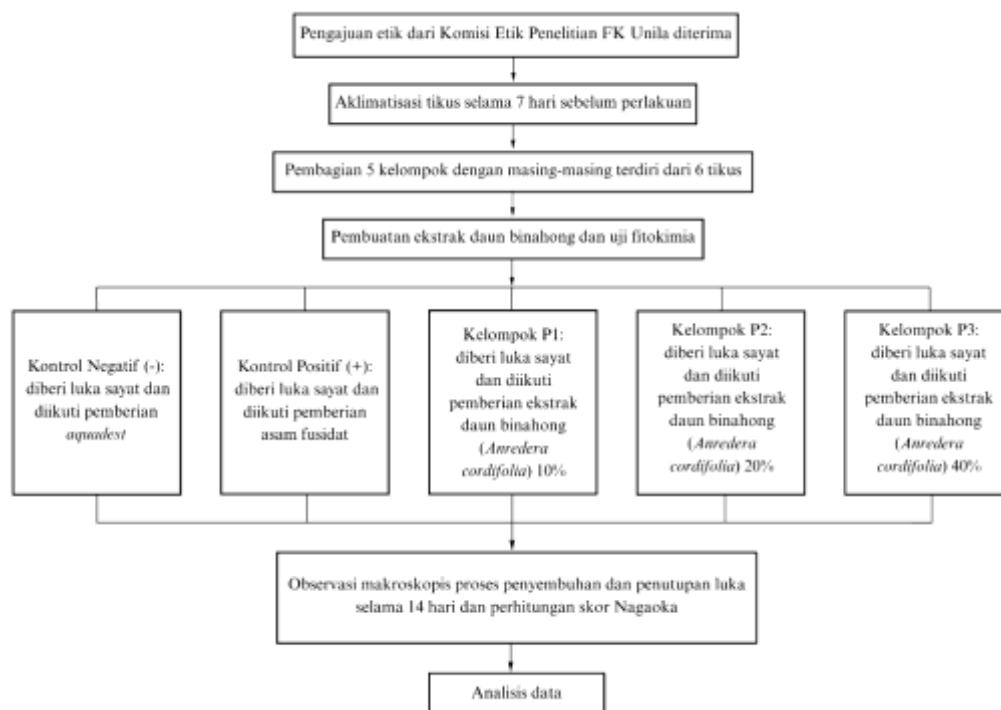
Hasilnya berupa rerata skor yang dibandingkan untuk menilai efektivitas antarkelompok perlakuan. Rerata skor tertinggi menunjukkan tingkat efektivitas yang tinggi dibandingkan rerata skor terendah.

3.8.7 Terminasi Hewan Coba

Seluruh hewan uji pada penelitian diterminasi setelah proses observasi penyembuhan luka berlangsung selama 14 hari. Sebelum terminasi, tikus diberikan anestesi terlebih dahulu dengan kloroform yang diinhalasi untuk mengakhiri hidup hewan secara cepat dan tanpa rasa sakit.

3.9 Alur Penelitian

Alur penitian tercantum pada Gambar 15.



Gambar 15. Alur Penelitian

3.10 Analisis Data

Analisis statistik dalam penelitian ini dilakukan dengan bantuan program komputer. Data dianalisis secara bivariat melalui beberapa tahap. Pertama, uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* diterapkan karena jumlah sampel penelitian ≤ 50 . Distribusi data dianggap normal jika nilai $p > 0,05$. Selanjutnya, uji homogenitas *Levene* digunakan untuk memeriksa kesamaan varians pada dua kelompok atau lebih. Hasil uji menunjukkan ketidakhomogenan jika nilai $p < 0.05$, sedangkan $p > 0.05$ mengindikasikan data homogen. Apabila data berdistribusi normal dan memiliki varians homogen, analisis dilanjutkan dengan uji parametrik *t*. Hasil uji dianggap signifikan, yaitu menolak hipotesis nol jika $p < 0.05$, kemudian dilakukan uji *post hoc* LSD untuk mengidentifikasi perbedaan antar kelompok. Sebaliknya,

data yang tidak normal, uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* diterapkan, dilanjutkan dengan *post hoc Mann-Whitney U* untuk analisis lebih lanjut.

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 4700/UN.26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) terhadap percepatan durasi proses penyembuhan kulit tikus putih (*R. novvergicus*) jantan galur *Sprague-Dawley*;
2. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) terhadap penyusutan ukuran luka sayat pada kulit tikus putih (*R. novvergicus*) jantan galur *Sprague-Dawley*; dan
3. Pemberian ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% mampu memberikan efek dalam mempercepat proses penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*R. novvergicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* dengan efektivitas tertinggi ditunjukkan pada konsentrasi 40%.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, peneliti menyarankan untuk:

1. Bagi penelitian selanjutnya, disarankan untuk:
 - a. Melakukan penelitian lanjutan mengenai efek ekstrak etanol daun binahong (*A. cordifolia*) terhadap proses penyembuhan luka setiap fasenya sampai akhir maturasi dengan menambahkan analisis histopatologis, khususnya ketebalan epidermis yang belum pernah dilakukan sebelumnya, agar dapat menggambarkan proses

- regenerasi jaringan secara mikroskopis;
- b. Mempertimbangkan variasi konsentrasi yang lebih luas, durasi pengamatan lebih panjang, perbandingan dengan agen penyembuh luka lain, atau mengubah sampel hewan ujinya untuk memperoleh data yang lebih komprehensif;
 - c. Melakukan penelitian dengan mengukur luas luka menggunakan *digital planimetry*; dan
 - d. Melakukan uji fitokimia daun binahong (*A. cordifolia*) secara kuantitatif untuk dapat menilai senyawa metabolit sekunder mana yang paling besar dalam tanaman tersebut;
2. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, diharapkan dapat memfasilitasi alat pembuatan ekstrak tanaman untuk penelitian selanjutnya agar mahasiswa yang ingin mengadakan penelitian terkait ekstrak tanaman herbal;
 3. Bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, diharapkan dapat membuat kajian ilmiah lebih lanjut terkait fitofarmaka dan potensi bahan alam seperti daun binahong (*A. cordifolia*) ini dalam kedokteran regeneratif, sekaligus memberikan kontribusi bagi Universitas Lampung dalam memperluas bahan pengayaan untuk penelitian di bidang farmakologi eksperimental dan kedokteran berbasis herbal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A., Khan, M. & Ali, S. 2015. 'Wound healing: A review of molecular mechanisms and therapeutic targets'. *International Journal of Biological Sciences*. 11(6), pp. 715-26.
- Abeje, B.A., Bekele, T., Getahun, K.A. & Asrie, A.B. 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, pp. 221-41.
- Achmad, M.N., Masengi, A.S.R., Posangi, J., Fatimawali & Mambo, C.D. 2024. 'Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Terhadap *Streptococcus mutans* dan *Escherichia coli*'. *Bios Logos*. 14(3), pp. 23-30.
- Albadali, A.R. & Taharuddin, T., 2020. Efektifitas pemberian daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus: literature review. *Borneo Studies and Research*, 2(1), pp.203–8.
- Anwar, T.M. & Soleha, T.U. 2016. 'Manfaat daun binahong (*Anredera cordifolia*) sebagai terapi acne vulgaris'. *Medical Journal of Lampung University (MAJORITY)*. 5(4), pp. 179-83.
- Agoes, Goeswin. 2006. Pengembangan Sediaan Farmasi. ITB : Bandung.
- Baranoski, S. & Ayello, E. 2015. *Wound care essentials: Practice principles*. 4th edn, reprint. Wolters Kluwer Health, Philadelphia.
- Bennett-Kennett, R., Pace, J., Lynch, B., Domanov, Y., Luengo, G.S., Potter, A. *et al.* 2023. 'Sensory neuron activation from topical treatments modulates the sensorial perception of human skin'. *PNAS Nexus*. 2(9), p. 292.
- Bryant, R. & Nix, D. 2015. *Acute and chronic wounds: Current management concepts*. 5th edn. Elsevier. Philadelphia.
- Curbete, M. M. and Salgado, H. R. N. (2016) 'A Critical Review of the Properties of Fusidic Acid and Analytical Methods for Its Determination', *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 46(4), pp. 352–60.
- Ebrahimi, F., Torbati, M., Mahmoudi, J. & Valizadeh, H. 2020. 'Medicinal plants as potential hemostatic agents'. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 23(1), pp. 10-23.

- Effendi, F., Citoreksoko, P. & Subagyo, D. 2016. 'Efektivitas Salep Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Gores Pada Kelinci'. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedika Journal)*. pp. 53-63.
- Eroschenko, V.P. 2007. *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. 11th edn. Lippincott Williams dan Wilkins. Philadelphia.
- Eroschenko, V.P. 2022. *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional*. Edisi ke-13. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Frosini, SM., Bond, R., Loeffler, A. & Larner, J., 2017. Opportunities for topical antimicrobial therapy: permeation of canine skin by fusidic acid. *BMC Veterinary Research*, 13(1), p. 345. DOI: 10.1186/s12917-017-1270-6.
- Ghanbari, M., Salkovskiy, Y. & Carlson, M.A. 2024. 'The rat as an animal model in chronic wound research: An update'. *Life Sciences*, 351, p.122783.
- Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I. & Juarranz, Á., 2016. Anatomy and function of the skin. In: M.R. Hamblin, P. Avci & T.W. Prow, eds. *Nanoscience in Dermatology*. 1st ed. Birmingham: Elsevier Inc., pp.1–14.
- Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrest, B.A., Paller, A.S., Leffell, D.J. & Wolff, K. 2019. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 9th edn. McGraw-Hill. New York.
- Hall, J.E. 2016. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Guyton dan Hall*. Edisi ke-13. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Hanafiah, O.A., Abidin, T., Ilyas, S., Nainggolan, M. & Syamsudin, E. 2019. 'Wound healing activity of binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) leaves extract towards NIH-3T3 fibroblast cells'. *J Int Dent Med Res*. pp. 854-58.
- Hanifah, H. & Anjani, T.P. 2022. 'Skrining fitokimia daun binahong (*Anredera cordifolia*) dari Kabupaten Semarang yang diekstrak menggunakan pelarut air'. *Journal of Aquatropica Asia*. pp. 99-103.
- Hidjrawan, Y. 2018. 'Identifikasi Senyawa Tanin Pada Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)'. *Jurnal Optimalisasi*. pp. 78-82.
- Hiraoka, N., Bhatt, I., Sakurai, Y. & Chang, J.-I. 2004. 'Alkaloid production by somatic embryo cultures of *Corydalis ambigua*'. *Plant Biotechnology*. pp. 361-65.
- Irawan, W.K., Kurniawaty, E. & Rodiani. 2023. 'Zat Metabolit Sekunder dan Penyembuhan Luka: Tinjauan Pustaka'. *Agromedicine*. 10(1), pp. 20-35.
- Ismunandar, H., Herman, H. & Ismiyanto, Y.D. 2018. 'Proses penyembuhan dan perawatan luka: review sistematis'. *Farmaka*. 15(2), pp. 251-58.
- Kang, S., Amagai, M., Bruckner, A.L., Enk, A.H., Margolis, D.J., McMichael, A.J. et al. (eds) 2019. *Fitzpatrick's dermatology*. 9th edn. McGraw Hill. New York.

- Kementerian Kesehatan RI. 2019. *Lapasan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khairunnisa, S.F., Ningtyas, A.A., Haykal, S.A. & Sari, M. 2018. 'Efektivitas Getah Pohon Pisang (*Musa paradisiaca*) pada Penyembuhan Luka Soket Pasca Pencabutan gigi'. *Jurnal Unpad*. 30(2), pp. 107-12.
- Khoirunnisa, I. & Sumiwi, S.A. 2019. 'Peran Flavonoid pada Berbagai Aktivitas Farmakologi'. *Farmaka*. 17(2), pp. 89-95.
- Koripella, R.K., Chen, Y., Peisker, K., Koh, C.S., Selmer, M. & Sanyal, S., 2012. Mechanism of elongation factor-G-mediated fusidic acid resistance and fitness compensation in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(36), pp. 30257–67.
- Kristianingrum, N.D., Julia, A.R. & Hany, A. 2017. 'Efek ekstrak daun binahong secara topikal terhadap penurunan derajat eritema luka terkontaminasi pada tikus putih galur Wistar'. *Jurnal Keperawatan Malang (JKM)*. 2(2), pp. 70-8.
- Kumar, R. & Singh, P. 2019. 'Evaluation of Lawsonia inermis extract on incision wound healing in Wistar rats'. *Journal of Medicinal Plants Research*. 13(4), pp. 150-57.
- Kumar, V., Abbas, A.K. & Aster, J.C. 2020. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th edn. Elsevier. Philadelphia.
- 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.
- Laksmitawati, D.R., Widyastuti, A., Karami, N., Afifah, E., Rihibiha, D.D. & Nufus, H. 2017. 'Anti-inflammatory effects of *Anredera cordifolia* and *Piper crocatum* extracts on lipopolysaccharide-stimulated macrophage cell line'. *Bangladesh J. Pharmacol.* 12, pp. 35-40.
- Lawton, S. 2019. 'Skin 1: the structure and functions of the skin'. *Nursing Times*. 115(12), pp. 30-33.
- Losquadro, W.D. 2017. 'Anatomy of the skin dan the pathogenesis of nonmelanoma skin cancer'. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 25(3), pp. 283-89.
- Maranduca, M., Hurjui, L., Branisteanu, D.C., Serban, D.N., Branisteanu, D.E., Dima, N., *et al.*, 2020. Skin – a vast organ with immunological function (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), pp.18–23.

- Marieb, E.N., Wilhelm, P.B. & Mallatt, J.B. 2017. *Human Anatomy*. 8th edn. Pearson. Boston.
- McGrath, J.A. & Uitto, J. (eds) 2023. *Rook's Textbook of Dermatology: Structure and Function of the Skin*. 10th edn. Wiley. Hoboken.
- Mescher, A.L. 2011. *Histologi Dasar Junqueira*. Edisi ke-12. EGC. Jakarta.
- Mescher, A.L. 2017. *Histologi Dasar Junqueira*. Edisi ke-14. EGC. Jakarta.
- Mulkalwar, S., Behera, L., Golande, P., Manjare, R. & Patil, H. 2015. 'Evaluation of wound healing activity of topical phenytoin in an excision wound model in rats'. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 4(1), pp. 139–143.
- Nafiisah, A., Purnamasari, R. & Mudalianah, S. 2024. 'Identifikasi senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol daun binahong'. *Jurnal Sosial Sains*. 4(11), pp. 1093-106.
- Nagaoka, T., Kaburagi, Y., Hamaguchi, Y., Hasegawa, M., Takehara, K., Steeber, D.A. *et al.* 2000. Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or L-selectin expression. *The American Journal of Pathology*, 157(1), pp.237–47.
- Ningrum, D.A.S. & Rochman, N.T. 2022. 'Pengaruh Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) pada Ulkus Mulut'. *Prosiding Konstelasi Ilmiah Mahasiswa Unissula (KIMU) Klaster Kesehatan*. 1(1), pp. 1-6.
- Noer, S., Pratiwi, R.D. & Gresinta, E. 2018. 'Penetapan kadar senyawa fitokimia (tanin, saponin dan flavonoid sebagai kuersetin) pada ekstrak daun inggu (*Ruta angustifolia* L.)'. *EKSAKTA Journal of Sciences dan Data Analysis*. 18(1), pp. 19-29.
- Oktaviani, D.J., Widiyastuti, S., Maharani, D.A., Amalia, A.N., Ishak, A.M. & Zuhrotun, A. 2019. 'Review: bahan alami penyembuh luka'. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 4(3), pp. 45-56.
- Pariyana, M., Nugroho, M.H. & Widodo, R. 2016. 'Efektivitas pemberian ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap ketebalan jaringan granulasi dan jarak tepi luka pada penyembuhan luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*)'. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 14(2), pp. 47-54.
- Pratia, I.E., Wahyuni, L.R., Carunisa, C. & Erika, F. 2024. 'Penentuan Kandungan Total Fenolat dan Flavonoid sebagai Antioksidan dan Antibakteri Ekstrak Metanol Daun Sungkai (*Peronema canescens* Jack)'. *Jurnal Kimia dan Farmasi*. 12(1), pp. 15-22.
- Primadina, N., Basori, A. & Perdanakusuma, D.S. 2019. 'Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler'. *Qanun Medika*. 3(1), pp. 31-6.

- Purnama, H., Sriwidodo & Ratnawulan, S. 2017. 'Proses penyembuhan dan perawatan luka: Review sistematis'. *Farmaka*. 15(2), p. 251. Fakultas Farmasi. Universitas Padjadjaran.
- Rahma, F.N. 2016. 'Pengaruh pemberian salep ekstrak daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) steenis) terhadap re-epitelisasi pada luka bakar tikus sprague dawley: studi pendahuluan lama paparan luka bakar 30 detik dengan plat besi'. (Skripsi). Universitas Airlangga. Surabaya.
- Ramadhani, K. & Widyaningrum, R. 2022. *Buku ajar dasar-dasar anatomi dan fisiologi tubuh manusia bagi mahasiswa gizi dan kesehatan*. Cetakan pertama. UAD Press. Yogyakarta.
- Ramadhani, R., Amriani, A. & Muharni, M. 2021. 'Uji aktivitas penyembuhan luka bakar dan luka sayat dari ekstrak etanol daun pacar kuku (*Lawsonia inermis* L.) terhadap tikus putih'. *Jurnal Ilmiah Farmasi*.
- Rasidah, R., Syahmani, S. & Iriani, R. 2019. 'Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Kulit Batang Tanaman Rambai Padi (*Sonneratia alba*) dan Uji Aktivitasnya sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus*'. *Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Palangka Raya dan Program Studi Pendidikan Kimia, FKIP, Universitas Lambung Mangkurat*.
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggani, T.N., Agustini, K. & Efendi, J. 2020. 'Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley jantan umur 7 dan 10 minggu'. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 7(1), pp. 1–10.
- Septiana, D. A., Sa'diyah, J. S., Farih, N. N., & Ningsih, J. R. (2019). 'Pengaruh gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) konsentrasi 5% terhadap re-epitelisasi luka pascapencabutan gigi tikus putih Wistar (*Rattus norvegicus*)'. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*, 31(3), 233–8.
- Sherwood, L. 2018. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*. Edisi ke-9. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Siregar, E., Yusuf, H., Pratiwi, D. & Hapsari, R. 2012. 'Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Batang *Rhizophora mucronata* terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*'. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 10(1), pp. 45-52.
- Smith, J.R., Bolton, E.R. & Dwinell, M.R., 2019. The rat: a model used in biomedical research. In *Rat Genomics* (pp. 1-41). New York, NY: Springer New York.
- Someya, T. & Amagai, M., 2019. Toward a new generation of smart skins. *Nature Biotechnology*, 37(4), pp.382–8
- Sunani, S. & Hendriani, R. 2022. 'Review Jurnal: Klasifikasi dan Aktivitas Farmakologi dari Senyawa Aktif Tanin'. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. 3(2), pp. 89-98.

- Susanti, H. 2019. 'Total Phenolic Content and Antioxidant Activities of Binahong (*Anredera cordifolia*)'. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 10(2), pp. 78-84.
- Susanti, N., Rahayu, S. & Prasetyo, B. 2022. *Buku ajar anatomi fisiologi*. Zahir Publishing. Sleman.
- Sussman, C. & Bates-Jensen, B.M. 2019. *Wound care: A collaborative practice manual for health professionals*. 9th edn. Wolters Kluwer. Philadelphia.
- Tandi, J., Wulandari, A. & Asrifa, A. 2017. 'Efek ekstrak etanol daun gendola merah (*Basella alba* L.) terhadap kadar kreatinin, ureum, dan deskripsi histologis tubulus ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi streptozotocin'. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 3(2), pp. 93–102.
- Tampubolon, J.H., Hasanah, Y. & Ginting, J. 2019. 'Respons Pertumbuhan Vegetatif Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Aplikasi Pupuk Organik Cair'. *Jurnal Online Pertanian Tropik*. 6(1), pp. 135-41.
- Tjahjani, N.P. & Yusniawati, Y. 2017. 'Gambaran Senyawa Bioaktif Dalam Sediaan Celup Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis)'. *Cendekia Journal Of Pharmacy*. 1(1), pp. 59-66.
- Tortora, G.J. & Derrickson, B. 2018. *Principles of anatomy dan physiology*. 15th edn. John Wiley & Sons. Hoboken.
- Tottoli, E.M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S. & Conti, B. 2020. 'Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration'. *Pharmaceutics*. 12(8), p. 735.
- Townsend, C.M., Beauchamp, R.D., Evers, B.M. & Mattox, K.L. (eds) 2017. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 20th edn. Elsevier, Amsterdam.
- Vas Nunes, J. H., van Duinen, A. J., Boateng, D., Tommy, A. J., Sankoh, O., Grobusch, *et al.* 2024. 'Incidence and prevalence of traumatic and non-traumatic wounds and burns and access to wound care in Sierra Leone; data from a nationwide household survey (PRESSCO) 2020'. *Heliyon*. 11(1)
- Wahyuni, D.K., Wiwied, E., Joko, W.R. & Hery, P. 2016. *TOGA Indonesia*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Wakkary, J. J., Durry, M., & Kairupan, C. 2017. Pengaruh pemberian getah bonggol pisang (*Musa paradisiaca* var. *sapientum* L. Kuntze. *AAB*) terhadap penyembuhan luka sayat pada kulit tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 5(1), 1–7.
- Wati, D.P., Ilyas, S. & Yurnadi, 2024. *Prinsip dasar tikus sebagai model penelitian*. Medan: USU Press. pp. 6–15.
- Wilkinson, H.N. & Hardman, M.J. 2020. 'Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes'. *Open Biology*. 10(9), 200223.

- Wintoko, R., Dwi, A. & Yadika, N. 2020. 'Manajemen terkini perawatan luka update wound care management'. *JK Unila*. pp. 183-89.
- Wong, R., Geyer, S., Weninger, W., Guimberteau, J.-C. & Wong, J.K. 2016. 'The dynamic anatomy and patterning of skin'. *Experimental Dermatology*. 25(2), pp. 92-8.
- Wulandari, D. 2012. 'Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Sawo terhadap Bakteri *Escherichia coli* secara In Vitro'. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 6(2), pp. 289-94.
- Yunanda, V. & Rinanda, T. 2016. 'Aktivitas penyembuhan luka sediaan topikal ekstrak bawang merah (*Allium cepa*) terhadap luka sayat kulit mencit (*Mus musculus*)'. *Jurnal Veteriner*. 17(4), pp. 606-14.
- Zulkefli, N., Che Zahari, C.N.M., Sayuti, N.H., Kamarudin, A.A., Saad, N., Hamezah, H.S., *et al.* 2023. 'Flavonoids as potential wound-healing molecules: Emphasis on pathways perspective'. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(5), 4607.