

**PENGARUH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN  
BINAHONG (*Anredera cordifolia*) TERHADAP KETEBALAN  
EPIDERMIS PADA LUKA INSISI TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**RIE DAHNIAR MARISSA MARPAUNG**  
**2218011141**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

**PENGARUH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN  
BINAHONG (*Anredera cordifolia*) TERHADAP KETEBALAN  
EPIDERMIS PADA LUKA INSISI TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

**Oleh**  
**RIE DAHNIAR MARISSA MARPAUNG**

**Skripsi**  
**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar**  
**SARJANA KEDOKTERAN**  
**Pada**  
**Jurusan Pendidikan Dokter**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

Judul Skripsi

: PENGARUH PEMBERIAN SALEP  
EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG  
(*Anredera cordifolia*) TERHADAP  
KETEBALAN EPIDERMIS PADA LUKA  
INSISI TIKUS (*Rattus norvegicus*)

Nama Mahasiswa : Rie Dahniar Marissa Marpaung

No. Pokok Mahasiswa : 2218011141

Program Studi : Pendidikan Dokter

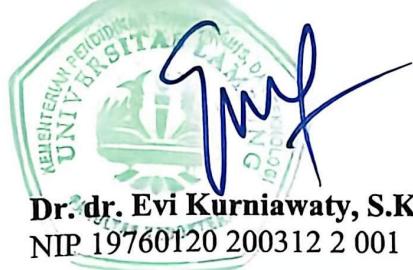
Fakultas : Kedokteran



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

Dr. Miftahur Rohman, M.Pd.  
NIP 199109032024061001

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, M.Kes., Sp.KKLP.



Sekretaris

: Dr. Miftahur Rohman, M.Pd.

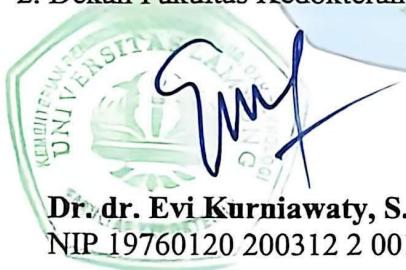


Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. dr. Susanti, M.Sc., AHK(K)



### 2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **9 Januari 2026**

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : RIE DAHNIAR MARISSA MARPAUNG  
NPM : 2218011141  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Epidermis Ketebalan pada Luka Insisi Tikus (*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, 9 Januari 2026

Mahasiswa,



RIE DAHNIAR MARISSA MARPAUNG

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis bernama Rie Dahniar Marissa Marpaung, lahir di Tapanuli Utara pada tanggal 2 Maret 2004. Penulis merupakan anak ke-4 dari 5 bersaudara, sebagai anak dari pasangan Bapak Drs. Binsar Marpaung, M.M. (Alm) dan Ibu Dra. Riris Haratua Lumban Gaol. Pendidikan formal penulis dimulai dari SD Negeri 173271 Siborongborong, kemudian melanjutkan pendidikan ke SMP Negeri 1 Siborongborong, dan SMA Negeri 1 Plus Matauli Pandan. Selanjutnya, penulis melanjutkan pendidikan tinggi pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung sejak tahun 2022. Selama menempuh pendidikan tinggi, penulis pernah bergabung dengan organisasi kemahasiswaan LUNAR-MRC, serta CIMSA dan tergabung dalam kepanitiaan lomba riset bertaraf nasional, MESENTERICA 2023 dan MESENTERICA 2024. Selain itu, penulis juga tergabung sebagai asisten praktikum pada Departemen Biokimia dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun ajaran 2024/2025.

## **SANWACANA**

Puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Tuhan YME atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Ketebalan Epidermis pada Luka Insisi Tikus (*Rattus norvegicus*)” 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. Si. dr. Syazili Mustofa, S. Ked., M. Biomed, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan motivasi dan bimbingan kepada penulis;
6. dr. Waluyo Rudyanto, S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP. selaku Pembimbing Pertama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pemikiran dalam memberikan bimbingan serta arahan selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan, nasihat, dan ilmu yang senantiasa diberikan hingga skripsi ini dapat diselesaikan;

7. Dr. Miftahur Rohman, M.Pd., selaku Pembimbing Kedua yang telah berkenan memberikan waktu, perhatian, serta pendampingan selama proses penyusunan skripsi ini, termasuk dalam menyampaikan arahan, kritik, dan saran yang bersifat membangun. Penulis menyampaikan apresiasi atas kontribusi dan ilmu yang telah diberikan;
8. Dr. dr. Susianti, M.Sc., AHK(K), selaku Pembahas, yang telah meluangkan waktu untuk menelaah dan memberikan evaluasi melalui masukan, kritik, serta saran yang berharga dalam penyempurnaan skripsi ini. Penulis mengucapkan terima kasih atas arahan dan pandangan akademik yang diberikan selama proses penyusunan skripsi;
9. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
10. Pak Anggi Suryana, selaku staff Animal House yang telah membantu penulis dalam pelaksanaan perlakuan, pemeliharaan, serta pengelolaan hewan coba selama proses penelitian berlangsung.
11. Pak Bayu Putra Danan Jaya, S.ST., M.Si., selaku laboran Laboratorium Histologi FK Universitas Lampung yang telah membantu penulis dalam proses pembuatan preparat histologis;
12. Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung yang telah memberikan fasilitas dan bantuan selama proses ekstraksi binahong;
13. Balai Veteriner Provinsi Lampung yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan terminasi hewan coba sesuai dengan kaidah etika penelitian;
14. Bu Vinda dan Laboratorium Farmasetika FK Universitas Lampung yang membantu dan mengarahkan penulis dalam proses pembuatan salep;
15. drh. Sugeng Dwi Hastono, selaku dokter hewan yang telah memberikan pendampingan teknis serta konsultasi dalam perlakuan pada hewan coba;
16. Mama, Kak Arthur, Abang Arthur, Arthur, Abang Imanuel, Abang Lando, dan Pudan yang senantiasa menguatkan dan memberikan semangat dalam perjuangan penulis hingga saat ini;

17. Alvina, Fiola, Amanda, Arini, Reimma, Dela, dan Namira, yang telah memberikan bantuan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi;
18. Teman-teman Caffeinase, Evryna, Reimma, dan Michelle yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan membersamai selama pre-klinik;
19. Puspa, Tata, dan Resti yang telah memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis selama masa pelaksanaan KKN dan juga penulisan skripsi.
20. Tidak lupa pada keluarga Omaiwa, yang senantiasa memberikan dukungan dan doa kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini;
21. Keluarga KK Imanuel, Bang Ahmad, Kak Susi, Evryna, Tria, Ipan, Michelle, Resa, Tessa, Dewi yang telah mendukung dan memberikan motivasi kepada penulis selama proses penelitian;
22. Mas Oji dan Mas Doni yang telah memberikan izin dalam penggunaan ruang tutor sebagai tempat belajar dan mengerjakan tugas selama masa pre-klinik;
23. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnya selama 7 semester ini;
24. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini;
25. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang sudah berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih sudah mau bangkit meskipun sudah jatuh berkali-kali dan tetap fokus pada tujuanmu.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidak sempurnaan 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, Januari 2026

Penulis



**RIE DAHNIAR MARISSA M.**

## ABSTRACT

# THE EFFECT OF ETHANOLIC BINAHONG (*Anredera cordifolia*) LEAF OINTMENT ON EPIDERMAL THICKNESS IN INCISION WOUNDS OF RATS (*Rattus norvegicus*)

By

RIE DAHNIAR MARISSA MARPAUNG

**Background:** Binahong (*Anredera cordifolia*) leaves contain bioactive compounds that are reported to accelerate wound healing by stimulating epithelialization and extracellular matrix formation. This study aimed to evaluate the effect of a 70% ethanol extract ointment of binahong leaves on the histological appearance of incision wound healing in white rats (*Rattus norvegicus*).

**Methods:** An experimental study with a controlled group design was conducted using binahong leaf ethanol extract ointment at concentrations of 10%, 20%, and 40%, along with a positive control (fusidic acid) and a negative control (distilled water). Incision wounds measuring 2 cm in length and 0.2 cm in depth were created on the dorsal skin of the rats. Histological observations were performed on day 14 post-incision. The evaluated parameters included epidermal thickness and the degree of epithelialization assessed microscopically using a scoring system. Non-parametric statistical analysis was applied to compare outcomes among groups.

**Results:** On day 14, no statistically significant differences in epidermal thickness were observed between the treatment and control groups. However, a tendency toward increased epidermal thickness was noted in the group receiving the highest extract concentration compared to the control group. This finding was consistent with higher epithelialization scores, despite relatively high inter-animal variability.

**Conclusions:** : The binahong leaf ethanol extract ointment shows potential to enhance wound epithelialization but did not produce a statistically significant difference in epidermal thickness on day 14. Further studies with larger sample sizes, multiple observation time points, and additional histological parameters are recommended to strengthen evidence of its effectiveness.

**Keywords:** *Anredera cordifolia*, epithelialization, ethanolic extract of binahong leaves, epidermal thickness, incision wound healing.

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia*) TERHADAP KETEBALAN EPIDERMIS PADA LUKA INSISI TIKUS (*Rattus norvegicus*)

Oleh

RIE DAHNIAR MARISSA MARPAUNG

**Latar Belakang:** Daun binahong (*Anredera cordifolia*) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi mempercepat penyembuhan luka melalui stimulasi epitelisasi dan pembentukan matriks ekstraseluler. Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh salep ekstrak etanol 70% daun binahong terhadap gambaran histologis penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

**Metode** Penelitian eksperimental dengan desain kelompok kontrol dilakukan menggunakan salep ekstrak etanol daun binahong pada konsentrasi 10%, 20%, dan 40%, serta kontrol positif (asam fusidat) dan kontrol negatif (akuades). Luka insisi dibuat pada kulit dorsal tikus dengan panjang 2 cm dan kedalaman 0,2 cm. Pengamatan histologis dilakukan pada hari ke-14 pascainsisi. Parameter yang dinilai meliputi ketebalan epidermis dan tingkat epitelisasi berdasarkan skoring mikroskopis. Analisis statistik non-parametrik digunakan untuk membandingkan hasil antarkelompok.

**Hasil:** Pada hari ke-14, tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik pada ketebalan epidermis antara kelompok perlakuan dan kontrol. Namun demikian, terdapat kecenderungan peningkatan ketebalan epidermis pada kelompok dengan konsentrasi ekstrak tertinggi dibandingkan kelompok kontrol. Temuan ini sejalan dengan skor epitelisasi yang lebih tinggi, meskipun variabilitas antar hewan relatif besar.

**Kesimpulan:** Salep ekstrak etanol daun binahong menunjukkan potensi dalam meningkatkan proses epitelisasi luka, tetapi belum memberikan perbedaan bermakna terhadap ketebalan epidermis pada hari ke-14. Penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar, waktu observasi beragam, dan parameter histologis tambahan diperlukan untuk memperkuat bukti efektivitasnya.

**Kata Kunci:** *Anredera cordifolia*, epitelisasi, ekstrak etanol daun binahong, ketebalan epidermis, penyembuhan luka insisi

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.4 Manfaat Penelitian .....	7
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	7
1.4.2 Manfaat Praktis .....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1 Kulit .....	9
2.1.1 Anatomi dan Histologi Kulit.....	10
2.1.2 Jenis Sel dalam Kulit .....	14
2.1.3 Fungsi Kulit .....	16
2.2 Luka .....	18
2.2.1 Klasifikasi Luka Berdasarkan Durasi .....	18
2.2.2 Klasifikasi Luka Berdasarkan Penyebab .....	19
2.2.3 Klasifikasi Luka Berdasarkan Tingkat Kontaminasi .....	20
2.3 Proses Penyembuhan Luka .....	21
2.3.1 Fase Hemostasis.....	21
2.3.2 Fase Inflamasi .....	23
2.3.3 Fase Proliferatif dan Migrasi .....	26
2.3.4 Fase Maturasi/Remodeling .....	30
2.4 Faktor yang Memengaruhi Penyembuhan Luka .....	34
2.4.1 Faktor Lokal.....	34
2.4.2 Faktor Sistemik .....	36
2.5 Ketebalan Epidermis .....	40
2.6 Asam Fusidat sebagai Agen Terapi Luka .....	42
2.7 Tanaman Binahong ( <i>Anredera cordifolia</i> ) .....	43
2.7.1 Taksonomi Tanaman Binahong ( <i>Anredera cordifolia</i> ) .....	43
2.7.2 Morfologi Tanaman Bindahong.....	44

2.7.3 Manfaat Terapeutik dan Profil Keamanan Daun Binahong....	46
2.7.4 Senyawa Aktif Daun Binahong dalam Penyembuhan Luka...	49
2.8 Hewan Uji : <i>Rattus norvegicus</i> .....	54
2.8.1 Taksonomi Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	54
2.8.2 Morfologi <i>Rattus norvegicus</i> Galur Sprague-Dawley .....	55
2.8.3 Alasan Pemilihan <i>Rattus norvegicus</i> dalam Penelitian Biomedis.....	56
2.9 Ekstraksi Tanaman.....	58
2.10 Kerangka Teori .....	60
2.11 Kerangka Konsep.....	62
2.12 Hipotesis Penelitian .....	63
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>64</b>
3.1 Metode Penelitian .....	64
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	64
3.2.1 Waktu Penlitian.....	64
3.2.2 Tempat .....	64
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	65
3.3.1 Populasi Penelitian.....	65
3.3.2 Sampel Penelitian .....	65
3.4 Pengelompokan Hewan Coba .....	66
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	67
3.5.1 Kriteria Inklusi .....	67
3.5.2 Kriteria Eksklusi .....	67
3.6 Alat dan Bahan.....	68
3.6.1 Alat Penelitian.....	68
3.6.2 Bahan Penelitian .....	69
3.7 Identifikasi Variabel Penelitian.....	69
3.7.1 Identifikasi Variabel .....	69
3.7.2 Definisi Operasional .....	69
3.8 Prosedur Penelitian .....	70
3.8.1 Ethical Clearance .....	70
3.8.2 Determinasi Tanaman .....	71
3.8.3 Pengadaan Hewan Percobaan .....	71
3.8.4 Aklimatisasi Hewan Percobaan .....	71
3.8.5 Pembuatan Salep Ekstrak Etanol Daun Binahong.....	71
3.8.6 Uji Fitokimia.....	74
3.8.7 Pembuatan Luka Sayat.....	75
3.8.8 Pemberian Obat Luka Standar dan Ekstrak Daun Binahong ..	75
3.8.9 Terminasi Hewan Coba .....	76
3.8.10 Pembuatan Preparat Histologi .....	76
3.9 Pemeriksaan Mikroskopis Preparat Histologi.....	79
3.9.1 Penilaian Skor Kelengkapan Epidermis .....	79
3.9.2 Pengukuran Ketebalan Epidermis dengan Software ImageJ ..	80
3.10 Alur Penelitian .....	82
3.11 Analisis Data.....	83
3.12 Etika Penelitian .....	83

<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>84</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	84
4.1.1 Gambaran Epidermis Kulit Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> Pasca Luka Insisi) .....	85
4.1.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Binahong terhadap Skor Kelengkapan Epidermis .....	90
4.1.3 Hasil Pengukuran Ketebalan Epidermis .....	91
4.1.4 Hasil Determinasi Daun Binahong .....	92
4.1.5 Rendemen .....	92
4.1.6 Hasil Uji Fitokimia .....	93
4.1.7 Hasil Analisis Data .....	93
4.2 Pembahasan.....	97
4.2.1 Pengaruh Salep Ekstrak Daun Binahaong terhadap Skor Kelengkapan Epidermis .....	97
4.2.2 Pengaruh Salep Ekstrak Daun Binahong terhadap Ketebalan Epidermis.....	101
4.2.3 Keterkaitan Skor Ketebalan Epidermis dan Ketebalan Epidermis.....	103
4.2.4 Kandungan dan Kualitas Ekstrak Daun Binahong .....	105
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	106
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>107</b>
5.1 Simpulan .....	107
5.2 Saran .....	107
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>109</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>118</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
<b>Tabel 1.</b> Kelompok Perlakuan .....	67
<b>Tabel 2.</b> Definisi Operasional.....	70
<b>Tabel 3.</b> Uji Fitokimia .....	74
<b>Tabel 4.</b> Hasil Skoring Kelengkapan Epidermis .....	90
<b>Tabel 5.</b> Hasil Pengukuran Ketebalan Epidermis.....	91
<b>Tabel 6.</b> Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Binahong.....	93
<b>Tabel 7.</b> Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk Skor Kelengkapan Epidermis.....	94
<b>Tabel 8.</b> Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk Setelah di Transformasi pada Skor Kelengkapan Epidermis .....	94
<b>Tabel 9.</b> Hasil Uji Kurskal-Wallis Skor Kelengkapan Epidermis.....	95
<b>Tabel 10.</b> Hasil Uji Fisher's Exact Test .....	95
<b>Tabel 11.</b> Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk Ketebalan Epidermis .....	96
<b>Tabel 12.</b> Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk Setelah di Transformasi pada Ketebalan Epidermis .....	97
<b>Tabel 13.</b> Hasil Uji Kruskal-Wallis Ketebalan Epidermis .....	97

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
<b>Gambar 1.</b> Anatomi Kulit.....	9
<b>Gambar 2.</b> Struktur Epidermis.....	12
<b>Gambar 3.</b> Fase Hemostasis .....	23
<b>Gambar 4.</b> Fase Inflamasi.....	26
<b>Gambar 5.</b> Fase Proliferasi .....	30
<b>Gambar 6.</b> Fase Maturasi/Remodeling.....	34
<b>Gambar 7.</b> Daun Binahong ( <i>Anredera cordifolia</i> ) .....	44
<b>Gambar 8.</b> Gambaran Struktur Kimia Kandungan Daun Binahong.....	54
<b>Gambar 9.</b> <i>Rattus norvegicus</i> .....	54
<b>Gambar 10.</b> Kerangka Teori.....	60
<b>Gambar 11.</b> Kerangka Konsep .....	62
<b>Gambar 12.</b> Alur Penelitian.....	82
<b>Gambar 13.</b> Gambaran Luka Sayat Tikus .....	84
<b>Gambar 14.</b> Gambaran Histologi Kelompok K- .....	85
<b>Gambar 15.</b> Gambaran Histologi Kulit Kelompok K+ .....	86
<b>Gambar 16.</b> Gambaran Histologi Kulit Kelompok P1 .....	87
<b>Gambar 17.</b> Gambaran Histologi Kulit Kelompok P2 .....	88
<b>Gambar 18.</b> Gambaran Histologi Kulit Kelompok P3 .....	89

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
<b>Lampiran 1.</b> Surat Persetujuan Etik Penelitian.....	119
<b>Lampiran 2.</b> Surat Izin Penelitian di Lab. Botani FMIPA .....	120
<b>Lampiran 3.</b> Surat Izin Penelitian di Balai Veteriner .....	121
<b>Lampiran 4.</b> Surat Balasan Balai Veteriner.....	122
<b>Lampiran 5.</b> Surat Keterangan Hasil Uji Fitokimia .....	123
<b>Lampiran 6.</b> Surat Keterangan Determinasi Binahong ( <i>Anredera cordifolia</i> )..	124
<b>Lampiran 7.</b> Surat Keterangan Sehat Tikus .....	126
<b>Lampiran 8.</b> Dokumentasi Penelitian .....	127
<b>Lampiran 9.</b> Hasil Analisis Data .....	131
<b>Lampiran 10.</b> Hasil Pengukuran Ketebalan Epidermis .....	135

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Luka merupakan gangguan terhadap integritas jaringan kulit yang terjadi akibat paparan suhu ekstrem, zat kimia, gesekan, maupun radiasi. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa cedera menyebabkan kematian sekitar 4,4 juta jiwa di seluruh dunia setiap tahunnya dan menyumbang hampir 8% dari seluruh angka kematian (WHO, 2024). Di Indonesia, prevalensi penduduk yang mengalami cedera meningkat dari 7,5% pada tahun 2013 menjadi 8,2% pada tahun 2018 (Riskesdas, 2018). Jenis luka yang paling umum dialami masyarakat antara lain lecet atau memar akibat gesekan kulit dengan permukaan kasar (70,9%), luka sayat akibat terpotong benda tajam (25,4%), dan luka robek akibat benturan keras dengan benda tumpul (23,2%). Analisis data Riskesdas pada tahun 2018 juga menunjukkan bahwa proporsi luka iris/robek/tusuk di Provinsi Lampung mencapai 14,8%, sehingga menempatkan Provinsi Lampung pada posisi kedelapan di Indonesia. Mayoritas penyebab luka pada masyarakat adalah karena insiden terjatuh (40,9%), kecelakaan kendaraan bermotor (40,6%), cedera benda tajam atau tumpul (7,3%), transportasi (7,1%), serta kejatuhan (2,5%) (Riskesdas, 2018). Data ini menegaskan bahwa kejadian luka bukanlah peristiwa langka, melainkan risiko yang melekat pada aktivitas sehari-hari, sehingga penelitian mengenai mekanisme penyembuhan luka dan strategi terapi yang efektif sangat penting untuk menurunkan beban morbiditas dan memperbaiki hasil klinis.

Ketika integritas kulit terganggu, tubuh merespons dengan mekanisme penyembuhan luka yang dibagi menjadi empat fase utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi yang bersamaan dengan migrasi, dan remodeling. Proses penyembuhan luka dapat dinilai melalui banyak parameter seperti sel inflamasi, jumlah sel fibroblas, serta ketebalan epidermis. Penelitian ini memilih ketebalan epidermis sebagai parameter yang diukur untuk menilai keberhasilan epitelisasi atau pembentukan kembali lapisan pelindung kulit secara objektif. Pengukuran menggunakan ImageJ setelah kalibrasi mikrometer sehingga meminimalkan subjektivitas (Lemo *et al.*, 2010). Namun demikian, ketebalan epidermis saja belum sepenuhnya menggambarkan kualitas epitelisasi. Oleh karena itu, penilaian kelengkapan dan kontinuitas lapisan epidermis secara histologis melalui sistem skoring juga digunakan untuk melengkapi data kuantitatif, sehingga diperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai proses regenerasi epidermis (Meriyanti *et al.*, 2020; Santoso *et al.*, 2024).

Luka dapat menimbulkan beragam komplikasi yang memengaruhi kualitas hidup melalui dampak fisik, psikologis, dan sosial. Proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk infeksi. Kerusakan pada jaringan kulit memudahkan mikroorganisme masuk dan berkembang biak. Selain itu, trauma pada kulit dapat mengakibatkan kondisi imunosupresi lokal yang memperbesar risiko infeksi. Kolonisasi bakteri pada jaringan luka dapat membentuk biofilm yang melindungi mikroorganisme dari antibiotik dan respons imun inang. Kondisi ini memicu inflamasi kronik yang berkepanjangan, menghambat sintesis kolagen dan angiogenesis, serta memperlambat proses perbaikan jaringan. Apabila tidak ditangani dengan baik, infeksi luka tidak hanya menghambat penyembuhan lokal, tetapi juga meningkatkan risiko terjadinya infeksi sistemik hingga sepsis. Oleh karena itu, upaya untuk mengendalikan infeksi dan menekan respons inflamasi berlebihan menjadi aspek penting dalam menunjang keberhasilan penyembuhan luka (Ahmed *et al.*, 2024; Asyifa *et al.*, 2023).

Terapi utama yang saat ini digunakan seperti antibiotik topikal asam fusidat 2% terbukti cukup efektif sebagai terapi topikal untuk infeksi kulit dan luka superfisial. Meskipun manfaat klinis pada percepatan penyembuhan luka telah banyak dilaporkan, tetapi penggunaan tidak terkontrol dapat menyebabkan resistensi dan menimbulkan efek samping lokal seperti rasa terbakar, kulit kering, gatal, kemerahan, serta dermatitis kontak jika digunakan luas atau berulang (Elsewedy *et al.*, 2024). Oleh karena itu, dibutuhkan terapi alternatif untuk membantu penyembuhan luka yang memiliki manfaat dengan efek samping minimal. Pengkajian agen herbal seperti ekstrak daun binahong menjadi sangat relevan dan penting untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai pilihan terapi penyembuhan luka.

Daun binahong (*Anredera cordifolia*) mengandung senyawa bioaktif seperti saponin, alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, dan tanin yang memiliki efek farmakologis penting, antara lain sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri. Khasiat farmakologis dari daun binahong mendukung regenerasi jaringan, mengurangi peradangan, dan melawan radikal bebas, yang menjadikannya potensial untuk digunakan dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Selain itu, senyawa aktif dari binahong telah terbukti menstimulasi angiogenesis dan meningkatkan faktor pertumbuhan yang dibutuhkan untuk mendorong proliferasi keratinosit dan pada akhirnya akan meningkatkan ketebalan epidermis. Oleh karena itu, daun binahong memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai agen penyembuh luka, baik dalam bentuk sediaan topikal maupun sistemik (BPOM, 2016).

Metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol 70% telah terbukti efektif dan aman, serta mampu melarutkan berbagai komponen bioaktif dari tanaman secara optimal (Depkes RI, 2020). Ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) telah dievaluasi dalam berbagai model

luka dan menunjukkan efek promotor penyembuhan pada beberapa parameter histologis dan molekuler. Penelitian Isnatin dan Prabowo (2012) melaporkan percepatan penutupan luka serta kualitas tutupan luka yang lebih baik pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun binahong 10%, 20%, dan 40% pada model luka eksisi marmot. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Sukrama *et al.* (2017) yang membandingkan aplikasi topikal ekstrak etanol binahong dengan tetrasiklin topical pada luka bakar. Penelitian tersebut melaporkan bahwa kelompok binahong menunjukkan penutupan luka yang lebih cepat beserta peningkatan signifikan kadar IL-6 dan VEGF. Selain itu, studi klinis berskala kecil oleh Maula (2021) membandingkan penggunaan daun binahong segar dengan kontrol pada luka lecet akibat cakaran kuku pada santri, dan menemukan percepatan penutupan luka, pengeringan luka, serta pengurangan eritem pada kelompok binahong.

Penelitian yang dilakukan oleh Adriani *et al.* (2012) pada luka gingiva tikus, melaporkan peningkatan kepadatan kolagen dan ketebalan epitel pada kelompok yang diberi tumbuhan binahong dibanding kontrol dan povidone-iodine. Temuan ini sejalan dengan penelitian Septiana *et al.* (2019) yang menemukan bahwa gel ekstrak binahong 5% pada soket pascapencabutan gigi meningkatkan ketebalan epitel dibanding kontrol negative. Sementara itu, penelitian oleh Azizah *et al.* (2024) menunjukkan bahwa gel 5% menurunkan jumlah netrofil pada soket pascapencabutan gigi, menandakan percepatan epithelialisasi dan modulasi respon inflamasi.

Penelitian lain oleh Yuniarti *and* Lukiswanto (2017) membandingkan empat perlakuan pada model luka (sulfadiazine serta salep ekstrak etanol pada konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%) dan melaporkan bahwa salep 5% memberikan perbaikan histologis paling optimal yang ditandai oleh pembentukan kolagen yang baik, angiogenesis moderat, dan infiltrasi PMN yang sesuai fase penyembuhan. Pada cedera tumpul/hematoma, Sumartiningsih (2011) melaporkan bahwa pemberian binahong selama 3

hari menghasilkan penurunan tanda-tanda peradangan dan peningkatan jumlah fibroblas sehingga diinterpretasikan sebagai efek yang mendukung pemulihan hematoma.

Studi pada luka insisi tikus Wistar yang menggunakan hidrogel ekstrak daun binahong (konsentrasi 5%, 10%, 20%) membandingkan dengan kontrol dan povidone-iodine menunjukkan percepatan penyembuhan paling signifikan pada formulasi 5% menurut skor REEDA, sementara konsentrasi 10%–20% tidak memperbaiki hasil dan bahkan berpotensi iritatif atau toksik sehingga memperpanjang fase peradangan (Hilmi *et al.*, 2025). Sementara itu, penelitian yang bertumpu *in silico* dan *in vitro* oleh Dewi *et al.* (2025) mengidentifikasi kemungkinan mekanisme molekuler melalui interaksi senyawa ekstrak dengan enzim MMP1/MMP12, menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% paling efektif merangsang proliferasi fibroblast, yang mendukung peran ekstrak dalam fase proliferatif perbaikan jaringan.

Selain itu, Eriadi *et al.* (2015) mengevaluasi efektivitas ekstrak etanol pada konsentrasi 5%, 10%, dan 15% pada luka sayat, dan mendapati adanya penyusutan panjang luka yang meningkat seiring kenaikan konsentrasi. Hasil tersebut konsisten dengan penelitian Hardiani *et al.* (2023) menggunakan konsentrasi lebih tinggi (10%, 20%, 40%) pada model luka sayat dan menunjukkan peningkatan jumlah fibroblas serta percepatan penutupan luka pada konsentrasi yang lebih tinggi. Pada model insisi pada mencit dengan induksi diabetes, Sihotang *et al.* (2019) melaporkan bahwa gel ekstrak daun binahong pada konsentrasi 25%, 30%, dan 35% meningkatkan kepadatan kolagen. Secara keseluruhan, berbagai studi menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Anredera cordifolia* mempercepat penutupan luka dan memperbaiki parameter histologis termasuk pembentukan kolagen, peningkatan jumlah fibroblas, dan angiogenesis.

Sejauh tinjauan pustaka yang dilakukan oleh peneliti pada PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar hingga Agustus 2025, belum ditemukan studi yang mengevaluasi ketebalan epidermis sebagai *outcome* kuantitatif pada luka insisi tikus yang diberi salep ekstrak etanol 70% daun binahong. Penelitian ini berupaya mengisi kekosongan metodologis tersebut melalui kajian berjudul “Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Ketebalan Epidermis pada Luka Insisi Tikus (*Rattus norvegicus*)”. Evaluasi dilakukan secara mikroskopis 14 hari pascainsisi, mengukur ketebalan total lapisan epidermis dari stratum basal hingga stratum korneum sebagai indikator pembentukan kembali epitel dan pemulihan integritas kulit. Selain itu dilakukan analisis terhadap kelengkapan struktur epidermis untuk mendukung nilai ketebalan epidermis. Pemilihan waktu pengamatan ini mempertimbangkan bahwa pada hari ke-14 mencerminkan akhir fase proliferasi dan awal remodeling sehingga gambaran histologis epitelisasi dapat diinterpretasikan secara optimal. Hasil pengukuran ini diharapkan merefleksikan potensi ekstrak daun binahong dalam mendukung regenerasi kulit.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan pada latar belakang diatas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah pemberian salep ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) berpengaruh terhadap ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (aquades)?
2. Apakah terdapat pengaruh perbedaan dosis ekstrak etanol daun binahong (10%, 20%, 40%) dalam bentuk sediaan salep terhadap ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi?
3. Bagaimana perbandingan ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi antara kelompok

yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) dengan kelompok kontrol positif (asam fusidat 2%) ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap ketebalan epidermis luka insisi pada tikus (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (aquades).
2. Mengetahui pengaruh perbedaan dosis ekstrak etanol daun binahong (10%, 20%, 40%) dalam bentuk sediaan salep terhadap ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 pascainsisi.
3. Membandingkan ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi pada kelompok yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) dengan kelompok kontrol positif (asam fusidat 2%).

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang histologi, farmakologi, dan terapi penyembuhan luka. Hasil penelitian ini dapat menambah bukti ilmiah mengenai potensi fitokimia dari daun binahong (*Anredera cordifolia*) dalam mempercepat proses penyembuhan luka, khususnya luka insisi. Penelitian ini juga dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan yang mengkaji mekanisme molekuler lebih dalam dari senyawa aktif tanaman herbal dalam proses regenerasi jaringan.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

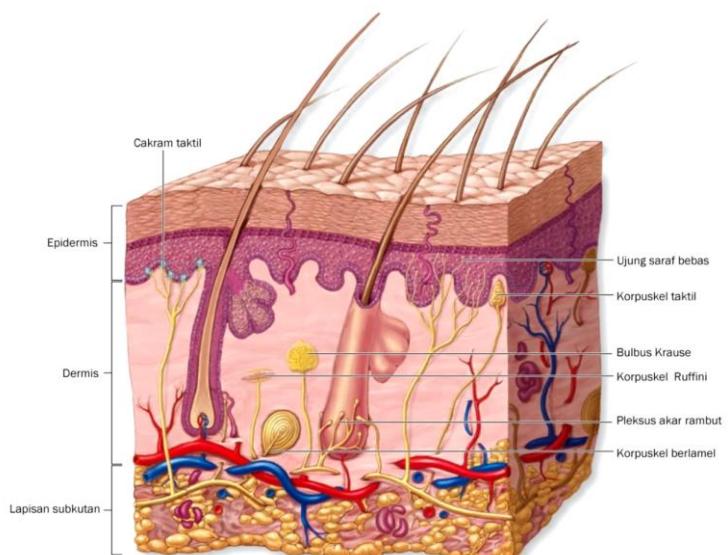
Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan awal dalam pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam yang lebih aman, efektif, dan ekonomis untuk mendukung proses penyembuhan luka. Penelitian ini juga diharapkan memberikan informasi yang bermanfaat bagi tenaga medis, peneliti, maupun masyarakat umum dalam memanfaatkan tanaman binahong sebagai bahan alami untuk pengobatan luka ringan hingga sedang. Selain itu, hasil penelitian ini dapat menjadi referensi bagi pengembangan produk fitofarmaka topikal di masa depan.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kulit

Kulit, yang juga dikenal sebagai sistem integumen, merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia. Kulit menutupi seluruh permukaan luar tubuh dengan luas hingga  $2\text{ m}^2$  dan berat sekitar 4,5–5 kg pada orang dewasa (atau sekitar 12–15% dari total berat badan orang dewasa). Kulit terdiri dari tiga lapisan: lapisan terluar yaitu epidermis, lapisan di bawahnya yaitu dermis, dan struktur di bawah dermis yang dikenal sebagai jaringan subkutan atau hipodermis. Anatomi, struktur, dan komposisi masing-masing lapisan ini bervariasi tergantung pada fungsi dan peran dari lapisan tersebut (Jalolidinovna, 2023; Lotfollahi, 2024).



**Gambar 1.** Anatomi Kulit  
Sumber: (Mescher, 2018)

## 2.1.1 Anatomi dan Histologi Kulit

### 2.1.1.1 Epidermis

Epidermis memiliki ketebalan sekitar 0,5–1,5 mm (tergantung pada bagian tubuh: 0,5 mm pada kelopak mata hingga 1,5 mm pada telapak tangan dan telapak kaki) dan bersifat avaskular, artinya tidak memiliki pembuluh darah. Epidermis terdiri dari lapisan-lapisan epitel. Area kulit pada telapak tangan, telapak kaki, dan sidik jari dikenal sebagai kulit tebal, sementara area kulit lainnya dikenal sebagai kulit tipis. Epidermis terutama tersusun dari keratinosit dan melanosit, serta sejumlah kecil sel Langerhans dan sel Merkel. Struktur turunan dari epidermis meliputi kelenjar sebasea dan kelenjar keringat, kuku, serta rambut (Kalangi, 2014; Lotfollahi, 2024).

#### a. Stratum Korneum

Stratum korneum merupakan lapisan paling atas dan paling tebal dari epidermis, terdiri atas sekitar 25 hingga 30 lapisan sel. Lapisan ini didominasi oleh keratinosit besar dan pipih yang telah kehilangan inti selnya. Sel-sel tersebut mengandung keratin serta protein struktural lain yang saling terjalin rapat, membentuk lapisan pelindung yang kaku. Lapisan ini mengalami regenerasi secara terus-menerus, di mana seluruh lapisan yang terkelupas akan digantikan oleh keratinosit baru dalam waktu sekitar empat minggu (Karim and Aryani, 2021; Lotfollahi, 2024).

#### b. Stratum Lucidum

Lapisan ini terdiri atas dua hingga tiga lapisan sel jernih yang hanya ditemukan pada kulit tebal seperti telapak tangan, telapak kaki, dan permukaan sidik jari. Transparansi lapisan

ini disebabkan oleh tidak adanya inti dan organel pada keratinosit yang menyusunnya. Daya adhesi antarsel pada lapisan ini relatif rendah, sehingga pada preparat histologis sering tampak garis celah yang memisahkan stratum korneum dari lapisan di bawahnya (Kalangi, 2014).

c. **Stratum Granulosum (Lapisan Granular)**

Bagian ini terdiri dari tiga hingga lima lapisan sel berisi sel granular yang merupakan hasil diferensiasi dari lapisan spinosum. Sel granular ini mengandung dua jenis granula: granula keratohialin dan granula lamelar. Granula keratohialin berisi prekursor keratin yang nantinya akan beragregasi, saling mengikat, dan membentuk berkas-berkas keratin. Granula lamelar mengandung glikolipid yang berfungsi sebagai lem untuk merekatkan antar sel dan memberikan sifat hidrofobik (tahan air) mencegah *transepidermal water loss*. Sel-sel gepeng berbentuk seperti berlian pada lapisan ini tersusun sejajar dengan membran basal dan terus mengalami diferensiasi serta mengekspresikan molekul-molekul yang membantu pematangannya menjadi sel-sel epidermis pada lapisan stratum korneum. Kombinasi antara keratinisasi dan pembentukan lapisan lipid dapat menghasilkan efek penyegelan yang efektif, menghalangi penetrasi berbagai agen eksogen ke dalam jaringan (Mescher, 2018).

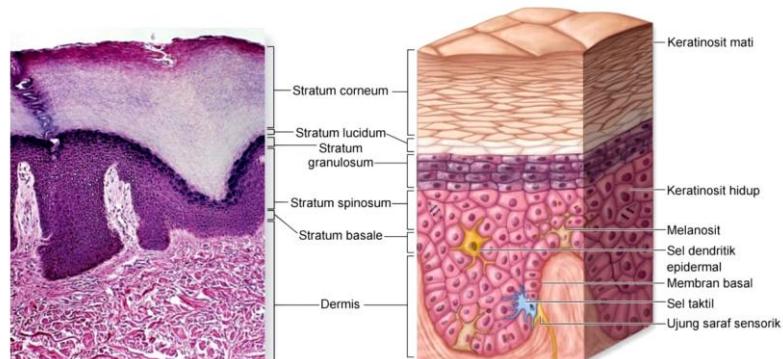
d. **Stratum Spinosum (Lapisan Berduri)**

Bagian ini terdiri dari 8–10 lapisan sel dan terletak tepat di atas lapisan basal. Lapisan ini tersusun dari keratinosit berbentuk polihidral dengan tonjolan sitoplasma yang menyerupai duri (spina), yang menyambung dengan sel-sel tetangganya melalui desmosom. Keratinosit pada lapisan ini

terus mengalami diferensiasi dan berkontribusi pada pembentukan sel-sel stratum korneum. Selain keratinosit, terdapat juga sel-sel dendritik pada lapisan ini (Soesilawati, 2020).

#### e. Stratum Basale / Stratum Germinativum (Lapisan Basal)

Lapisan ini adalah lapisan terdalam dari epidermis dan terdiri dari satu lapis sel keratinosit yang belum terdiferensiasi, juga dikenal sebagai sel basal. Sel basal berbentuk kuboid dan merupakan sel punca yang menjadi prekursor keratinosit. Sel-sel ini aktif secara mitosis, artinya mereka terus-menerus membelah untuk memperbarui dan menghasilkan keratinosit baru untuk regenerasi epitel. Sel pada lapisan ini bergerak kelapisan superfisial untuk memasok sel pada lapisan diatasnya. Pergerakan sel ini dalam keadaan normal terjadi cepat, namun akan meningkat apabila terjadi luka. Melanosit juga tersebar di lapisan ini, bertanggung jawab atas warna kulit dan melindungi dari paparan sinar UV. Lapisan ini dipisahkan dari dermis oleh struktur yang disebut membran basal (lamina basalis) dan menempel padanya melalui hemidesmosom (Lotfollahi, 2024; Mescher, 2018; Soesilawati, 2020).



**Gambar 2.** Struktur Epidermis  
Sumber: (Mescher, 2018)

### **2.1.1.2 Membran Basal**

Membran basal memisahkan dermis dari epidermis dan terletak tepat di bawah epidermis. Keberadaan molekul-molekul matriks ekstraseluler di kedua sisi membran ini menciptakan sambungan erat antara epidermis dan dermis. Seiring bertambahnya usia, membran basal mengalami atrofi dan permukaan perbatasan antara dermis dan epidermis menjadi lebih datar, yang menyebabkan penurunan daya lekat epidermis (Lotfollahi, 2024).

### **2.1.1.3 Dermis**

Dermis adalah struktur yang lebih tebal yang mengandung pembuluh darah dan saraf, serta berfungsi memberi nutrisi dan dukungan kepada epidermis. Dermis sendiri terbagi menjadi dua bagian: lapisan papiler superfisial dan lapisan retikuler dalam. Lapisan papiler superfisial merupakan lapisan atas yang lebih tipis, tersusun dari jaringan ikat longgar yang mengandung kapiler darah, ujung-ujung saraf, fibroblas, dan serat kolagen halus. Lapisan ini berbatasan dengan epidermis pada batas dermo-epidermal, yang ditandai oleh rete pegs (proyeksi epitelial ke arah dermis) yang berfungsi memperkuat ikatan dan memperluas permukaan kontak antara kedua lapisan (Lotfollahi, 2024). Dermis retikuler dalam merupakan lapisan bawah yang lebih tebal, kurang banyak sel, dan terdiri dari jaringan ikat padat. Area ini mengandung jaringan pembuluh darah dan serat kolagen yang luas, yang memberikan kekuatan tarik pada kulit. Jaringan ikat fibroelastik, yang sebagian besar terdiri dari kolagen, serta fibroblas juga terdapat pada lapisan ini. Selain itu, terdapat pula jaringan lemak, kelenjar keringat dan sebasea, serta folikel rambut (Inggiyani dan Hidayaturrahmi, 2022; Jalolidinovna, 2023).

#### **2.1.1.4 Hipodermis**

Lapisan ini juga dikenal sebagai lapisan subkutan atau fasia superfisial, terletak di bawah dermis dan berfungsi menambatkan dermis ke jaringan fasia yang mengelilingi otot atau tulang. Hipodermis terutama tersusun atas jaringan adiposa (lemak) yang berfungsi sebagai penyimpan lemak serta memberikan bantalan dan isolasi. Hipodermis juga mengandung jaringan ikat longgar dan areolar. Fleksibilitas kulit dan kemampuannya untuk bergerak bebas di atas struktur di bawahnya sebagian besar disebabkan oleh susunan longgar serat kolagen dan elastin (Soesilawati, 2020).

### **2.1.2 Jenis Sel dalam Kulit**

#### **2.1.2.1 Keratinosit**

Epidermis hampir seluruhnya terdiri dari keratinosit (sekitar 95% dari seluruh sel epidermis) yang berasal dari lapisan terdalam epidermis, yaitu stratum basale. Keratinosit merupakan sel induk bagi sel epitel di atasnya dan derivat kulit lain. Proses keratinisasi berlangsung 2-3 minggu mulai dari proliferasi mitosis, diferensiasi, kematian sel, dan pengelupasan (deskuamasi). Perjalanan keratinosit dimulai sebagai sel yang belum terdiferensiasi di stratum basale. Sel ini mulai berdiferensiasi menjadi bentuk polihedral saat bermigrasi ke stratum spinosum. Di stratum granulosum, keratinosit mengandung granula dengan protein struktural seperti trichohyalin, dan menjadi pipih. Pada tahap akhir diferensiasi terjadi proses penuaan sel diikuti penebalan membran sel, dan kehilangan inti organel lainnya. Keratinosit memproduksi dan menyimpan keratin serta bertanggung jawab atas sifat hidrofobik epidermis (penghalang air). Keratinosit juga

mengatur penyerapan kalsium melalui aktivasi prekursor kolesterol oleh cahaya UVB untuk membentuk vitamin D (Kalangi, 2014; Lotfollahi, 2024).

#### **2.1.2.2 Sel Langerhans**

Sel Langerhans berasal dari sumsum tulang, bermigrasi dan menetap di area stratum basale dari epidermis. Sel ini juga ditemukan secara sporadis di lapisan stratum spinosum. Sel Langerhans berperan sebagai garis pertahanan pertama melawan mikroorganisme dengan kemampuan fagositosisnya. Seiring bertambahnya usia, jumlah sel Langerhans menurun, yang menyebabkan penurunan fungsi imun kulit pada lansia (Karim *and Aryani*, 2021).

#### **2.1.2.3 Melanosit**

Melanosit memiliki bentuk bulat dan memunculkan banyak tonjolan sitoplasmik yang panjang serta tidak beraturan. Sel ini ditemukan di lapisan terdalam epidermis (stratum basale) dan mengandung melanin, pigmen hitam-coklat dengan berat molekul tinggi yang memberikan warna pada kulit, rambut, dan mata. Fungsi lain dari melanin adalah memberikan perlindungan terhadap cahaya UV dengan cara menyerapnya dan meminimalkan pelepasan radikal bebas di lapisan basal. Menariknya, keratinosit mengandung lebih banyak melanin dibandingkan melanosit itu sendiri. Di dalam keratinosit, granul melanin selanjutnya bergabung dengan lisosom dan mengalami degradasi, sehingga melanin akan menghilang pada sel-sel epitel superfisial. Proses pigmentasi kulit ini dipengaruhi oleh beberapa faktor penting yang mengatur interaksi antara keratinosit dan melanosit, yaitu kecepatan pembentukan granul melanin di dalam melanosit, efisiensi perpindahan granul ke

dalam keratinosit, serta lokasi akhir penempatan granul tersebut dalam keratinosit (Mescher, 2018; Soesilawati, 2020).

#### **2.1.2.4 Sel Merkel**

Sel Merkel ditemukan pada kulit tebal, seperti telapak tangan dan telapak kaki. Sel ini memiliki morfologi yang menyerupai sel-sel epitel epidermis, namun sitoplasmanya tersusun dengan granul-granul kecil padat. Pada permukaan basal sel ini, terdapat pelebaran ujung saraf bebas yang membentuk diskus terminal, memungkinkan sel Merkel berfungsi sebagai mekanoreseptor sensoris yang sensitif terhadap sentuhan ringan. Sel ini dapat menarik ujung saraf masuk ke epidermis dan merangsang pertumbuhan keratinosit (Inggiyani dan Hidayaturrahmi, 2022). Berdasarkan uraian tersebut, dapat disimpulkan bahwa kulit tersusun atas tiga lapisan utama yang masing-masing memiliki komponen penyusun seperti keratinosit, sel Langerhans, melanosit, dan sel merkel untuk mendukung fungsi kulit secara keseluruhan.

#### **2.1.3 Fungsi Kulit**

Kulit merupakan organ yang terspesialisasi untuk berinteraksi dengan lingkungan eksternal dan menjalankan berbagai fungsi homeostasis penting. Berbagai jenis reseptor sensorik di kulit secara terus-menerus memantau lingkungan sekitar. sehingga membantu tubuh berinteraksi dengan objek fisik secara tepat. Korpuskula Meissner bertanggung jawab atas persepsi sentuhan ringan dan paling banyak ditemukan di ujung jari. Sementara itu, korpuskula Vater-Pacini terletak lebih dalam di dermis dan merupakan ujung saraf besar yang mendeteksi tekanan (Inggiyani dan Hidayaturrahmi, 2022).

Kulit juga berfungsi sebagai penghalang fisik terhadap cedera termal dan mekanis serta melindungi tubuh dari masuknya sebagian besar patogen dan zat berbahaya. Bila mikroorganisme menembus lapisan kulit, sel limfosit resident dan sel penyaji antigen (APC) di kulit segera teraktivasi untuk memicu respons imun. Pigmen gelap melanin di epidermis juga melindungi inti sel dari kerusakan akibat radiasi ultraviolet (UV). Selain itu, kulit bertindak sebagai penghalang permeabilitas yang mencegah kehilangan air berlebih maupun penyerapan air yang berlebihan. Selektivitas permeabilitasnya bahkan memungkinkan pemberian obat lipofilik melalui patch kulit (Mescher, 2018).

Kulit mengembangkan termoregulasi yang efektif untuk merespons perubahan pada lingkungan. Hipodermis memiliki simpanan lemak yang berfungsi sebagai bantalan fisik dan menjaga suhu tubuh tetap hangat. Selain itu, kulit juga menjaga suhu tubuh optimal sebesar 37°C melalui proses vasodilatasi atau vasokonstriksi. Ketika suhu kulit turun di bawah 37°C, arteriola di dermis akan menyempit untuk menjaga panas, produksi keringat berhenti, dan rambut-rambut di kulit akan berdiri untuk meningkatkan isolasi. Sebaliknya, saat suhu tubuh meningkat di atas 37°C, kelenjar keringat (struktur tambahan kulit) akan menghasilkan keringat untuk mendinginkan kulit melalui proses penguapan. Arteriola di dermis juga melebar untuk melepaskan panas yang dibawa oleh darah dan menurunkan suhu tubuh (Soesilawati, 2020).

Kulit juga berperan dalam berbagai fungsi metabolismik. Vitamin D akan disintesis di lapisan epidermis setelah kulit terpapar sinar UV. Vitamin D sangat penting untuk penyerapan kalsium dan fosfor, dua komponen utama dalam pembentukan tulang yang sehat. Melalui keringat, kulit juga dapat mengeluarkan kelebihan elektrolit, Selain itu, lapisan subkutan menyimpan energi dalam bentuk jaringan

lemak (Mescher, 2018). Kulit memiliki beragam fungsi penting dalam proses fisiologis tubuh, sehingga gangguan pada integritasnya akan berdampak pada terganggunya proses-proses fisiologis tersebut.

## **2.2 Luka**

Luka merupakan kondisi terputusnya kontinuitas jaringan yang dapat mengganggu fungsi seluler normal. Luka insisi merupakan luka yang dibuat secara sengaja dengan alat tajam dan steril. Luka ini dibuat untuk keperluan medis, misalnya pada prosedur bedah pasca trauma. Ciri khas luka insisi adalah tepi luka yang lurus, rapi, dan simetris, serta risiko infeksi yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan luka traumatis lainnya. Karena luka ini dibuat dengan hati-hati dalam kondisi steril, proses penyembuhannya pun umumnya berlangsung lebih cepat dan teratur. Proses ini juga lebih mudah dikendalikan, karena luka tidak disertai dengan kerusakan jaringan yang luas dan tidak ada benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Fajarningrum, 2022).

### **2.2.1 Klasifikasi Luka Berdasarkan Durasi**

#### **2.2.1.1 Luka Akut**

Luka akut adalah jenis luka yang umumnya mengalami pemulihan dalam waktu relatif singkat, yakni sekitar 8 hingga 12 minggu, dengan jaringan yang kembali mendekati kondisi normal dan meninggalkan bekas luka minimal. Luka ini biasanya disebabkan oleh trauma mekanis seperti gesekan atau benturan dengan permukaan keras atau tajam, luka tembak, maupun luka pascaoperasi (Maqsood 2018).

#### **2.2.1.2 Luka Kronik**

Luka kronik adalah luka yang proses penyembuhannya berlangsung lebih lambat, melebihi 12 minggu, dan berisiko

menyebabkan komplikasi jangka panjang hingga kecacatan. Pada luka kronik, terjadi peningkatan pelepasan neutrofil yang mendorong aktivitas enzim kolagenase secara berlebihan, yang pada akhirnya merusak matriks penghubung antarjaringan (Purnama *et al.*, 2017)

### **2.2.2 Klasifikasi Luka Berdasarkan Penyebab**

#### **2.2.2.1 Luka Lecet (*Vulnus excoriatio*)**

Luka ini timbul akibat gesekan antara permukaan kulit dengan benda keras, seperti saat terjatuh dari kendaraan bermotor dan kulit bergesekan dengan aspal. Luka lecet memiliki dimensi panjang dan lebar, namun tidak terlalu dalam. Meski demikian, luka ini cenderung menimbulkan rasa nyeri yang intens karena melibatkan ujung-ujung saraf nyeri di kulit (Maqsood, 2018).

#### **2.2.2.2 Luka Sayat (*Vulnus scissum*)**

Luka ini disebabkan oleh sayatan benda tajam seperti pisau, logam, atau serpihan kayu dan terjadi secara spontan. Luka ini biasa terjadi pada cedera atau kecelakaan (Gunawan *et al.*, 2019).

#### **2.2.2.3 Luka Robek atau Parut (*Vulnus laceratum*)**

Luka jenis ini terjadi akibat trauma dari benda tumpul atau keras yang menyebabkan kerusakan pada permukaan kulit, seperti akibat terjatuh, terkena cabang pohon, atau terbentur batu. Luka robek memiliki dimensi panjang, lebar, dan juga kedalaman yang signifikan (Maqsood, 2018).

#### **2.2.2.4 Luka Tusuk (*Vulnus punctum*)**

Jenis luka ini dihasilkan oleh tusukan benda tajam, seperti paku atau jarum, yang menyebabkan luka kecil namun dalam. Luka

tusuk memiliki risiko tinggi terhadap infeksi, terutama oleh bakteri *Clostridium tetani* yang dapat ditemukan pada benda logam kotor dan dapat menyebabkan tetanus (Oktaviani *et al.*, 2019).

#### **2.2.2.5 Luka Bakar**

Luka bakar merupakan cedera jaringan yang disebabkan oleh paparan suhu tinggi, baik dari api, cairan panas, maupun benda panas lainnya. Penanganan luka jenis ini dilakukan berdasarkan tingkat keparahan luka, yang diklasifikasikan dalam empat derajat (stadium), serta luas permukaan tubuh yang mengalami luka bakar (Sanjaya *et al.*, 2023).

### **2.2.3 Klasifikasi Luka Berdasarkan Tingkat Kontaminasi**

#### **2.2.3.1 Luka Bersih**

Merupakan jenis luka pembedahan yang dilakukan secara elektif dan dalam kondisi steril, tanpa adanya infeksi. Luka ini tidak menunjukkan tanda-tanda peradangan dan tidak bersinggungan dengan organ-organ tubuh seperti sistem pernapasan, saluran pencernaan, saluran kemih, atau genital, sehingga risiko infeksi sangat rendah (Oktaviani *et al.*, 2019).

#### **2.2.3.2 Luka Bersih Terkontaminasi**

Jenis luka ini juga terjadi melalui prosedur pembedahan elektif, namun melibatkan kontak langsung dengan sistem pernapasan, pencernaan, genital, atau saluran kemih. Meskipun lingkungan terkontrol, tetapi terdapat kemungkinan terpapar flora normal tubuh yang dapat memperlambat proses penyembuhan (Oktaviani *et al.*, 2019).

### **2.2.3.3 Luka Terkontaminasi**

Merupakan luka yang biasanya bersifat terbuka dan baru terjadi, seperti luka robek akibat kecelakaan atau prosedur pembedahan dengan tingkat kerusakan jaringan yang luas. Luka ini juga dapat melibatkan kontaminasi dari saluran cerna meskipun prosedur aseptik telah diterapkan (Maqsood, 2018).

### **2.2.3.4 Luka Kotor atau Terinfeksi**

Jenis luka ini sudah mengandung mikroorganisme patogen akibat tingkat kontaminasi yang tinggi, baik dari luka yang telah lama terbuka atau dari prosedur operasi yang dilakukan dalam kondisi tidak steril. Risiko infeksi pada luka ini sangat tinggi karena keberadaan kuman telah mengganggu proses penyembuhan sejak awal (Oktaviani *et al.*, 2019). Klasifikasi luka berdasarkan durasi, penyebab, serta tingkat kontaminasi merupakan dasar penting dalam menentukan intervensi yang tepat, pencegahan infeksi, dan optimalisasi proses penyembuhan sehingga komplikasi dapat diminimalkan dan pemulihannya dipercepat.

## **2.3 Proses Penyembuhan Luka**

Proses penyembuhan luka adalah reaksi biologis kompleks yang melibatkan pembentukan struktur jaringan baru sebagai respons terhadap kerusakan, baik untuk mengembalikan fungsi maupun struktur kulit yang hilang. Secara umum, penyembuhan luka terbagi dalam empat fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan migrasi, serta remodeling/maturasi (Purnama *et al.*, 2017).

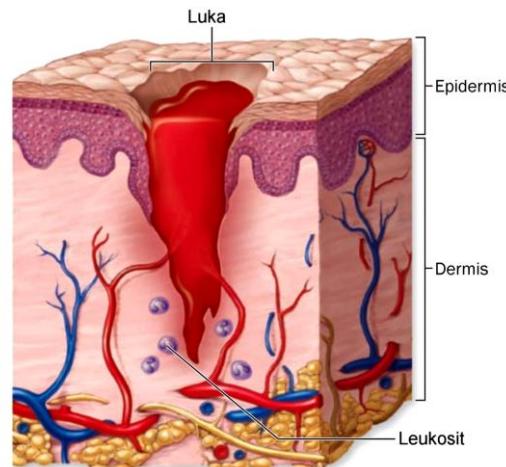
### **2.3.1 Fase Hemostasis**

Tahap awal penyembuhan luka dimulai segera setelah terjadinya cedera pada kulit, yang ditandai oleh kerusakan pembuluh darah dan

memicu proses hemostasis sebagai respons pertama tubuh. Vasokonstriksi terjadi dengan cepat untuk mencegah kehilangan darah lebih lanjut, diikuti oleh pembentukan bekuan darah sebagai mekanisme pertahanan terhadap kerusakan vaskular. Hasil dari proses ini adalah terbentuknya bekuan darah atau eskar yang berfungsi secara mekanis untuk menghentikan perdarahan, sebagai penghalang terhadap infeksi, menyediakan kerangka bagi migrasi sel imun, serta menjadi reservoir sitokin dan faktor pertumbuhan yang mengatur aktivitas seluler selama penyembuhan luka (Mescher, 2018; Wilkinson *and* Hardman, 2020).

Sementara itu, eksudat yang dihasilkan selama hemostasis berperan penting dalam menciptakan lingkungan yang kondusif bagi proses penyembuhan. Eksudat ini mengandung komponen seperti fibrinogen yang mengalami koagulasi untuk membentuk jaringan fibrin, sekaligus menjaga kelembaban luka, menyediakan nutrisi, dan menunjang mitosis sel epitel. Keratinosit dan fibroblas berinteraksi erat dalam fase ini, di mana keratinosit menstimulasi fibroblas untuk memproduksi faktor pertumbuhan yang mendorong proliferasi keratinosit lebih lanjut. Di bawah pengaruh keratinosit, fibroblas mengalami diferensiasi menjadi miofibroblas, suatu proses yang dikendalikan oleh keseimbangan antara sinyal proinflamasi dan faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta*). Selain itu, fase hemostasis juga mencakup pelepasan mediator inflamasi seperti histamin dan serotonin, yang menyebabkan vasodilatasi dan memungkinkan fagosit masuk ke jaringan luka untuk membersihkan sel-sel yang mengalami nekrosis yang menandai transisi dari fase hemostasis menuju fase inflamasi dalam proses penyembuhan luka yang terkoordinasi dengan baik (Purnama *et al.*, 2017; Wilkinson *and* Hardman, 2020). Dengan demikian, fase hemostasis berperan dalam menghentikan perdarahan dan membuka

jalan bagi fase penyembuhan luka selanjutnya, yaitu fase inflamasi dan fase proliferasi.



**Gambar 3.** Fase Hemostasis  
Sumber: (Mescher, 2018)

### 2.3.2 Fase Inflamasi

Tahap inflamasi merupakan fase kedua dari proses penyembuhan luka. Fase ini dimulai beberapa jam setelah terjadinya cedera, ditandai oleh munculnya gejala klinis klasik seperti kemerahan, pembengkakan, panas, nyeri, dan gangguan fungsi. Secara histologis, fase ini akan ditandai dengan infiltrasi sel radang, pelebaran pembuluh darah, serta edema jaringan (Pastar *et al.*, 2014). Gejala ini merupakan manifestasi dari aktivitas mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan berbagai faktor pertumbuhan yang diseikresikan oleh sel-sel imun bawaan sebagai respons terhadap kerusakan jaringan. Proses inflamasi juga dipicu oleh keberadaan DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) yang dilepaskan dari sel nekrotik, serta PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) dari mikroorganisme patogen. Kedua jenis molekul ini dikenali oleh PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) pada permukaan sel imun residen seperti makrofag, sel mast, sel Langerhans, dan sel T, yang kemudian mengaktifkan jalur transduksi sinyal inflamasi dan

memicu pelepasan molekul-molekul proinflamasi lanjutan (Mamun *et al.*, 2024; Purnama *et al.*, 2017).

Trombosit juga memiliki kontribusi dengan melepaskan berbagai mediator seperti kemokin kemotaktik dan molekul bioaktif selama proses degranulasi, yang membantu merekrut sel-sel imun seperti neutrofil dan monosit ke lokasi luka. Di samping itu, trombosit juga menangkap sel imun secara langsung di dalam struktur bekuan darah atau eskar. Sekretom trombosit mengandung beragam faktor pertumbuhan yang berfungsi merangsang proliferasi dan aktivasi fibroblas, keratinosit, serta sel endotel. Trombosit juga memiliki sifat antimikroba melalui ekspresi berbagai TLRs (*toll-like receptor*) yang dapat mengenali komponen patogen dan menginduksi produksi peptida antimikroba. Untuk mencegah koagulasi yang berlebihan setelah pembentukan bekuan, tubuh mengaktifkan mekanisme anti-koagulasi untuk menetralkan trombin dan menurunkan agregasi trombosit (Gantwerker *and* Hom, 2012; Wilkinson *and* Hardman, 2020).

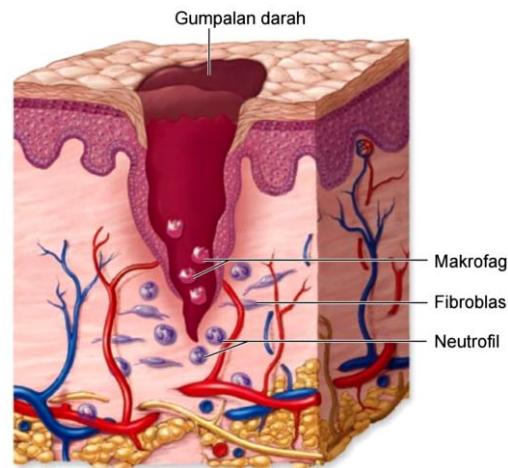
Setelah aktivasi vaskular dan pelepasan mediator inflamasi, leukosit sirkulasi direkrut ke lokasi cedera melalui vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Molekul adhesi seperti selektin dan integrin diekspresikan pada permukaan endotel dan leukosit untuk memfasilitasi rolling, adhesi, dan diapedesis leukosit, terutama neutrofil dan monosit. Neutrofil merupakan sel pertama yang bermigrasi ke luka dalam waktu 6–12 jam pascacedera dan mencapai puncaknya dalam 24–48 jam. Begitu sampai, neutrofil menjalankan fungsi utama berupa fagositosis debris seluler dan patogen, produksi spesies oksigen reaktif (ROS), pelepasan protease dan peptida antimikroba. Selain itu, mereka membentuk struktur jaring DNA ekstraseluler yang dikenal sebagai NETs (*neutrophil extracellular traps*) yang dapat menjebak dan membunuh patogen secara efektif

(Wilkinson *and* Hardman, 2020; Willenborg *et al.*, 2012). Walaupun peran neutrofil sangat penting, akumulasi yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan akibat pelepasan enzim proteolitik dan ROS yang berlebihan. Inflamasi berkepanjangan, dapat menghambat transisi ke fase berikutnya dan memperlambat regenerasi jaringan. Sebaliknya, rekrutmen sel imun yang terlalu rendah, juga menyebabkan terganggunya proses perbaikan jaringan (Purnama *et al.*, 2017). Oleh karena itu, respon inflamasi harus berlangsung secara kontekstual dan seimbang, cukup kuat untuk membasmi patogen dan membersihkan jaringan rusak, namun juga mampu mereda dengan cepat untuk memberi jalan bagi fase penyembuhan selanjutnya.

Setelah beberapa hari, jumlah neutrofil mulai berkurang secara alami. Proses ini terjadi melalui mekanisme apoptosis oleh makrofag, atau migrasi balik ke sirkulasi. Di saat yang sama, monosit dari sirkulasi memasuki jaringan luka dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Gelombang awal monosit dapat muncul bersamaan dengan neutrofil, dan makrofag menjadi pemain utama dalam transisi dari inflamasi ke fase proliferasi. Makrofag yang baru terbentuk menjalankan fungsi fagositik terhadap sisa neutrofil dan patogen yang telah mati, serta melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan yang penting untuk aktivasi fibroblas dan sel epitel (Purnama *et al.*, 2017; Wilkinson *and* Hardman, 2020). Kehilangan makrofag dapat mengganggu pembentukan jaringan granulasi, pembentukan kembali epitel, angiogenesis, dan memperburuk kerusakan jaringan. Bahkan pengurangan makrofag pada fase pertengahan penyembuhan menyebabkan kerusakan endotel berat, perdarahan, dan pembentukan granulasi yang belum matang (Mamun *et al.*, 2024).

Peran sel T pada penyembuhan luka adalah mengatur awal inflamasi dan membantu transisi ke fase resolusi. Sel T epidermal residen

memicu respon imun awal terhadap cedera, sedangkan sel T regulator berperan mengendalikan inflamasi berlebihan agar perbaikan jaringan optimal. Jumlah sel T yang rendah dikaitkan dengan penyembuhan luka yang lambat, dan suplementasi sel T dendritik residen terbukti mempercepat proses penyembuhan (Keyes *et al.*, 2017; Nosbaum *et al.*, 2015) Sel mast juga memainkan peran penting dalam fase inflamasi awal dengan melepaskan histamin yang membantu vasodilatasi dan rekrutmen awal neutrophil (Liu *et al.*, 2016). Dengan demikian, tahap inflamasi memiliki peran krusial dalam menetralkisir patogen, mengangkat jaringan mati, serta mempersiapkan area luka untuk fase regeneratif berikutnya.



**Gambar 4.** Fase Inflamasi  
Sumber: (Mescher, 2018)

### 2.3.3 Fase Proliferatif dan Migrasi

Tahap proliferasi merupakan fase krusial dalam penyembuhan luka yang berlangsung bersamaan dengan fase migrasi, biasanya dimulai dalam 48–72 jam pascacedera. Tahap migrasi dimulai segera setelah intensitas inflamasi menurun, dan ditandai dengan pergerakan sel epitel, fibroblas, serta sel endotel ke area luka. Kedua tahap ini disebut juga fase regenerasi epitel. Sel-sel epitel bermigrasi dari tepi luka menuju bagian tengah yang tertutup eskar, menggantikan jaringan epidermis yang rusak. Fibroblas, yang distimulasi oleh

faktor pertumbuhan mulai menyintesis kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya. Dalam kondisi hipoksia, faktor pertumbuhan ini membantu pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dengan memicu sel endotel melepaskan enzim yang memecah membran dasar. Selain itu, hidrogen peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) pada kadar rendah memperkuat proses ini dengan mengaktifkan protein FAK (*Focal Adhesion Kinase*), yang berperan dalam perlekatan dan pergerakan sel (Mamun *et al.*, 2024).

Selain itu, stem cell mesenkimal dari sumsum tulang (BM-MSCs) mendukung migrasi dan proliferasi sel penting seperti keratinosit, sel endotel, dan makrofag. BM-MSCs menghasilkan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan keratinosit, yang secara sinergis mempercepat penyembuhan luka dibandingkan hanya dengan aktivitas fibroblas semata (Purnama *et al.*, 2017). Sinergi antara sel-sel imun, sel-sel struktural, mediator kimia, dan faktor pertumbuhan ini merupakan inti dari keberhasilan fase inflamasi dan migrasi, yang mempersiapkan luka untuk masuk ke fase proliferatif dan remodeling secara efisien (Wilkinson and Hardman, 2020).

Fase proliferasi bertujuan membentuk kembali jaringan yang rusak melalui proses yang melibatkan pembentukan kembali epitel, pembentukan jaringan granulasi, dan angiogenesis. Aktivasi dan koordinasi berbagai jenis sel seperti keratinosit, fibroblas, makrofag, dan sel endotel menjadi kunci keberhasilan tahap ini. Proliferasi sel terjadi di seluruh kompartemen luka, di mana fibroblas mulai mensintesis kolagen dan protein matriks ekstraseluler lainnya, sementara pembuluh darah kapiler dan limfatik tumbuh ke dalam area luka untuk membentuk jaringan granulasi yang kaya vaskularisasi. Proses ini berjalan secara dinamis selama 1–2 minggu pertama dan menjadi fondasi penting bagi tahap remodeling selanjutnya (Purnama *et al.*, 2017).

Keratinosit, sebagai sel utama pembentuk epidermis, mengalami aktivasi sedini 12 jam setelah cedera. Aktivasi ini dipicu oleh perubahan tegangan mekanik, gradien listrik, eksposur terhadap hidrogen peroksida, faktor pertumbuhan, serta keberadaan patogen dan sitokin. Perubahan ini memungkinkan keratinosit di tepi luka bermigrasi secara lateral untuk menutupi permukaan luka dalam proses pembentukan kembali epitel. Keratinosit melintasi debris dan jaringan nekrotik di dasar luka dengan cara berinteraksi dengan protein struktural pada matriks awal melalui reseptor integrin, yang menghubungkan lingkungan eksternal dengan sitoskeleton intraseluler dan membantu navigasi arah migrasi. Untuk mendukung pergerakan ini, keratinosit juga menghasilkan MMP (*matrix metalloproteinases*) serta protease lain seperti plasmin yang berperan dalam degradasi matriks fibrin yang menjadi penghalang migrasi. Dengan cara ini, sel dapat menembus lingkungan luka yang padat dan kompleks (Mamun *et al.*, 2024).

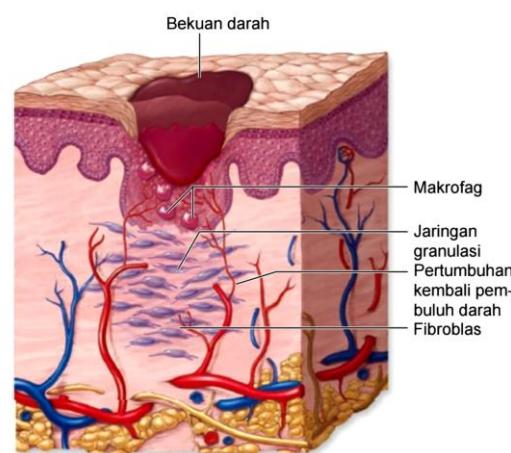
Keratinosit mengatur ulang adhesi sel-sel melalui regulasi desmosom sehingga memungkinkan sinkronisasi gerakan epitel migran. Ketika lembar migran dari dua sisi luka akhirnya bertemu di tengah, proses migrasi dihentikan secara otomatis. Pada titik ini, keratinosit membentuk lapisan epitel tipis baru, menancapkan kembali adhesi terhadap matriks basal, lalu memulai proses diferensiasi terminal untuk membentuk lapisan epidermis berlapis seperti semula (Wilkinson and Hardman, 2020). Sumber keratinosit dalam proses regenerasi epidermis tidak hanya berasal dari tepi luka, tetapi juga dari sel punca folikel rambut yang teraktivasi pascacedera. Sel progenitor epidermal dari folikel rambut bermigrasi keluar dan berkontribusi dalam regenerasi lapisan epidermis, terutama pada luka superfisial (Pastar *et al.*, 2014).

Fibroblas memainkan peran sentral dalam menggantikan matriks luka sementara yang kaya fibrin dengan jaringan granulasi. Sel ini diaktifkan oleh sinyal dari trombosit, sel endotel, dan makrofag. Menariknya, fibroblas memiliki asal embriologis dan fungsi yang berbeda tergantung pada lokasi dermis. Fibroblas dari lapisan atas dermis cenderung mendukung pembentukan epitel, sedangkan dari lapisan bawah dermis berkontribusi pada deposisi kolagen dan pembentukan matriks ekstraseluler. Studi terbaru menunjukkan bahwa sekitar dua pertiga fibroblas pada jaringan granulasi bahkan dapat berasal dari diferensiasi makrofag luka. Setelah aktif, fibroblas mensintesis protein ECM seperti fibronectin, kolagen tipe III, dan proteoglikan, serta menghasilkan MMP untuk merombak struktur matriks dan memfasilitasi migrasi sel lain, termasuk sel imun dan endotel (Wilkinson *and* Hardman, 2020).

Proses angiogenesis merupakan elemen utama fase ini, di mana hipoksia di jaringan luka memicu ekspresi HIFs (*Hypoxia-Inducible Factors*), sikloksigenase-2, dan pelepasan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang mengaktivasi sel endotel mikrovaskular. Sel endotel bermigrasi dan berproliferasi membentuk tunas kapiler yang saling menyatu menjadi pembuluh baru. VEGF tidak hanya memfasilitasi proliferasi endotel tetapi juga meningkatkan ekspresi protein anti-apoptotik seperti BCL-2 (*B-Cell Lymphoma 2*) yang melindungi sel dari kematian sel terprogram, sehingga mempertahankan integritas sel endotel. Matriks fibrin juga mengubah fenotipe sel endotel menjadi lebih motil. Makrofag memegang peran penting dalam memfasilitasi dan memandu angiogenesis ini dengan menghasilkan MMP dan faktor kemotaktik seperti TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor Alpha*), TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta*), dan VEGF. Selain membentuk pembuluh baru, makrofag juga berkontribusi dalam proses remodeling vaskular, termasuk memandu penyatuhan cabang

pembuluh, fagositosis pembuluh darah yang berlebih, dan penekanan sinyal angiogenik ketika suplai darah telah memadai, guna mencegah vaskularisasi berlebihan (Mamun *et al.*, 2024; Willenborg *et al.*, 2012).

Sistem saraf juga memainkan peran dalam fase proliferasi. Kulit mengandung banyak serabut saraf sensorik dan otonom yang perlu diregenerasi pascacedera untuk memulihkan fungsi sensorik dan regulasi homeostasis. Neuropeptida yang dilepaskan oleh neuron dan sel imun selama fase ini, berperan dalam meningkatkan proliferasi, angiogenesis, dan perbaikan jaringan (Gantwerker and Hom, 2012; Wilkinson and Hardman, 2020). Fase regenerasi epitel sangat penting dalam penyembuhan luka. Semakin cepat fase ini berakhir, semakin cepat luka tertutup. Hasil akhir fase ini adalah terbentuknya epidermis baru, peningkatan ketebalan epidermis, dan lengkapnya susunan epidermis yang terbentuk (Pastar *et al.*, 2014).



**Gambar 5.** Fase Proliferasi  
Sumber: (Mescher, 2018)

### 2.3.4 Fase Maturasi/Remodeling

Fase maturasi atau remodeling merupakan tahap akhir dari proses penyembuhan luka, yang berlangsung setelah selesainya fase inflamasi, migrasi, dan proliferasi. Fase ini dapat dimulai sekitar dua

minggu setelah terjadinya cedera dan berlangsung secara perlahan selama berbulan-bulan hingga mencapai satu hingga dua tahun, tergantung pada kedalaman dan luas permukaan luka. Ciri khas fase ini adalah pembentukan jaringan ikat yang lebih matang, penguatan struktur epitel yang baru terbentuk, serta penyusunan ulang komponen matriks ekstraseluler (ECM) untuk menggantikan jaringan granulasi yang sebelumnya terbentuk. Seiring waktu, jaringan granulasi yang semula sangat seluler dan vaskular akan berubah menjadi jaringan parut yang relatif aseluler dan kurang vaskularisasi. Proses ini bertujuan untuk mengembalikan kekuatan mekanis jaringan serta memulihkan struktur yang mendekati kondisi kulit normal sebelum luka, meskipun tidak pernah sepenuhnya identik (Mescher, 2018; Purnama *et al.*, 2017).

Sel fibroblas merupakan faktor sentral dalam fase remodeling. Mereka berperan menggantikan bekuan fibrin dan komponen ECM sementara dengan menyintesis dan mendepositikan komponen ECM yang matang, seperti hialuronan, fibronectin, proteoglikan, serta kolagen tipe I, yang menjadi protein dominan dalam jaringan parut matur. Proteoglikan sendiri tidak hanya berfungsi sebagai pengisi ruang antar sel, tetapi juga memfasilitasi pembentukan ikatan silang antar fibril kolagen dan menyediakan jalur migrasi bagi sel-sel regeneratif. Selama proses ini, terjadi perubahan komposisi kolagen yang signifikan. Kulit dewasa normal terdiri atas sekitar 80% kolagen tipe I dan 10% kolagen tipe III, sementara jaringan granulasi awal penyembuhan mengandung kolagen tipe III dalam proporsi yang lebih tinggi (sekitar 30%) dan hanya sekitar 10% kolagen tipe I. Seiring progres penyembuhan, kolagen tipe III akan secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I, menghasilkan peningkatan kekuatan tarik pada jaringan parut (Mamun *et al.*, 2024).

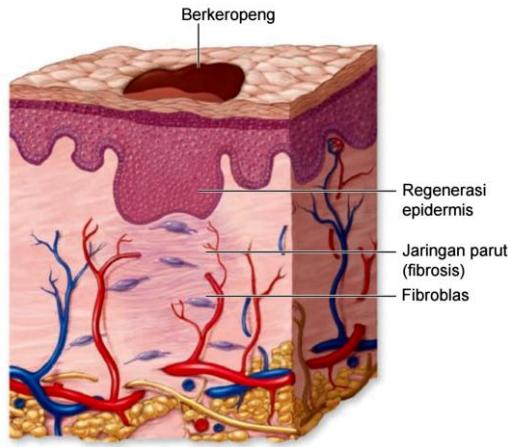
Meskipun komposisi kolagen mendekati kulit normal, arsitektur ECM dalam jaringan parut tetap berbeda secara struktural. Fibril kolagen pada dermis normal membentuk anyaman yang acak dan fleksibel seperti jala keranjang, sedangkan pada jaringan parut, fibril tersusun dalam bundel paralel besar yang padat, yang lebih kaku dan kurang elastis. Hal ini menyebabkan kekuatan tarik maksimal jaringan parut hanya mencapai sekitar 80% dari kekuatan kulit sehat sebelum mengalami luka. Oleh karena itu, walaupun penyembuhan dapat dianggap selesai secara klinis, fungsi biomekanis kulit tetap tidak pulih sepenuhnya (Gunawan *et al.*, 2019).

Proses remodeling ECM membutuhkan keseimbangan ketat antara sintesis dan degradasi kolagen, yang dikendalikan secara kompleks oleh aktivitas enzim *matrix metalloproteinases* (MMPs). Berbagai jenis sel seperti makrofag anti-inflamasi, fibroblas, dan keratinosit menghasilkan kolagenasi, salah satu jenis MMP. Enzim ini memecah struktur heliks kolagen, memungkinkan penyusunan ulang jaringan ikat. Selain kolagen, elastin sebagai komponen penting lain dari ECM dermal juga harus dibentuk kembali untuk memulihkan elastisitas dan kekenyalan kulit. Pada awal proses penyembuhan, penyusunan elastin sering kali tidak sempurna, dan serabut elastin yang matang baru terbentuk beberapa bulan setelah cedera. Fragmen elastin yang terdegradasi dapat berfungsi sebagai molekul sinyal yang memodulasi perilaku sel selama remodeling (Mamun *et al.*, 2024; Wilkinson and Hardman, 2020).

Faktor-faktor seperti peningkatan ekspresi TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor-beta*) dan tegangan mekanis lokal secara signifikan merangsang diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas, baik dalam kondisi *in vivo* maupun *in vitro*. Miofibroblas merupakan sel kontraktile khas dalam luka matur, yang ditandai dengan ekspresi tinggi dari  $\alpha$ -SMA (*alpha-smooth muscle actin*). Protein ini

memungkinkan miofibroblas menghasilkan gaya tarik melalui pembentukan adhesi fokal dengan ECM, berkontribusi pada kontraksi luka yang sangat penting untuk mengurangi luas permukaan luka dan mempercepat penyembuhan. Proses kontraksi ini difasilitasi oleh pseudopodia sitoplasmik yang menghubungkan sitoskeleton aktin dengan fibronectin dan fibril kolagen pada matriks, serta desmosom antar miofibroblas yang membantu menarik jaringan ke arah tengah luka dalam mekanisme yang disebut kontraktur (Wilkinson *and* Hardman, 2020).

Akhir dari fase maturasi ditandai dengan resolusi aktivitas selular di lokasi luka, di mana sel-sel pendukung seperti makrofag, fibroblas, dan sel endotel mengalami apoptosis atau bermigrasi keluar dari area luka. Pada akhir fase ini, terbentuk jaringan parut (skar) yang secara histologis memperlihatkan epidermis yang utuh namun sering kali menebal, serta dermis yang didominasi serat kolagen tebal tersusun sejajar dan kehilangan struktur pelengkap seperti folikel rambut dan kelenjar. Elastin sering tersusun secara tidak teratur, dan kekuatan tarik jaringan skar hanya mencapai sekitar 80% dari kulit normal (Yang *et al.*, 2016). Meski demikian, keberhasilan fase ini menentukan apakah penyembuhan luka akan berjalan sempurna tanpa komplikasi, atau justru berkembang menjadi jaringan parut patologis seperti keloid atau hipertrofik jika proses remodeling ECM tidak terkontrol dengan baik (Purnama *et al.*, 2017; Wilkinson *and* Hardman, 2020).



**Gambar 6.** Fase Maturasi/Remodeling  
Sumber: (Mescher, 2018)

## 2.4 Faktor yang Memengaruhi Penyembuhan Luka

Banyak faktor yang dapat menyebabkan gangguan dalam proses penyembuhan luka. Secara umum, faktor-faktor tersebut dapat dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu faktor lokal dan faktor sistemik. Faktor lokal adalah faktor-faktor yang secara langsung memengaruhi karakteristik luka itu sendiri, seperti oksigenasi dan infeksi. Sementara itu, faktor sistemik merupakan kondisi kesehatan atau penyakit individu secara menyeluruh yang turut memengaruhi kemampuan tubuh untuk menyembuhkan luka. Kedua jenis faktor ini saling berkaitan erat, di mana faktor sistemik seringkali bekerja melalui efek lokal dalam memengaruhi proses penyembuhan luka (Han and Ceilley, 2017).

### 2.4.1 Faktor Lokal

#### 2.4.1.1 Oksigen

Oksigenasi berperan penting dalam penyembuhan luka karena mendukung energi seluler, pengendalian infeksi, dan regenerasi jaringan. Oksigen diperlukan untuk angiogenesis, migrasi keratinosit, epitelisasi, sintesis kolagen, dan aktivitas leukosit. Meski hipoksia jangka pendek dapat merangsang faktor pertumbuhan, hipoksia berkepanjangan justru

menghambat penyembuhan. Selain itu, ROS berperan sebagai sinyal penyembuhan, namun dalam jumlah berlebih dapat merusak jaringan. Oleh karena itu, keseimbangan oksigen sangat penting, dan terapi seperti oksigen hiperbarik dapat membantu memperbaiki oksigenasi jaringan (Rosyid, 2022).

#### 2.4.1.2 Infeksi

Luka terbuka mempermudah masuknya mikroorganisme ke jaringan, meningkatkan risiko infeksi yang dapat berkembang dari kontaminasi ringan hingga infeksi invasif, tergantung pada pertumbuhan mikroorganisme dan respons imun tubuh. Saat infeksi terjadi, sistem imun memicu inflamasi sebagai mekanisme pertahanan. Namun, jika peradangan berlangsung lama atau tidak terkontrol, akan menjadi kronis dan menghambat penyembuhan luka. Peradangan kronis ditandai oleh peningkatan sitokin proinflamasi dan enzim seperti MMP yang merusak matriks ekstraseluler, mengganggu kestabilan jaringan, serta menghambat kerja faktor pertumbuhan (Ahmed *et al.*, 2024; Han *and Ceilley*, 2017).

Biofilm merupakan bentuk infeksi kronis yang sulit ditangani pada luka, terdiri dari komunitas mikroorganisme yang terlindungi oleh matriks polimerik ekstraseluler. Struktur ini membuat mikroorganisme lebih resistan terhadap sistem imun dan antibiotik, sehingga memperparah peradangan dan menghambat regenerasi jaringan serta penyembuhan luka. Oleh karena itu, biofilm menjadi tantangan utama dalam penanganan luka kronis (Han *and Ceilley*, 2017).

Secara keseluruhan, oksigenasi dan kontrol infeksi merupakan faktor lokal yang sangat menentukan keberhasilan penyembuhan luka. Ketersediaan oksigen yang optimal

diperlukan untuk mendukung berbagai proses regeneratif dan fungsi imun, sedangkan infeksi terutama yang membentuk biofilm dapat memicu peradangan kronis yang merusak jaringan dan menghambat perbaikan luka. Dengan demikian, menjaga keseimbangan oksigen dan mencegah infeksi, termasuk mengatasi biofilm, menjadi langkah krusial untuk mempercepat dan mengoptimalkan proses penyembuhan.

## **2.4.2 Faktor Sistemik**

### **2.4.2.1 Usia**

Usia lanjut merupakan faktor risiko utama yang memperlambat penyembuhan luka. Pada lansia, keterlambatan ini disebabkan oleh perubahan respon imun, seperti penurunan fungsi sel T, kemokin, dan fagositosis makrofag, serta melambatnya epitelisasi, sintesis kolagen, dan angiogenesis. Proses penuaan juga memengaruhi semua fase penyembuhan luka, termasuk peningkatan agregasi platelet, gangguan inflamasi, penurunan faktor pertumbuhan, dan melemahnya kekuatan jaringan. Menariknya, aktivitas fisik terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka pada lansia melalui efek anti-inflamasi (Rosyid, 2022).

### **2.4.2.2 Hormon**

Perbedaan penyembuhan luka pada lansia juga dipengaruhi oleh hormon seks. Pria lansia cenderung mengalami penyembuhan lebih lambat dibanding wanita, terutama akibat pengaruh hormonal. Estrogen mempercepat penyembuhan dengan mengatur gen yang berperan dalam regenerasi, produksi matriks, fungsi epidermal, dan respon inflamasi. Sebaliknya, androgen seperti testosteron dan DHT justru menghambat proses ini. Terapi estrogen terbukti efektif

memperbaiki gangguan penyembuhan luka terkait usia pada pria maupun wanita (Han *and* Ceilley, 2017; Karim *and* Aryani, 2021).

#### **2.4.2.3 Psikologis**

Faktor psikologis seperti stres turut menghambat penyembuhan luka melalui mekanisme neuroendokrin dan imunologis. Aktivasi aksis HPA dan sistem saraf simpatis saat stres meningkatkan kortisol, yang menekan respon imun dengan menghambat proliferasi sel imun dan mengurangi sitokin proinflamasi. Akibatnya, fase inflamasi awal terganggu dan memperlambat perbaikan jaringan. Penelitian menunjukkan bahwa stres kronis, seperti pada mahasiswa saat ujian, berkaitan dengan lambatnya penyembuhan luka. Selain itu, stres juga mendorong perilaku tidak sehat seperti kurang tidur, pola makan buruk, rendahnya aktivitas fisik, serta konsumsi alkohol dan rokok, yang semakin menghambat penyembuhan (Han *and* Ceilley, 2017; Rosyid, 2022).

#### **2.4.2.4 Penyakit Kronis**

Diabetes mellitus sangat memengaruhi penyembuhan luka dengan mengganggu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Kondisi ini berkontribusi pada terbentuknya ulkus kaki diabetik (DFU), penyebab utama amputasi ekstremitas bawah. Mekanisme yang terlibat meliputi hipoksia kronik akibat gangguan perfusi dan angiogenesis, serta stres oksidatif yang meningkat akibat hiperglikemia. Tingginya kadar MMPs memperburuk kerusakan jaringan, sementara disfungsi sel imun, fibroblas, dan epitel menghambat respon imun dan regenerasi. Diabetes juga menurunkan ekspresi VEGF dan mobilisasi sel progenitor

endotel, menghambat angiogenesis. Neuropati diabetik memperparah kondisi dengan mengurangi neuropeptida dan infiltrasi leukosit pada jaringan terdenervasi. Penyembuhan luka pada penderita diabetes dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor sistemik dan lokal (Ahmed *et al.*, 2024).

#### **2.4.2.5 Obat-obatan**

Penggunaan obat-obatan tertentu dapat menghambat penyembuhan luka melalui gangguan pada hemostasis, inflamasi, dan proliferasi sel. Glukokortikoid sistemik menekan inflamasi, aktivitas fibroblas, dan sintesis kolagen, menghasilkan granulasi yang buruk dan kontraksi luka yang lemah. Namun, glukokortikoid topikal dosis rendah kadang mempercepat penyembuhan luka kronis, meski berisiko infeksi. Penggunaan NSAID jangka panjang dapat menurunkan jumlah fibroblas, angiogenesis, dan kekuatan tarik luka. Aspirin dosis rendah masih kontroversial, terutama bagi pasien yang memerlukan terapi antiplatelet. Kemoterapi menghambat penyembuhan melalui pengurangan proliferasi sel, angiogenesis, dan fungsi imun, serta meningkatkan risiko infeksi. Risiko ini lebih besar jika kemoterapi diberikan sebelum atau sesaat setelah operasi. Obat antiangiogenesis seperti bevacizumab juga dapat menyebabkan gangguan penyembuhan dan dehisensi luka, sehingga perlu dihentikan sebelum pembedahan (Han *and Ceilley*, 2017; Rosyid, 2022).

#### **2.4.2.6 Obesitas**

Obesitas berdampak sistemik dan lokal terhadap penyembuhan luka, serta dikaitkan dengan komplikasi seperti infeksi, dehisensi, hematoma, dan luka vena, terutama pascaoperasi. Hipoperfusi dan iskemia pada jaringan adiposa

menurunkan suplai oksigen dan efektivitas antibiotik. Lemak subkutan yang berlebih menyebabkan gangguan perfusi mikro dan menurunkan oksigenasi luka. Lipatan kulit menciptakan lingkungan lembap yang meningkatkan risiko infeksi dan ulserasi, sementara keterbatasan mobilitas meningkatkan risiko ukus tekan. Secara sistemik, obesitas memengaruhi imun melalui disfungsi sel imun, perubahan sitokin, dan adipokin seperti leptin dan resistin yang mengganggu respon inflamasi. Meskipun bukti langsung masih terbatas, penurunan berat badan terbukti dapat memperbaiki gangguan imun yang memengaruhi penyembuhan luka (Ahmed *et al.*, 2024).

#### **2.4.2.7 Alkohol**

Konsumsi alkohol, baik akut maupun kronis, berdampak negatif terhadap penyembuhan luka dan meningkatkan risiko infeksi. Alkohol akut menekan pelepasan sitokin proinflamasi dan memperburuk infeksi pascacedera. Selain mengganggu fase inflamasi, alkohol juga menghambat fase prolifatif, termasuk epitelisasi, angiogenesis, dan sintesis kolagen. Penurunan angiogenesis dapat terjadi terkait dengan rendahnya ekspresi VEGF yang memicu hipoksia dan stres oksidatif. Alkohol juga mengganggu keseimbangan protease dan menurunkan produksi kolagen, menghambat perbaikan jaringan ikat (Han *and* Ceilley, 2017).

#### **2.4.2.8 Status Nutrisi**

Status nutrisi sangat berperan dalam mendukung semua fase penyembuhan luka, baik akut maupun kronis. Karbohidrat dan lemak menyediakan energi, sementara protein dan asam amino seperti arginin dan glutamin menunjang proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, angiogenesis, dan fungsi imun. Defisiensi

protein, vitamin (A, C, E), dan mineral (zat besi, seng, magnesium, tembaga) dapat menghambat regenerasi jaringan dan meningkatkan risiko infeksi. Vitamin C penting untuk kolagen, vitamin A untuk proliferasi dan remodeling, serta vitamin E sebagai antioksidan. Suplementasi nutrien terutama kombinasi energi tinggi, protein, arginin, vitamin C, E, dan seng, telah terbukti mempercepat penyembuhan luka kronis seperti ulkus tekan. Karena itu, dukungan nutrisi yang optimal menjadi bagian penting dalam manajemen luka (Ahmed *et al.*, 2024; Rosyid, 2022).

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa penyembuhan luka dipengaruhi oleh berbagai faktor sistemik, termasuk usia, hormon, kondisi psikologis, penyakit kronis, penggunaan obat-obatan, obesitas, konsumsi alkohol, dan status nutrisi. Faktor-faktor ini bekerja melalui mekanisme imunologis, vaskular, metabolik, dan hormonal yang dapat mempercepat atau menghambat regenerasi jaringan. Optimalisasi status kesehatan umum dan kontrol faktor risiko menjadi kunci untuk mendukung proses penyembuhan yang efektif.

## 2.5 Ketebalan Epidermis

Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh fase regenerasi epitel. Semakin cepat proses epitelisasi berlangsung, semakin cepat pula luka tertutup. Saat terjadi luka, sel-sel epitel bergerak dari tepi luka di sepanjang tepi sayatan dan akan mengendapkan komponen-komponen membran basal sepanjang perjalanannya. Sel-sel ini menyatu digaris tengah di bawah keropeng permukaan, menghasilkan lapisan epitel yang menutup luka. Proliferasi sel epitel ini yang akan menyebabkan lapisan epidermis menebal (Pastar *et al.*, 2014). Ketebalan total epidermis diukur sebagai jarak vertikal dari stratum basale ke stratum korneum. Parameter ini merupakan parameter kuantitatif yang mencerminkan intensitas

proliferasi dan migrasi keratinosit serta kualitas rekonstruksi lapisan epitel. Penilaian histologis biasanya dilakukan dengan mikroskop cahaya pada preparat yang diwarnai hematoksilin–eosin, yang memungkinkan penilaian kuantitatif terhadap epitelisasi serta evaluasi efektivitas agen terapi dalam mendukung pembentukan jaringan baru (Hayani *et al.*, 2025).

Hasil penelitian Hayani *et al.* (2025) memperlihatkan bahwa waktu pengamatan berpengaruh secara nyata terhadap ketebalan epitel epidermis kulit tikus putih strain Wistar. Penelitian ini mengamati proses penyembuhan luka pada model tikus menunjukkan bahwa epitel dasar biasanya sudah tertutup oleh lapisan epitel tipis pada hari ke-2–3, proliferasi keratinosit mencapai puncak pada hari ke-4, dan ketebalan epitel terus meningkat hingga hari ke-7 dan ke-14 sejalan dengan pematangan lapisan korneum serta pembentukan rete pegs. Selain itu, penelitian lain oleh Amfotis *et al.* (2022) melaporkan regenerasi epitel yang tampak sempurna dan peningkatan ketebalan epidermis pada pemeriksaan histologis setelah 14 hari. Periode ini merupakan akhir fase proliferasi dan awal periode remodeling, periode di mana epitelisasi, proliferasi fibroblas, deposisi matriks ekstraseluler dan angiogenesis mencapai kemajuan yang paling representatif. Dengan demikian, pengamatan pada hari ke-14 memberikan representasi biologis yang kuat tentang keberhasilan epitelisasi dan kemajuan penyembuhan yang dapat dibandingkan antar kelompok perlakuan.

Penelitian kontrol tanpa intervensi memperlihatkan pola penyembuhan yang lebih lambat. Terjadi infiltrasi sel inflamasi tinggi pada hari-hari awal, regenerasi epitel yang belum sempurna pada hari ke-7, serta dominasi kolagen tipe III dan keterlambatan remodeling pada hari ke-14 (Cordero *et al.*, 2023; Gunawan *et al.*, 2019). Hal ini menunjukkan bahwa tanpa intervensi terapeutik, regenerasi kulit berjalan lambat dan menghasilkan jaringan yang secara struktural maupun fungsional masih jauh dari kondisi normal. Oleh karena itu, dibutuhkan agen terapeutik yang

berpotensi mempercepat proses regenerasi jaringan dan meningkatkan kualitas penyembuhan, termasuk melalui pengaruhnya terhadap ketebalan epidermis.

Ketebalan epidermis merupakan salah satu parameter histologis yang penting dalam menilai proses penyembuhan luka, khususnya pada fase proliferasi dan remodeling. Peningkatan ketebalan epidermis mencerminkan aktivitas proliferasi dan diferensiasi keratinosit yang berperan dalam pembentukan lapisan epidermis baru hingga mendekati kondisi kulit normal. Namun demikian, penilaian ketebalan epidermis saja belum selalu mampu menggambarkan secara utuh tahapan epitelisasi, terutama pada fase awal ketika epidermis baru mulai terbentuk. Oleh karena itu, penilaian kualitatif berupa skor kelengkapan epidermis dapat digunakan sebagai parameter pendukung untuk menilai derajat pembentukan dan kontinuitas lapisan epidermis, mulai dari tidak terbentuk hingga terbentuk lengkap. Pendekatan kombinasi antara pengukuran ketebalan epidermis dan penilaian skor kelengkapan epidermis memberikan gambaran yang lebih komprehensif terhadap proses regenerasi epidermis pada penyembuhan luka (Meriyanti *et al.*, 2020; Miller *et al.*, 2022).

## 2.6 Asam Fusidat sebagai Agen Terapi Luka

Asam fusidat adalah antibiotik steroidal spektrum sempit yang banyak digunakan secara topikal untuk mengendalikan infeksi kulit dan luka superfisial. Sediaan topikal standar umumnya mengandung 2% asam fusidat. Secara molekuler, asam fusidat bekerja dengan mengikat *elongation factor G* (EF-G) pada ribosom bakteri sehingga menghambat translokasi dan sintesis protein, menekan pertumbuhan bakteri dan menurunkan beban mikroba pada luka. Beberapa studi *in vitro* dan uji klinik melaporkan reduksi beban bakteri dan percepatan epitelisasi pada luka yang diobati dengan asam fusidat dibandingkan perawatan luka tanpa antibiotik. Dengan mengendalikan infeksi lokal, asam fusidat turut

mereduksi inflamasi berkepanjangan dan mencegah kerusakan jaringan sehingga mendukung regenerasi. Meskipun efektif sebagai terapi lini pertama pada luka, penggunaan topikal dapat menyebabkan efek samping lokal seperti iritasi, eritema, pruritus, atau dermatitis kontak, dan pemakaian luas atau berkepanjangan meningkatkan risiko resistensi (Elsewedy *et al.*, 2024; Naseef *et al.*, 2022). Dengan demikian, untuk meminimalkan risiko tersebut, penggunaan intervensi berbasis bahan alami banyak diteliti untuk memperoleh hasil penyembuhan luka yang maksimal.

## 2.7 Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)

### 2.7.1 Taksonomi Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)

Taksonomi tanaman binahong (*Anredera cordifolia*) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta (tumbuhan berpembuluh)
Superdivisio	: Spermatophyta (penghasil biji)
Divisio	: Magnoliophyta (tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (dikotil)
Subkelas	: Hamamelidae
Ordo	: Caryophyllales
Famili	: Basellaceae
Genus	: Anredera
Spesies	: <i>Anredera cordifolia</i>

(Tjahjani dan Yusniawati, 2017)



**Gambar 7.** Daun Binahong (*Anredera cordifolia*)

Sumber: (Tjahjani dan Yusniawati, 2017)

### 2.7.2 Morfologi Tanaman Bindahong

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) merupakan jenis tanaman merambat yang bersifat tahunan (perenial) dan mampu tumbuh hingga mencapai panjang sekitar 5 meter. Batangnya bersifat lunak, berbentuk silindris, saling melilit, berwarna merah, dan memiliki permukaan yang halus. Terkadang, tanaman ini juga membentuk umbi tidak beraturan di ketiak daun yang memiliki permukaan kasar. Daun binahong bersifat tunggal dengan tangkai sangat pendek (sessile), tersusun secara berseling, dan berwarna hijau. Bentuk daunnya menyerupai jantung (cordata) dengan panjang antara 5 hingga 10 cm dan lebar 3 hingga 7 cm. Helai daunnya tipis dan lentur, bagian ujungnya meruncing, pangkalnya berlekuk (emarginatus), tepinya rata, serta permukaannya licin dan dapat dikonsumsi. Bunga binahong tersusun dalam bentuk majemuk seperti tandan, bertangkai panjang, muncul dari ketiak daun, memiliki mahkota bunga berwarna krem keputihan yang berjumlah lima helai, tidak saling melekat, panjangnya berkisar antara 0,5 hingga 1 cm, dan mengeluarkan aroma harum. Rimpang tanaman ini berbentuk tebal berdaging lunak dan merupakan bagian penting dalam reproduksi vegetatif tanaman (Tjahjani dan Yusniawati, 2017).

Tanaman binahong berasal dari kawasan Afrika Timur dan Madagaskar, namun kini telah tersebar luas ke berbagai wilayah

tropis. Tanaman ini mampu tumbuh baik di dataran rendah maupun dataran tinggi. Binahong banyak dibudidayakan sebagai tanaman hias maupun tanaman obat, baik di dalam pot, pekarangan, kebun, maupun taman. Perkembangbiakan tanaman binahong dapat berlangsung secara generatif melalui biji, namun metode yang lebih umum digunakan adalah perbanyakan secara vegetatif melalui rimpangnya. Tanaman ini dikenal mudah tumbuh dan beradaptasi dengan lingkungan, baik di dataran rendah maupun tinggi. Sifatnya yang mudah dibudidayakan menjadikan binahong sebagai tanaman pilihan dalam pengembangan obat herbal berbasis tanaman. Kemampuannya untuk berkembang cepat juga menjadi keuntungan dalam konteks pertanian dan penelitian farmakologi. Karena manfaatnya yang luas, tanaman ini terus dibudidayakan di berbagai tempat di Indonesia (BPOM, 2016).

Tanaman binahong dikenal dengan berbagai nama lokal di Indonesia, seperti gondola (Jawa), ulo-ulо (Sumatera), dan binahong merah. Hal ini menunjukkan penyebaran dan penerimaan masyarakat terhadap tanaman ini dalam berbagai konteks budaya. Tanaman ini juga termasuk tanaman perenial yang dapat hidup tahunan dan tidak memerlukan perawatan intensif. Binahong tumbuh subur di tempat yang mendapat cukup cahaya matahari dan memiliki drainase baik. Struktur daunnya yang tebal dan berair mencerminkan adaptasi terhadap lingkungan tropis. Dari segi konservasi, binahong tergolong tanaman yang tidak langka dan masih mudah ditemukan di berbagai daerah di Indonesia. Pertumbuhannya yang merambat membuatnya sering dijadikan penutup pagar atau tanaman hias selain kegunaannya sebagai obat. Dalam ekosistem alami, tanaman ini memiliki ketahanan terhadap serangan hama dan penyakit, menjadikannya kandidat yang ideal untuk budidaya organik. Kemampuannya beradaptasi serta nilai ekonomisnya menjadikan binahong menarik untuk pengembangan pertanian herbal lokal

(BPOM, 2016; Tjahjani dan Yusniawati, 2017). Karakteristik yang dimiliki oleh binahong ini tidak hanya menjelaskan adaptabilitas dan persebarannya, tetapi juga mendasari pemanfaatan tanaman sebagai sumber bahan obat dan pertimbangan teknis dalam desain penelitian ekstraksi dan uji farmakologis.

### **2.7.3 Manfaat Terapeutik dan Profil Keamanan Daun Binahong**

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia*) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai gangguan kesehatan, mulai dari penyakit dalam seperti maag dan tekanan darah tinggi hingga meningkatkan stamina tubuh. Masyarakat memanfaatkan daun binahong melalui berbagai cara, seperti direbus, dikonsumsi sebagai lalapan mentah, ataupun diolah menjadi jus herbal. Dalam sistem pengobatan tradisional Tiongkok dan Vietnam, binahong dikenal sebagai tanaman yang berfungsi memperkuat organ vital seperti ginjal dan paru-paru, menunjukkan bahwa pemanfaatannya telah lintas budaya dan memiliki akar kuat dalam praktik pengobatan alami (BPOM, 2016).

Uji fitokimia menunjukkan bahwa binahong mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan tanin yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka dan proteksi sel. Tidak hanya daun, umbi dan batangnya juga memiliki kandungan senyawa aktif walau tak sebanyak daunnya. Beberapa penelitian melaporkan adanya aktivitas antimikroba yang kuat terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, yang menunjukkan spektrum kerja luas. Kandungan polifenolnya juga berkontribusi terhadap efek antioksidan dan penghambatan enzim radikal bebas. Zat besi, kalsium, dan mineral lain dalam daun binahong juga membantu metabolisme sel yang penting dalam proses regeneratif. Komposisi senyawa aktif ini menjadikan binahong tidak hanya efektif secara lokal tetapi juga memiliki potensi sistemik jika dikonsumsi secara oral. Berbagai

senyawa bioaktif ini bekerja secara sinergis untuk menghasilkan efek terapeutik yang kompleks dan kuat (Sukrama *et al.*, 2017).

Dalam dunia farmasi, binahong telah menjadi objek penelitian dalam pengembangan berbagai bentuk sediaan topikal, seperti gel, salep, dan plester luka, yang ditujukan untuk mempercepat penyembuhan luka serta mencegah infeksi sekunder. Formulasi salep ekstrak binahong menunjukkan efektivitas dalam mempercepat epitelisasi pada luka sayat dan luka bakar. Beberapa uji klinis awal mengungkapkan bahwa sediaan topikal ini aman digunakan pada manusia, tidak menimbulkan iritasi atau reaksi alergi pada kulit. Oleh karena itu, sejumlah produk komersial berbasis binahong telah dikembangkan oleh industri herbal lokal dan memperoleh izin edar dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) (BPOM, 2016; Tjahjani dan Yusniawati, 2017).

Saintifikasi terhadap tanaman obat seperti daun binahong dilakukan untuk memastikan aspek keamanan dan khasiatnya secara ilmiah, baik melalui uji praklinik maupun tahap klinis. Uji toksisitas akut terhadap ekstrak etanol 96% daun binahong menggunakan metode refluks menunjukkan tidak adanya kematian pada mencit ddY yang diberikan dosis tunggal sebesar 0,05–15 g/kg BB secara oral dalam waktu 14 hari pengamatan. Nilai LD<sub>50</sub> yang melebihi 15 g/kg BB mengindikasikan bahwa ekstrak ini tergolong sangat rendah toksisitasnya (Suryawati *et al.*, 2022). Selain itu, uji teratogenisitas yang dilakukan pada tikus betina hamil yang diberikan ekstrak etanol binahong dengan dosis 100, 400, dan 1000 mg/kg BB dari hari ke-6 hingga hari ke-15 masa kehamilan menunjukkan tidak adanya malformasi, gangguan pertumbuhan, atau kelainan organ pada fetus, berbeda dengan kelompok pembanding yang diberi trimetoprim dan menunjukkan kelainan perkembangan. Temuan ini memperkuat keyakinan bahwa binahong aman digunakan dalam batas dosis yang

wajar dan dapat dipertimbangkan untuk pengembangan lebih lanjut sebagai produk terapi berbasis bahan alam baik dengan rute pemberian oral ataupun topikal (Sukandar *et al.*, 2014).

Dari segi khasiat farmakologis, ekstrak etanol daun binahong telah menunjukkan potensi luas dalam mendukung terapi berbagai kondisi patologis. Secara praklinik, aktivitas analgetik dan antiinflamasi dari ekstrak ini menunjukkan hasil yang menjanjikan, dengan efektivitas dosis 400 mg/kg BB yang sebanding dengan natrium diklofenak, serta kemampuan menurunkan udem pada dosis 504 mg/kg BB yang mendekati efek dari asam mefenamat (BPOM, 2016). Dalam pengujian sebagai antidiabetes, ekstrak binahong mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada tikus model diabetes, terutama pada dosis 50 mg/kg BB, serta memperbaiki struktur histologis sel β-pankreas (Dwitiyanti *et al.*, 2021). Selain itu, ekstrak ini juga menunjukkan efek antihiperkolesterolemia dengan menurunkan kadar biomarker stres oksidatif secara bermakna pada hewan uji model hiperkolesterolemia (Wahjuni, 2014).

Lebih lanjut, uji *in vitro* terhadap aktivitas antihiperurikemia menunjukkan bahwa ekstrak daun binahong mampu menghambat enzim xantin oksidase, sedangkan uji *in vivo* memperlihatkan penurunan kadar asam urat hingga 60,78% pada dosis 300 mg/kg BB, mendekati efektivitas allopurinol (Widyarini *et al.*, 2015). Aktivitas antimikroba ekstrak ini juga terkonfirmasi terhadap patogen seperti *Bacillus cereus* dan *Salmonella enteritidis*, meskipun belum setara dengan antibiotik standar (Rahmawati dan Bintari, 2014). Di samping itu, binahong menunjukkan potensi hepatoprotektif, ditandai dengan perbaikan kondisi histologis hati serta stabilitas nilai ALP pada tikus yang diinduksi kerusakan hati menggunakan etanol dan karbon tetraklorida (Wijayanti *et al.*, 2019). Kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak air daun binahong juga

aktivitas antioksidan, antimikroba, analgesik, serta efek menyehatkan jantung. Semua data ini memperlihatkan bahwa binahong memiliki spektrum aktivitas biologis yang luas dan relevan secara klinis, serta mendukung upaya saintifikasi untuk menjadikan tanaman ini sebagai fitofarmaka yang aman, efektif, dan berbasis bukti ilmiah (BPOM, 2016; Tjahjani dan Yusniawati, 2017). Berdasarkan uraian tersebut, ekstrak daun *Anredera cordifolia* menunjukkan berbagai manfaat farmakologis termasuk aktivitas antiinflamasi, analgesik, antioksidan, antimikroba, antidiabetes, antihiperurisemia, antihiperkolesterolemia, dan efek hepatoprotektif. Selain itu, ekstrak daun binahong terbukti memiliki profil toksisitas yang rendah, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai fitofarmaka topikal maupun sistemik.

#### **2.7.4 Senyawa Aktif Daun Binahong dalam Penyembuhan Luka**

##### **2.7.4.1 Saponin**

Saponin adalah glikosida triterpenoid yang tersusun atas aglikon terpen dan gugus gula. Senyawa ini dikenal tidak hanya karena rasanya yang pahit dan kemampuannya menurunkan kadar kolesterol, tetapi juga berfungsi sebagai antioksidan dan antiseptik (Salimi *et al.*, 2014; Situmorang *et al.*, 2022). Sebagai antiseptik, saponin mengganggu stabilitas membran sel bakteri hingga menyebabkan bakteri lisis, sehingga pada fase inflamasi beban patogen di permukaan luka berkurang dan permeabilitas membran makrofag meningkat. Hal ini akan mempermudah fagositosis debris sel mati. Selain itu, pada fase proliferasi saponin merangsang sekresi TGF- $\beta$ 1 (*Transforming Growth Factor- $\beta$ 1*) dan memodifikasi reseptor TGF- $\beta$ 1/ $\beta$ 2 pada fibroblas, yang selanjutnya mempercepat angiogenesis dan deposisi kolagen untuk membentuk matriks ekstraseluler yang kokoh (Ma'ruf *et al.*, 2024; Rashed, 2021).

#### 2.7.4.2 Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa organik heterosiklik bersifat basa dengan spektrum aktivitas biologis yang luas, termasuk sifat antimikroba, analgesik, dan immunomodulator (Salimi *et al.*, 2014). Dalam konteks penyembuhan luka, alkaloid dalam ekstrak binahong efektif melawan patogen dengan menghambat adhesi protein mikroba ke reseptor sel inang, sehingga mencegah infeksi pada fase inflamasi (Rashed, 2021). Selain itu, alkaloid membantu menyeimbangkan infiltrasi sel imun, mencegah peradangan berkepanjangan yang dapat merusak jaringan. Memasuki fase proliferasi, senyawa ini merangsang proliferasi dan migrasi fibroblas melalui peningkatan sekresi TGF- $\beta$ 1 (*Transforming Growth Factor- $\beta$ 1*) dan FGF (*Fibroblast Growth Factor*), sehingga mendukung deposisi kolagen dan epitelisasi jaringan (Nasution *et al.*, 2024; Sidhartha *et al.*, 2024).

#### 2.7.4.3 Terpenoid

Terpenoid dan triterpenoid menunjukkan aktivitas antiinflamasi utama melalui inhibisi enzim siklooksigenase (COX) dan penurunan produksi prostaglandin sehingga mempercepat resolusi fase inflamasi (Rashed, 2021). Pada tahap ini, triterpenoid juga menstabilkan membran eritrosit dan menekan sintesis mediator nitrogen oksida (NO) via inhibisi COX-2, meredam respons inflamasi yang berlebihan. Memasuki fase proliferasi, triterpenoid meningkatkan migrasi dan proliferasi keratinosit serta fibroblas, yang pada gilirannya mempercepat epitelisasi dan deposisi kolagen tipe III sebelum tahap remodeling menjadi kolagen tipe I (Halimatus *et al.*, 2022). Fitosterol (steroid) turut berkontribusi dengan menstabilkan membran sel keratinosit

dan mengurangi edema selama inflamasi (Rashed, 2021). Phytol, yaitu sebuah diterpenoid dapat menekan aktivasi faktor transkripsi untuk menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, sekaligus berperan sebagai antioksidan yang memitigasi stres oksidatif di sekitar area luka. Phytol juga merangsang proliferasi dan migrasi fibroblas serta meningkatkan ekspresi VEGF, sehingga mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis (Situmorang *et al.*, 2022).

#### **2.7.4.4 Asam Askorbat**

Asam askorbat (vitamin C) berperan penting terutama pada fase proliferasi dan remodeling penyembuhan luka. Sebagai kofaktor enzim prolyl dan lysyl hydroxylase, vitamin C memungkinkan pembentukan heliks kolagen tipe III melalui hidroksilasi residu prolin dan lisin. Selain itu, aktivitas antioksidatifnya menetralkan radikal bebas yang terbentuk selama fase inflamasi, melindungi fibroblas dan keratinosit serta menjaga integritas matriks ekstraseluler. Vitamin C juga meningkatkan ekspresi VEGF dan TGF- $\beta$  untuk mendukung angiogenesis dan migrasi sel endotel pada jaringan granulasi. Pada tahap remodeling, stimulasi lysyl oxidase oleh asam askorbat memperkuat cross-linking kolagen, sehingga meningkatkan kekuatan mekanis jaringan parut. Dengan fungsi ini, vitamin C menjadi nutrien esensial dalam terapi penyembuhan luka (Baso *et al.*, 2023).

#### **2.7.4.5 Fenol**

Fenol sederhana hanya mengandung satu cincin aromatik dengan satu gugus hidroksil. Fenol berkontribusi pada fase awal penyembuhan luka melalui dua mekanisme utama. Pertama, donor hidrogen dari cincin fenolik menetralkan

radikal bebas, melindungi fibroblas dan keratinosit dari stres oksidatif selama inflamasi. Kedua, interaksi hidrofobik antara cincin benzena dan protein permukaan luka membentuk lapisan pelindung yang mempercepat hemostasis dengan mengikat trombosit dan faktor koagulasi. Aktivitas antioksidatif fenol sederhana membantu menjaga integritas matriks ekstraseluler dan mencegah degradasi kolagen oleh enzim proteolitik. Dengan demikian, fenol mendukung pembentukan jaringan granulasi yang berkualitas sebelum tahap remodeling (Halimatus *et al.*, 2022).

#### **2.7.4.6 Polifenol**

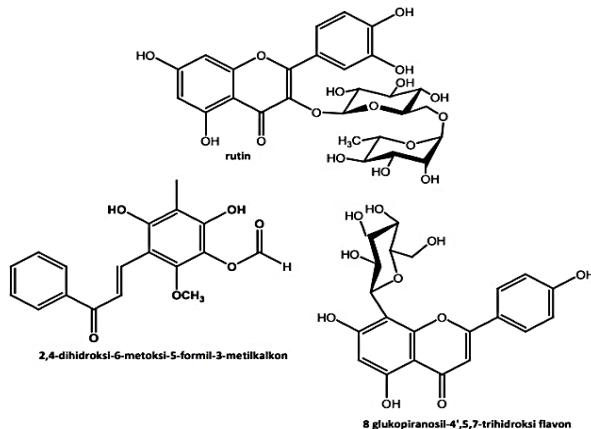
Polifenol merupakan kelompok senyawa fenolik yang memiliki lebih dari satu gugus fenol dalam struktur molekulnya. Senyawa polifenolik dalam ekstrak daun binahong berperan utama sebagai antioksidan dengan kemampuan menetralkan radikal bebas yang terbentuk pada fase inflamasi, sehingga mengurangi kerusakan jaringan dan mempercepat transisi menuju fase proliferasi. Berdasarkan klasifikasinya, polifenol terdiri dari beberapa subkelompok utama, antara lain flavonoid, tanin, lignan, dan stilben, yang masing-masing memiliki jalur biosintesis dan struktur molekul khas (Salim *et al.*, 2020).

Flavonoid dalam ekstrak daun binahong berperan sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antimikroba. Pada fase inflamasi, senyawa polifenolik ini menekan produksi sitokin pro-inflamasi (IL-6, TNF- $\alpha$ ) melalui penghambatan COX-2, 5-LOX, dan fosfodiesterase. Hal ini akan mereduksi edema, menyingkat durasi inflamasi, serta meningkatkan fagositosis makrofag sambil menetralkan ROS yang merusak fibroblas dan keratinosit. Memasuki fase proliferasi, flavonoid

memacu ekspresi gen yang berperan untuk mempercepat angiogenesis, proliferasi fibroblas, dan epitelisasi (Sanjaya *et al.*, 2023; Sukrama *et al.*, 2017)). Pada tahap remodeling, aktivitas MMP dimodulasi agar sintesis dan degradasi kolagen tetap seimbang, mencegah pembentukan jaringan parut hipertrofik, dan mendukung konversi kolagen tipe III menjadi tipe I yang lebih kuat (Halimatus *et al.*, 2022).

Tanin berfungsi sebagai astringent, membentuk lapisan pelindung pada permukaan luka untuk mencegah invasi mikroba dan kehilangan cairan (Rashed, 2021). Selama hemostasis, tanin mengendapkan protein permukaan luka, mempercepat pembentukan gumpalan darah, dan menutup pembuluh kapiler untuk menghentikan perdarahan. Memasuki fase proliferasi, tanin merangsang neovaskularisasi dan migrasi fibroblas, serta memperkuat jaringan granulasi sebelum tahap remodeling (Alfatinnisa *et al.*, 2024; Pratiwi *et al.*, 2025).

Beragam senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun binahong berkontribusi secara sinergis dalam mempercepat dan mengoptimalkan proses penyembuhan luka. Hasil akhir yang didapatkan adalah jaringan granulasi rapat, epidermis menebal, dan kolagen tersusun lebih teratur tanpa mengorbankan viabilitas sel epitel. Ekstrak binahong menawarkan efek sitoprotektif dan regeneratif superior, sekaligus mengurangi risiko resistensi bakteri jangka panjang (Eriadi *et al.*, 2015; Musyaropah dan Supriyatna, 2023). Dengan demikian, *Anredera cordifolia* merupakan kandidat yang tepat untuk dikembangkan sebagai bahan baku sediaan terapeutik penyembuhan luka.



**Gambar 8.** Gambaran Struktur Kimia Kandungan Daun Binahong  
Sumber: (BPOM, 2016)

## 2.8 Hewan Uji : *Rattus norvegicus*

### 2.8.1 Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Secara taksonomi, tikus putih (*Rattus norvegicus*) diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	:	Animalia
Filum	:	Chordata
Subfilum	:	Vertebrata
Kelas	:	Mammalia
Ordo	:	Rodentia
Famili	:	Murinae
Genus	:	Rattus
Spesies	:	<i>Rattus norvegicus</i> .

(Wati, 2024)



**Gambar 9.** *Rattus norvegicus*  
Sumber: (Aisyah et al., 2023)

## 2.8.2 Morfologi *Rattus norvegicus* Galur Sprague-Dawley

Tikus merupakan hewan yang hidup berkelompok dan bersifat nokturnal, yaitu lebih aktif pada malam hari. Anggota genus *Rattus* dari ordo Rodentia memiliki sejumlah ciri morfologis khas. Bola matanya relatif menonjol dengan rongga mata yang relatif kecil, sementara kelopak matanya berkembang baik dan dilengkapi bulu mata halus serta pendek. Telinganya berbentuk bulat dan tegak, dengan moncong yang runcing serta dihiasi kumis panjang yang disebut vibrissae. Tikus memiliki sepasang gigi seri di bagian depan yang khas, serta ekor panjang yang mencapai sekitar 85% dari total panjang tubuh dan tidak ditumbuhi bulu. Pertumbuhan bulunya berlangsung secara siklik dalam pola bergelombang dan menutupi hampir seluruh permukaan tubuh, kecuali pada bagian ekor, hidung, bibir, serta telapak tangan dan kaki. Tungkai depan dan belakang masing-masing memiliki lima jari dengan cakar yang panjang, sedangkan pada bagian ventral kaki terdapat bantalan yang berfungsi meredam tekanan saat berjalan atau beristirahat (Aisyah *et al.*, 2023; Wati, 2024).

Secara anatomi, *Rattus norvegicus* memiliki sistem organ yang serupa dengan manusia, termasuk jantung, paru-paru, hati, ginjal, lambung, usus halus dan besar, pankreas, limpa, serta organ reproduksi. Sistem ini tersusun secara kompleks namun proporsional terhadap ukuran tubuhnya (Aisyah *et al.*, 2023). Pada *Rattus norvegicus* dewasa, ketebalan epidermis umumnya berkisar antara 10–20  $\mu\text{m}$ , dengan variasi tergantung pada lokasi tubuh (misalnya punggung, leher, atau ekor), fase pertumbuhan siklus rambut (antara anagen dan telogen), dan jenis kelamin (Mecklenburg *et al.*, 2013). Studi *in vitro* Takeuchi *et al.* (2012) pada galur Sprague–Dawley melaporkan ketebalan kulit utuh (epidermis, dermis, subkutis) rata-rata  $1,18 \pm 0,04$  mm, sedangkan preparasi split skin menampilkan lapisan epidermis dan dermis superfisial setebal

$0,41 \pm 0,02$  mm. Data ini menegaskan bahwa epidermis hanya mencakup sekitar 1–2% dari total ketebalan kulit Sprague–Dawley, sehingga perubahan mikrometer pada lapisan ini dapat secara signifikan memengaruhi parameter permeabilitas dan respons farmakologis kulit (Takeuchi *et al.*, 2012).

### **2.8.3 Alasan Pemilihan *Rattus norvegicus* dalam Penelitian Biomedis**

Tikus putih merupakan hewan model yang unggul karena kombinasi karakteristik biologis, fisiologis, dan praktis. Mereka memiliki laju metabolisme tinggi, siklus hidup pendek, serta sistem kekebalan tubuh yang aktif, memungkinkan studi inflamasi, penyembuhan luka, maupun respon imun. Selain itu, respons farmakologisnya yang relatif konsisten memungkinkan hasil uji efek obat dan toksitas lebih dapat diprediksi. Model hewan ini juga tersedia dalam bentuk strain standar seperti Wistar dan Sprague Dawley yang telah dipetakan secara genetik, memungkinkan konsistensi dan replikasi data penelitian antar laboratorium. Kelebihan lainnya adalah biaya pemeliharaan yang rendah dan ukuran tubuh yang memudahkan manipulasi eksperimental seperti pemberian zat uji, pengambilan darah, dan isolasi jaringan (Ghanbari *et al.*, 2024).

Terdapat sejumlah perbedaan umum antara tikus liar dan tikus laboratorium. Tikus yang dipelihara di laboratorium umumnya memiliki ukuran kelenjar adrenal dan preputial yang lebih kecil, mengalami kematangan seksual lebih dini, tidak mengalami musim reproduksi tertentu, memiliki tingkat fertilitas yang lebih tinggi, serta umur hidup yang relatif lebih singkat dibandingkan dengan tikus liar. *Rattus norvegicus* kerap dianggap sebagai salah satu spesies yang paling adaptif di dunia, karena kemampuannya bertahan dalam berbagai kondisi iklim serta pola makan yang beragam, yang didukung oleh indra penciuman, pendengaran, dan peraba yang sangat baik (Wati, 2024). Dari segi etika, *Rattus norvegicus* juga

telah menjadi hewan uji standar dalam berbagai protokol penelitian yang sesuai dengan pedoman perlakuan hewan laboratorium internasional, mencakup aspek kesejahteraan, lingkungan kandang, pakan, serta prosedur anestesi dan eutanasia. Kemampuan adaptasi yang baik, sifat jinak, serta sensitivitas biologis yang tinggi menjadikan tikus ini sangat ideal dalam penelitian biomedis, termasuk studi mengenai penyembuhan luka, toksikologi, dan uji efektivitas senyawa obat sebelum diterapkan pada manusia (Ghanbari *et al.*, 2024).

Perbandingan anatomi dasar menunjukkan bahwa ketebalan epidermis manusia jauh lebih besar, yakni 50–120  $\mu\text{m}$ , dibandingkan 10–20  $\mu\text{m}$  pada tikus Sprague–Dawley. Perbedaan ini terutama disebabkan oleh jumlah lapisan sel lebih banyak pada epidermis manusia serta keberadaan rete pegs (tonjolan lapisan epidermis ke lapisan dermis di bawahnya) yang tidak ditemukan pada kulit tikus. Selain itu, manusia memiliki kelenjar ekrin dan apokrin, sedangkan Sprague–Dawley hanya memiliki kelenjar sebasea dan apokrin terbatas, yang dapat memengaruhi respons fisiologis terhadap rangsangan lingkungan (Mecklenburg *et al.*, 2013). Dengan demikian, meskipun terdapat kesamaan struktur dasar, perbedaan ketebalan dan komposisi kulit ini perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil penelitian *in vivo* pada tikus, terutama saat mengekstrapolasi data ke kondisi kulit manusia.

Kendati terdapat perbedaan tersebut, ketebalan epidermis tikus Sprague–Dawley tetap relevan sebagai parameter dalam menilai penyembuhan luka. Hal ini karena prinsip biologis regenerasi epidermis, seperti proliferasi keratinosit, serta migrasi dan aktivitas sel imun, berlangsung secara konservatif pada kedua spesies. Dalam penelitian pra-klinik, perubahan ketebalan epidermis mencerminkan dinamika perbaikan jaringan dan menjadi indikator histologis

efektivitas intervensi terapeutik. Oleh sebab itu, dengan didukung evaluasi morfologis menyeluruh terhadap lapisan kulit lain, parameter ini tetap valid dan bermakna dalam studi eksperimental mengenai respon biologis terhadap perlakuan luka (Takeuchi *et al.*, 2012)

## 2.9 Ekstraksi Tanaman

Ekstraksi merupakan proses pemisahan senyawa bioaktif dari bahan alam dengan menggunakan pelarut tertentu, yang bertujuan untuk memperoleh komponen aktif yang dapat dimanfaatkan dalam pengembangan sediaan farmasi. Dalam bidang fitofarmaka, proses ini sangat penting untuk mengisolasi senyawa yang memiliki aktivitas biologis, seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan polifenol, yang banyak ditemukan dalam tanaman obat seperti daun binahong (*Anredera cordifolia*). Tujuan akhir dari proses ini adalah menghasilkan ekstrak yang murni, stabil, dan memiliki efektivitas tinggi untuk penggunaan terapeutik. Keberhasilan ekstraksi sangat dipengaruhi oleh jenis pelarut, teknik yang digunakan, serta kondisi operasional seperti suhu dan waktu (Tjahjani dan Yusniawati, 2017).

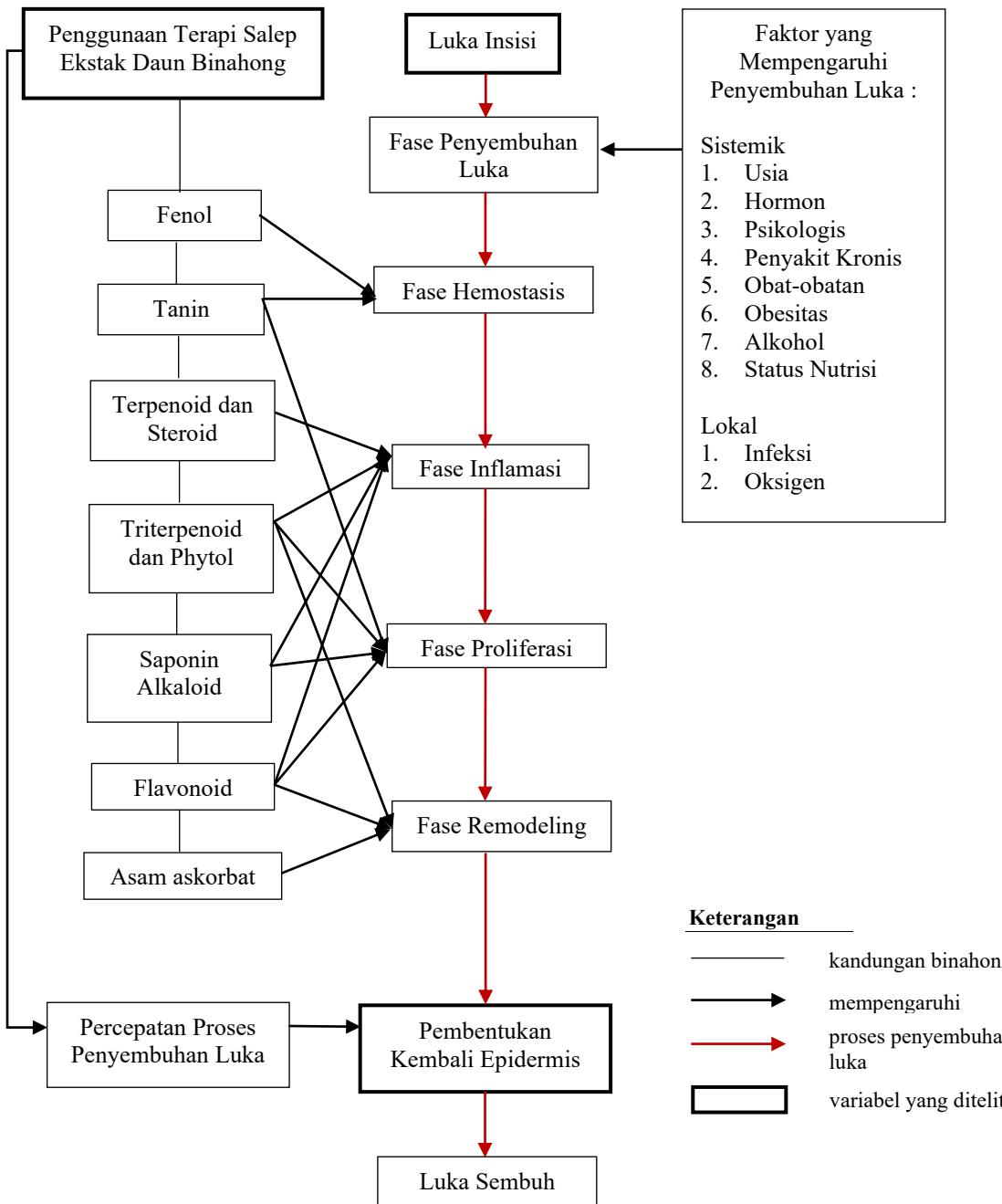
Ekstrak etanol daun binahong menunjukkan bioaktivitas lebih tinggi dibandingkan ekstrak air. Ekstrak air dari sediaan celup daun binahong diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti fenolik, saponin, dan alkaloid. Sementara itu, ekstrak etanol dari daun binahong mengandung komponen aktif yang lebih beragam, termasuk fenol, flavonoid, saponin, triterpenoid, steroid, dan alkaloid. Perbedaan kandungan ini berkaitan erat dengan sifat kelarutan senyawa-senyawa tersebut, di mana senyawa polar lebih mudah terekstraksi dengan air, sementara senyawa nonpolar hanya dapat diekstraksi dengan pelarut yang bersifat nonpolar. Hal ini menunjukkan pentingnya metode ekstraksi dalam menentukan potensi farmakologis (Tjahjani dan Yusniawati, 2017; Widyarini *et al.*, 2015; Yuniarti and Lukiswanto, 2017).

Metode ekstraksi yang diterapkan dalam penelitian ini adalah maserasi, yaitu perendaman serbuk simplisia dalam pelarut pada suhu kamar tanpa pemanasan, untuk meminimalkan degradasi senyawa yang sensitif terhadap suhu tinggi. Metode maserasi dipilih karena kesederhanaannya, efisiensinya, dan kemampuannya menghasilkan ekstrak dengan kadar senyawa aktif yang tinggi. Pelarut yang digunakan pada proses maserasi adalah pelarut etanol. Pelarut ini mampu melarutkan senyawa polar maupun non-polar seperti flavonoid, saponin, dan asam oleanolat. Etanol digunakan karena memiliki efek penetrasi yang baik ke dalam jaringan kulit. Selain itu, etanol mampu mencegah koagulasi protein yang dapat menurunkan efisiensi ekstraksi. Etanol juga memiliki kemampuan menembus dinding sel tanaman, sehingga memudahkan pelepasan senyawa aktif ke dalam larutan. Kehadiran etanol juga membantu mempertahankan stabilitas senyawa bioaktif dengan mengurangi risiko hidrolisis berlebih selama proses ekstraksi, sementara sifat antimikroba alaminya menjamin kestabilan mikrobiologis maserat sebelum diformulasikan ke dalam sediaan salep (Putri dan Devi, 2023; Zulfa *et al.*, 2015).

Konsentrasi etanol 70% dipilih karena memberikan keseimbangan polaritas optimal antara air dan etanol, sehingga memfasilitasi pelunakan dinding sel tanaman dan meningkatkan pelarutan senyawa semi-polar seperti glikosida dan flavonoid. Selain itu, residu pelarutnya mudah diuapkan pada tahap pemekatan. Hal ini menyebabkan formulasi salep yang dihasilkan menjadi lebih aman dan efektif dalam melepaskan komponen bioaktif ke jaringan target tanpa menimbulkan iritasi kulit yang signifikan (Samirana *et al.*, 2018). Dengan demikian, penggunaan etanol 70% sebagai pelarut ekstraksi memberikan keuntungan dalam hal efektivitas untuk mengekstraksi secara optimal.

## 2.10 Kerangka Teori

Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut.



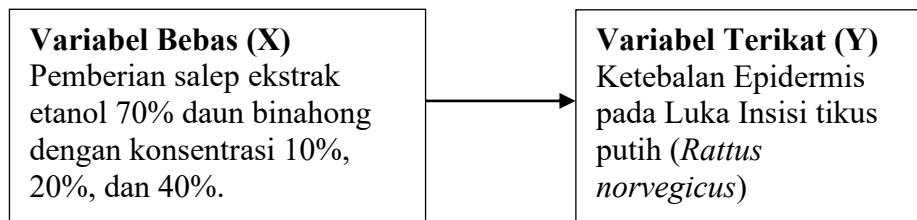
Gambar 10. Kerangka Teori

Penelitian ini mengkaji pengaruh penggunaan terapi salep ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap proses penyembuhan luka,

khususnya luka insisi. Daun binahong diketahui mengandung berbagai senyawa aktif seperti tanin, terpenoid, steroid, triterpenoid, phytol, saponin, alkaloid, fenol, flavonoid, dan asam askorbat. Senyawa-senyawa tersebut memiliki peran penting dalam mempercepat proses penyembuhan luka melalui mekanisme farmakologis yang mendukung setiap fase penyembuhan luka. Secara umum, penyembuhan luka terdiri dari empat fase utama, yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Purnama *et al.*, 2017). Proses penyembuhan luka dapat dipengaruhi 2 faktor, yaitu faktor sistemik dan faktor lokal. Faktor sistemik meliputi kondisi internal seperti adanya infeksi dan kadar oksigen dalam jaringan. Sedangkan faktor lokal meliputi usia, hormon, kondisi psikologis, penyakit kronis, penggunaan obat-obatan, obesitas, konsumsi alkohol, serta status nutrisi. Seluruh faktor ini saling berinteraksi dalam menentukan keberhasilan proses penyembuhan luka secara keseluruhan (Ahmed *et al.*, 2024; Han and Ceilley, 2017).

Senyawa aktif dalam ekstrak daun binahong berperan mempercepat proses ini. Pada hemostasis, senyawa astringen seperti tanin dan fenol sederhana membantu mengendapkan protein permukaan luka dan mempercepat pembentukan gumpalan. Pada inflamasi saponin dan alkaloid bertindak sebagai antimikroba dan imunomodulator untuk menurunkan beban patogen serta menyeimbangkan infiltrasi sel imun, sementara flavonoid, terpenoid (termasuk phytol) dan fitosterol menekan jalur pro-inflamasi dan menetralkan radikal bebas. Sementara itu, pada proliferasi saponin, alkaloid, phytol, dan flavonoid mendorong sekresi TGF- $\beta$ /FGF dan VEGF sehingga merangsang proliferasi fibroblas, angiogenesis, deposisi kolagen, dan re-epitelialisasi (tanin juga berkontribusi pada neovaskularisasi). Pada remodeling peran utama dipegang oleh asam askorbat sebagai kofaktor enzim pembentukan kolagen serta oleh flavonoid dan triterpenoid yang memodulasi aktivitas MMP dan meningkatkan maturasi serta kualitas matriks kolagen (Halimatus *et al.*, 2022; Nasution *et al.*, 2024; Situmorang *et al.*, 2022).

## 2.11 Kerangka Konsep



Gambar 11. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka konsep di atas, konsep yang dibentuk dalam penelitian ini adalah dengan membuktikan bahwa ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) berpotensi mempercepat proses penyembuhan luka insisi melalui mekanisme histologis yang dinilai melalui ketebalan epidermis. Potensi tersebut dikaitkan dengan kandungan senyawa aktif di dalamnya yang telah terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan pro-regeneratif. Efek biologis ini secara teoritis mampu mempercepat perbaikan jaringan luka melalui peningkatan ketebalan epidermis yang lebih cepat. Penelitian ini menggunakan salep ekstrak etanol 70% daun binahong yang diaplikasikan langsung pada luka insisi. Selain itu, dilakukan pula perbandingan efektivitas antar variasi dosis serta dengan kelompok kontrol negatif (aquades) guna mengetahui pengaruh signifikan dari masing-masing perlakuan terhadap proses penyembuhan luka. Perbandingan ketebalan epidermis juga dilakukan dengan kelompok kontrol positif (asam fusidat 2%) untuk membandingkan dengan terapi standar saat ini. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya mengevaluasi potensi penyembuhan luka oleh ekstrak binahong, tetapi juga menganalisis dosis yang paling efektif. Fokus variabel terikat dalam penelitian ini adalah ketebalan epidermis jaringan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diukur secara kuantitatif.

## 2.12 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

**Ho:**

- a. Pemberian salep ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) tidak berpengaruh terhadap ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (aquades).
- b. Tidak terdapat perbedaan ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi antara kelompok yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong dengan dosis 10%, 20%, dan 40%.
- c. Tidak terdapat perbedaan ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi antara kelompok yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong dan kelompok kontrol positif (asam fusidat 2%).

**Ha:**

- a. Pemberian salep ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) berpengaruh secara signifikan terhadap ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (aquades).
- b. Terdapat perbedaan ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi antara kelompok yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong dengan dosis 10%, 20%, dan 40%
- c. Terdapat perbedaan ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) 14 hari pascainsisi antara kelompok yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong dan kelompok kontrol positif (asam fusidat 2%)

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Metode Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *posttest-only randomized control group design*. Hewan coba dibagi secara acak ke dalam lima kelompok untuk mendapatkan gambaran ketebalan epidermis pascapemulihian luka pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah 14 hari.

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

##### **3.2.1 Waktu Penlitian**

Penelitian ini dilaksanakan selama periode September hingga November 2025, diawali dengan persiapan dan proses ekstraksi daun binahong pada awal September. Aklimatisasi hewan coba serta induksi luka insisi dan dilanjutkan pemberian perlakuan salep ekstrak etanol daun binahong dilaksanakan pada awal Oktober. Preparasi jaringan dan analisis histologis dilakukan pada bulan November.

##### **3.2.2 Tempat**

Lokasi penelitian ini meliputi tempat pemeliharaan dan perlakuan hewan uji di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Determinasi tanaman, pengeringan sampel, serta ekstraksi dengan etanol 70% daun binahong dilakukan di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung. Pembuatan salep dilakukan di Laboratorium Farmasetika FK Universitas Lampung. Terminasi hewan uji dilakukan di Laboratorium Balai Veteriner Lampung. Pembuatan preparat histologi, serta pembacaan gambaran histologis

dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi FK Universitas Lampung.

### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram yang diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor yang bekerja sama dengan *IPB University*.

#### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley. Besar sampel dihitung dengan metode randangan acak lengkap (RAL) yang dapat menggunakan rumus Federer yaitu sebagai berikut :

Rumus Federer:

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

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok

Berdasarkan rumus di atas, maka diperoleh jumlah estimasi besar sampel sebanyak :

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

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

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

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 \sim 5$$

Dengan demikian didapatkan 5 kelompok penelitian dengan sampel tiap kelompok yaitu lebih dari sama dengan 5 ekor tikus.

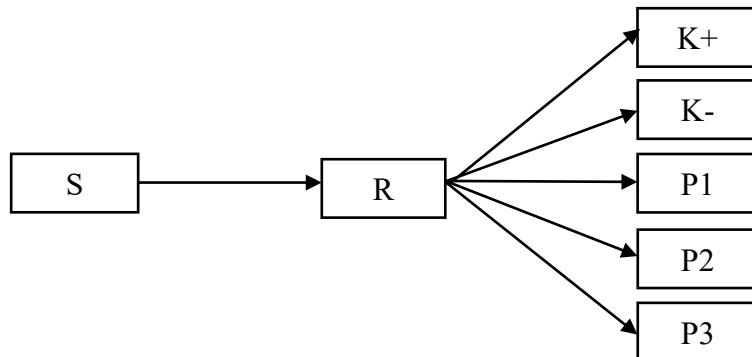
Untuk mencegah kekurangan sampel akibat drop out atau mati selama perlakuan, maka dilakukan pengoreksian rumus perhitungan yang melibatkan perkiraan jumlah sampel *drop out* yang diasumsikan sebesar 20%. Maka jumlah sampel (n) di setiap kelompok perlakuan setelah dikoreksi sebagai berikut :

$$\begin{aligned} N &= n \times \frac{1}{(1-f)} \\ N &= 5 \times \frac{1}{(1-0,2)} \\ N &= 5 \times \frac{1}{0,8} \\ N &= 6,25 \sim 7 \end{aligned}$$

Jumlah sampel disetiap kelompok agar mencegah terjadinya *drop out* selama perlakuan adalah 7 sampel.

### 3.4 Pengelompokan Hewan Coba

Pada penelitian ini menggunakan teknik sampling random sampling, yaitu mengelompokkan tikus ke dalam 5 kelompok percobaan secara acak atau randomisasi.



Keterangan :

- S = Sampel
- R = Randomisasi
- K = Kontrol
- P = Perlakuan

Pengelompokan 35 ekor hewan coba dilakukan setelah masa aklimatisasi selesai dilakukan. Hewan coba kemudian dibagi ke dalam 5 kelompok berbeda dengan masing-masing kelompok terdiri atas 7 ekor tikus putih. Pemilihan tikus putih dalam tiap kelompok dilakukan secara acak. Adapun 5 kelompok yang ditetapkan dalam penelitian ini disajikan dalam tabel berikut:

**Tabel 1.** Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok	Perlakuan
1.	Kelompok Kontrol Positif (K+)	Kelompok tikus hanya diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitum</i> , lalu diberikan asam fusidat 2%, 2 kali sehari selama 14 hari.
2.	Kelompok Kontrol Negatif (K-)	Kelompok tikus yang diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitum</i> , lalu diberikan perlakuan luka dan diberi aquades, 2 kali sehari selama 14 hari
3.	Kelompok Perlakuan I (P1)	Kelompok tikus yang diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitum</i> , lalu diberikan terapi salep ekstrak binahong dengan konsentrasi ekstrak 10%, 2 kali sehari selama 14 hari.
4.	Kelompok Perlakuan II (P2)	Kelompok tikus yang diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitum</i> , lalu diberikan terapi salep ekstrak binahong dengan konsentrasi ekstrak 20%, 2 kali sehari selama 14 hari.
5.	Kelompok Perlakuan III (P3)	Kelompok tikus yang diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitum</i> , lalu diberikan terapi salep ekstrak binahong dengan konsentrasi ekstrak 40%, 2 kali sehari selama 14 hari.

### 3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.5.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley
- b. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok, dan bergerak aktif)
- c. Berjenis kelamin jantan
- d. Berusia 2-3 bulan
- e. Berat badan 150-200 gram

#### 3.5.2 Kriteria Eksklusi

- a. Memiliki kecacatan pada kulit
- b. Tikus yang sakit

- c. Tikus yang mati selama periode perlakuan
- d. Tikus yang mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi selama 1 minggu di Animal House

### 3.6 Alat dan Bahan

#### 3.6.1 Alat Penelitian

Adapun alat penelitian yang digunakan yaitu:

- Kandang tikus
- Alat pembersih kandang tikus (sabun dan sikat)
- *Rotatory evaporator*
- Toples kaca
- Mesin penggiling
- Timbangan
- Batang pengaduk
- Gelas ukur
- Skalpel
- Pisau cukur
- Lumpang dan alu
- Pipet pasteur
- *Cotton bud*
- Spuit
- Wadah pakan
- Alat tulis
- Kamera
- Laptop
- Oven
- Kotak tempat penyiapahan preparate
- Sarung tangan
- Mikroskop Olympus

### **3.6.2 Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

- Ekstrak daun binahong 10%, 20% dan 40%
- Etanol 70%
- Tampon steril
- Sarung tangan steril
- Anastesi kombinasi: xylazine-ketamine
- Anastesi: kloroform
- Gel pencukur bulu
- Asam fusidat 2%
- Tikus putih (*Rattus norvegicus*)
- Aquades
- Makanan tikus
- Parafin
- Xylol
- *Harris Hematoxylin Eosin*
- Formalin 10%

## **3.7 Identifikasi Variabel Penelitian**

### **3.7.1 Identifikasi Variabel**

- a. Variabel Independent: Pemberian dosis salep ekstrak etanol 70% daun binahong dengan kosentrasi 10%, 20%, 40%
- b. Variabel Dependent: Ketebalan epidermis pada luka insisi tikus putih (*Rattus norvegicus*)

### **3.7.2 Definisi Operasional**

Agar memudahkan penjelasan dan memperlihatkan variabel-variabel yang terlibat dalam penelitian ini, maka diberikan definisi operasional seperti pada tabel berikut:

**Tabel 2.** Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ketebalan Epidermis	Jarak vertikal antara batas membran basal (stratum basale) hingga permukaan stratum corneum epidermis yang diukur tegak lurus pada 2 titik, yaitu daerah dengan epidermis paling tebal serta daerah dengan epidermis paling tipis (Hayani <i>et al.</i> , 2025).	Mikroskop Olympus dan ImageJ	µm	Numerik (angka)
Salep ekstrak daun binahong	Salep ekstrak daun binahong dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40%	Neraca analitik	(%) w/w	Kategori Ordinal
Skor Kelengkapan Epidermis	<p>Derajat pembentukan dan kontinuitas lapisan epidermis pada area luka dinilai, kemudian skor yang diperoleh dari setiap tikus dijumlahkan dan dirata-ratakan.</p> <p>Skor kelengkapan epidermis:</p> <p>0 = <i>Absent</i> atau tidak ada pembentukan lapisan epidermis</p> <p>1 = <i>Starting</i> atau terbentuk 1-2 lapisan epidermis</p> <p>2 = <i>Incomplete</i> atau pembentukan epidermis secara utuh namun masih menebal</p> <p>3 = <i>Complete</i> atau pembentukan epidermis utuh yang tidak menebal (Meriyanti <i>et al.</i>, 2020).</p>	Mikroskop cahaya	Skor 0,1,2, 3	Numerik (angka)

### 3.8 Prosedur Penelitian

#### 3.8.1 Ethical Clearance

Penelitian ini dimulai dengan mengajukan *ethical clearance* ke Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan izin etik penelitian menggunakan 35 ekor tikus putih (*Rattus Norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley.

### **3.8.2 Determinasi Tanaman**

Untuk memastikan daun binahong yang digunakan sesuai dengan spesies tanaman yang diinginkan, dilakukan determinasi terlebih dahulu di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung agar klasifikasi tanaman secara spesifik dapat diketahui dan sesuai dengan kebutuhan peneliti. Hasil determinasi tanaman dilampirkan pada bagian lampiran dalam bentuk surat determinasi.

### **3.8.3 Pengadaan Hewan Percobaan**

Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus putih (*Rattus Norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley yang diperoleh dari Animal Vet di Bogor yang bekerja sama dengan IPB University

### **3.8.4 Aklimatisasi Hewan Percobaan**

Aklimatisasi atau adaptasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley dilakukan selama 7 hari di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Sebelum diberi perlakuan, tikus dikelompokkan secara acak ke dalam lima kandang, masing-masing ditutup dengan jeruji kawat dan diisi dasar alas kandang berupa sekam. Pakan standar disajikan dalam batok kelapa, sedangkan air minum diberikan secara *ad libitum*. Setiap hari, kesehatan tikus dimonitor melalui pengamatan gerakan aktif dan kondisi bulu (adanya kebotakan atau kerontokan), sekaligus pengukuran parameter lingkungan seperti kelembaban, suhu, pencahayaan, dan kebersihan harus tetap optimal hingga terminasi (Amfotis *et al.*, 2022).

### **3.8.5 Pembuatan Salep Ekstrak Etanol Daun Binahong**

#### **3.8.5.1 Ekstraksi Daun *Anredera cordifolia***

Daun binahong yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Desa Payung Rejo, Kecamatan Pubian,

Lampung Tengah. Daun binahong yang basah digunakan pada penelitian ini dikeringkan dibawah matahari. Setelah dilakukan penjemuran, daun yang sudah kering dilakukan penimbangan. Daun yang telah kering kemudian dirajang menjadi simplisia dan diserbukkan (Hardiani *et al.*, 2023). Daun binahong ini diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% pada suhu 27°C dengan perbandingan 1:10 (b/v), yaitu satu bagian serbuk simplisia direndam dalam sepuluh bagian etanol 70% hingga simplisia terendam. Proses maserasi berlangsung selama 24 jam, dengan pengadukan sesekali selama 6 jam pertama, kemudian didiamkan selama 18 jam. Untuk memastikan ekstraksi yang maksimal, proses ini diulang sebanyak tiga kali. Setelah itu, cairan yang diperoleh (maserat) dipisahkan dari ampas menggunakan penyaringan, dan larutan hasil maserasi diuapkan (evaporasi) menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental yang mengandung senyawa aktif (Eriadi *et al.*, 2015; Musyaropah dan Supriyatna, 2023).

Ekstrak kental kemudian diukur hasil rendemennya dengan rumus sebagai berikut : (Zulfa *et al.*, 2015)

$$\text{Rendemen Ekstrak} = \frac{\text{Berat akhir ekstrak (gr)}}{\text{Berat bahan baku awal (gr)}} \times 100\%$$

Ekstrak yang dihasilkan dari ekstraksi kemudian dapat dikarakterisasi lebih lanjut melalui uji fitokimia untuk menentukan keberadaan senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan fenol. Proses ini penting dilakukan sebelum ekstrak diformulasikan ke dalam bentuk sediaan seperti salep. Setelah itu ekstrak kental itu dibagi menjadi berbagai konsentrasi dalam sediaan salep dengan menggunakan basis salep vehiculum adaps lanae dan vaseline album. Ekstrak daun binahong kemudian dibagi menjadi 10%

untuk kelompok perlakuan 1, 20% untuk kelompok perlakuan 2, 40% untuk kelompok perlakuan 3.

### **3.8.5.2 Formulasi Salep Ekstrak Daun Binahong**

Salep diformulasikan dengan dasar salep hidrokarbon yang terdiri dari vaselin album dan adeps lanae. Pembuatan salep dilakukan menggunakan metode peleburan (*smelting method*). Mula-mula, vaselin album dan adeps lanae ditimbang sesuai formulasi, kemudian dilelehkan bersama dalam cawan porselen di atas penangas air. Setelah homogen dan meleleh sempurna, campuran didinginkan sebagian dan dimasukkan ke dalam lumpang dan diaduk secara konstan hingga homogen (Fauziah *et al.*, 2019).

Formula standar dasar salep ialah:

R/ Adeps Lanae	17,25 g
Vaseline Album	97,75 g
m.f salep	115 g

(Depkes RI, 2020; Eriadi *et al.*, 2015)

Ekstrak kental daun binahong ditambahkan secara bertahap ke dalam basis salep sambil digerus hingga terbentuk massa setengah padat yang homogen. Sediaan salep yang digunakan pada penelitian ini menggunakan konsentrasi daun binahong 10%, 20% dan 40% yang dibuat sebanyak 50 g:

a. salep ekstrak daun binahong 10%

R/ Ekstrak daun binahong	5 g
Dasar salep	45 g
m.f salep	50 g

b. salep ekstrak daun binahong 20%

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

c. salep ekstrak daun binahong 40%

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

(Eriadi *et al.*, 2015)

Salep yang telah terbentuk kemudian dikemas dalam wadah pot bersih dan disimpan pada suhu ruang.

### 3.8.6 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan pada ekstrak kental yang dihasilkan dari ekstraksi daun binahong. Uji ini dilakukan untuk mengetahui senyawa yang terkandung di dalam ekstrak daun binahong secara kualitatif. Senyawa yang diuji adalah alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, steroid, dan fenol. Prosedur uji senyawa pada ekstrak dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 3.** Uji Fitokimia

<b>Uji</b>	<b>Prosedur</b>	<b>Positif bila</b>
Fenolik	Tambahkan beberapa tetes larutan FeCl <sub>3</sub> 1% ke larutan sampel.	Muncul warna hijau, merah, ungu, atau hitam
Flavonoid	Ekstrak 1 g sampel dengan 5 ml etanol; tambahkan beberapa tetes HCl pekat dan 1,5 g Mg; amati selama 3 menit.	Warna pink atau merah magenta
Saponin	Larutkan ~2 g serbuk sampel dalam 20 ml aquadest, panaskan (penangas air), saring. Campur 10 ml filtrat + 5 ml aquadest, kocok → busa. Tambahkan olive oil, kocok keras.	Terbentuk emulsi stabil
Steroid	Tambahkan 2 ml asam asetat anhidrat ke 0,5 ml ekstrak etanol, lalu 2 ml asam sulfat pekat.	Warna berubah dari violet → biru atau hijau
Terpenoid	Campur 5 ml ekstrak + 2 ml kloroform, lalu tambahkan hati-hati 3 ml asam sulfat pekat.	Warna coklat kemerahan pada lapisan antarmuka

Alkaloid	Tambahkan 5 ml HCl 2 M ke 20 g ekstrak, panaskan 5 menit; tambahkan 0,5 g NaCl, aduk, saring; bilas saringan dengan HCl 0,2 M; pekatkan filtrat ke 5 ml; bagi 2 tabung (1 ml untuk setiap tabung); tambahkan Mayer/Wagner.	Kekeruhan atau endapan setelah pereaksi Mayer atau Wagner
----------	--	---

---

Sumber : (Astuti Sri Murni, 2012)

### 3.8.7 Pembuatan Luka Sayat

Rambut disekitar daerah tubuh yang akan dilukai dicukur dan dibersihkan menggunakan kapas beralkohol 70%. Perlukaan dilakukan setelah tikus dianestesi menggunakan kombinasi ketamin dan xylazine dengan dosis ketamine 80 mg/kgBB dan xylazine 5 mg/kgBB diberikan secara intraperitoneal. Kombinasi ini bekerja melalui mekanisme yang melibatkan sistem saraf pusat, cepat diserap dan tersebar merata ke seluruh sistem saraf pusat, kemudian dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui ginjal (Sancak, 2023). Setelah tikus dianastesi, dilakukan sayatan di daerah punggung sejajar dengan os.vertebra menggunakan skalpel sepanjang 2 cm dan kedalaman 0,2 cm sampai lapisan dermis dengan cara kulit diregangkan dengan jari telunjuk dan ibu jari tangan kiri bertindak sebagai peregang dan penekan. Pembuatan luka ini menyebabkan kulit dari lapisan dermis bagian bawah hingga lapisan subkutis yang mengalami kerusakan atau hilangnya jaringan kulit (Faizal *et al.*, 2024). Prosedur pembuatan luka sayat dilakukan oleh drh. Sugeng Dwi Hastono, sehingga dapat dipastikan bahwa tindakan tersebut dilaksanakan oleh tenaga medis veteriner yang kompeten dan sesuai dengan prosedur yang berlaku.

### 3.8.8 Pemberian Obat Luka Standar dan Ekstrak Daun Binahong

Obat luka standar (asam fusidat 2%) dan ekstrak daun binahong diberikan pada tikus dengan cara mengoleskan obat menggunakan *cotton bud* langsung pada luka sejak terjadinya luka yang dihitung sebagai hari ke-1 sebanyak 2 kali sehari yaitu pagi dan sore selama

14 hari. Terapi yang dilakukan secara topikal sesuai dengan luas luka. Setelah 14 hari pasca-insisi, tikus kemudian diterminasi.

### **3.8.9 Terminasi Hewan Coba**

Penelitian ini menerapkan terminasi hewan coba dengan metode inhalasi kloroform yang dilaksanakan secara terkontrol dan sesuai protokol oleh Laboratorium Patologi Anatomi Balai Veteriner Bandar Lampung. Setiap hewan ditempatkan dalam ruang inhalasi tertutup yang berukuran sesuai dan diberi kapas (*cotton wool*) yang ditetesi kloroform sehingga menghasilkan uap. Paparan dilanjutkan sampai teramat hilangnya refleks kanan-kiri (*righting reflex*) dan refleks nyeri (*pedal withdrawal*), kemudian kondisi hewan dipantau sampai tidak ada respirasi dan tanda-tanda kehidupan lain sebelum pengambilan jaringan. Semua prosedur akan dilaksanakan dengan alat pelindung diri yang memadai, oleh peneliti yang terlatih, serta mengacu pada pedoman euthanasia yang berlaku untuk hewan percobaan (Aguwa *et al.*, 2020; Haryanto *et al.*, 2025).

### **3.8.10 Pembuatan Preparat Histologi**

#### **3.8.10.1 Fiksasi**

Pada tahap fiksasi, potongan jaringan segera direndam dalam larutan fiksatif, yaitu formalin (larutan formaldehida 10% dalam buffer fosfat isotonic) dalam waktu 48 jam, untuk menghentikan semua aktivitas enzimatik dan menstabilkan komponen seluler melalui pembentukan ikatan silang (*cross-linking*) antar protein. Proses ini mencegah autolisis dan degradasi oleh mikroba, sehingga struktur ultrastruktural sel terjaga sebagaimana kondisi sewaktu hidup (Mescher, 2018; Rahmawanti *et al.*, 2021).

### 3.8.10.2 *Trimming*

Setelah fiksasi sempurna, blok jaringan dipotong kasar (*trimming*) untuk membentuk bidang sayat yang datar dan memperkecil area yang harus dibelah. Langkah ini juga membantu memastikan ketebalan dan kualitas irisan tetap konsisten (Mescher, 2018).

### 3.8.10.3 Dehidrasi

Jaringan dipindahkan bertahap melalui deretan larutan etanol meningkat, misalnya 70%, 95%, hingga 100%, masing-masing 2 jam. Hal ini bertujuan untuk mencegah kerusakan struktural yang disebabkan oleh perubahan tekanan osmotik mendadak. Setiap rendaman memerlukan waktu. Tahap dehidrasi bertujuan mengeluarkan seluruh air dari jaringan sebelum infiltrasi dengan media hidrofobik seperti parafin cukup (biasanya 30–60 menit per konsentrasi) agar jaringan benar-benar kehilangan air, menghasilkan jaringan yang rapuh namun siap dibersihkan isi air nya (Mescher, 2018).

### 3.8.10.4 *Clearing*

Setelah dehidrasi, jaringan masih mengandung etanol yang tidak kompatibel dengan parafin. Tahap *clearing* mengganti etanol dengan pelarut organik murni (misalnya xylol atau toluol) yang dapat melarutkan parafin cair. *Clearing* membuat jaringan menjadi transparan dan rapat, memfasilitasi penetrasi parafin pada tahap selanjutnya. Proses ini biasanya melibatkan dua hingga tiga kali pergantian pelarut untuk memastikan residu etanol hilang sepenuhnya (Soesilawati, 2020).

### **3.8.10.5 *Embedding***

Pada *embedding*, jaringan yang telah “*clear*” direndam dalam parafin cair pada suhu 52–60 °C, sehingga parafin meresap ke seluruh rongga seluler dan mengisi ruang ekstraseluler. Infiltrasi parafin ini memberikan kekakuan dan stabilitas mekanis, memudahkan pemotongan irisan tipis. Setelah waktu infiltrasi yang cukup (seringkali 1–2 jam), blok diletakkan dalam cetakan dan dituang parafin segar, lalu dibiarkan mengeras pada suhu kamar hingga menjadi blok padat berisi jaringan yang siap diiris (Rahmawanti *et al.*, 2021).

### **3.8.10.6 *Blocking***

*Blocking* adalah proses pemotongan kasar dan perataan blok paraffin agar bidang permukaan yang akan diiris menghadap pisau mikrotom dengan sudut optimal. Di sinilah potongan kecil jaringan dibentuk menjadi prisma atau balok yang memudahkan pengikatan di holder mikrotom. Dengan *blocking* yang tepat, kualitas irisan (rencana, tidak bergelombang) dan ketebalan dapat terjaga, sehingga detail mikroskopis muncul jelas (Soesilawati, 2020).

### **3.8.10.7 *Mounting***

Setelah irisan parafin dipotong tipis (3–10 µm) menggunakan mikrotom dan diletakkan pada gelas preparat, tahap mounting melibatkan penempelan langsung irisan ke kaca objek, diaplikasi perekat (biasanya gelatin atau poly-L-lysine), diikuti pengeringan. Kemudian, setelah proses deparafinasi dan rehidrasi ulang, blok kaca ditutup dengan coverslip menggunakan mounting medium, melindungi

irisan selama pewarnaan dan pemeriksaan mikroskopik (Rahmawanti *et al.*, 2021; Soesilawati, 2020).

#### **3.8.10.8 Staining**

Langkah akhir adalah pewarnaan untuk memberikan kontras pada komponen seluler dan ekstraseluler. Irisan deparafinasi dan rehidrasi kemudian diwarnai hematoksilin-eosin untuk visualisasi nukleus (biru tua) dan sitoplasma/kolagen (merah muda). Setelah *mounting*, preparat siap diamati di bawah mikroskop terang untuk menilai parameter seperti ketebalan lapisan epitel baru, jumlah fibroblas, dan komposisi matriks granulasian. Setelah pewarnaan selesai, preparat dibilas, dehidrasi cepat, di-clear kembali dengan xylol, lalu *mounting* dengan *coverslip* untuk diamati di bawah mikroskop terang (Mescher, 2018).

### **3.9 Pemeriksaan Mikroskopis Preparat Histologi**

#### **3.9.1 Penilaian Skor Kelengkapan Epidermis**

Penilaian skor kelengkapan epidermis dilakukan pada preparat jaringan kulit luka insisi yang telah diwarnai dengan hematoksilin-eosin. Penilaian dilakukan secara histologis pada area tengah luka dengan pembesaran 4x dan 10x. Skor diberikan berdasarkan derajat pembentukan lapisan epidermis. Skor 0 (*Absent*) diberikan apabila belum tampak pembentukan lapisan epidermis pada area luka, yang ditandai dengan tidak adanya kontinuitas epidermis dan permukaan luka masih didominasi oleh sel radang tanpa lapisan keratinosit yang tersusun. Skor 1 (*Starting*) diberikan apabila mulai tampak pembentukan epidermis awal, ditandai dengan adanya migrasi keratinosit dari tepi luka dan pembentukan lapisan epidermis tipis yang belum kontinu serta belum menutup seluruh permukaan luka. Skor 2 (*Incomplete*) diberikan apabila lapisan epidermis telah

terbentuk dan menutupi sebagian atau seluruh area luka, namun masih menunjukkan ketidak sempurnaan struktur, seperti ketebalan yang tidak merata, penebalan berlebih (hiperplasia), atau diferensiasi lapisan epidermis yang belum jelas. Skor 3 (*Complete*) diberikan apabila epidermis telah terbentuk secara lengkap dan kontinu menutupi area luka, dengan ketebalan dan susunan lapisan yang mendekati epidermis kulit normal, tanpa penebalan yang berlebihan. Skoring ini digunakan sebagai parameter tambahan untuk menilai tahapan dan kualitas proses epitelisasi luka secara histologis (Meriyanti *et al.*, 2020).

### 3.9.2 Pengukuran Ketebalan Epidermis dengan Software ImageJ

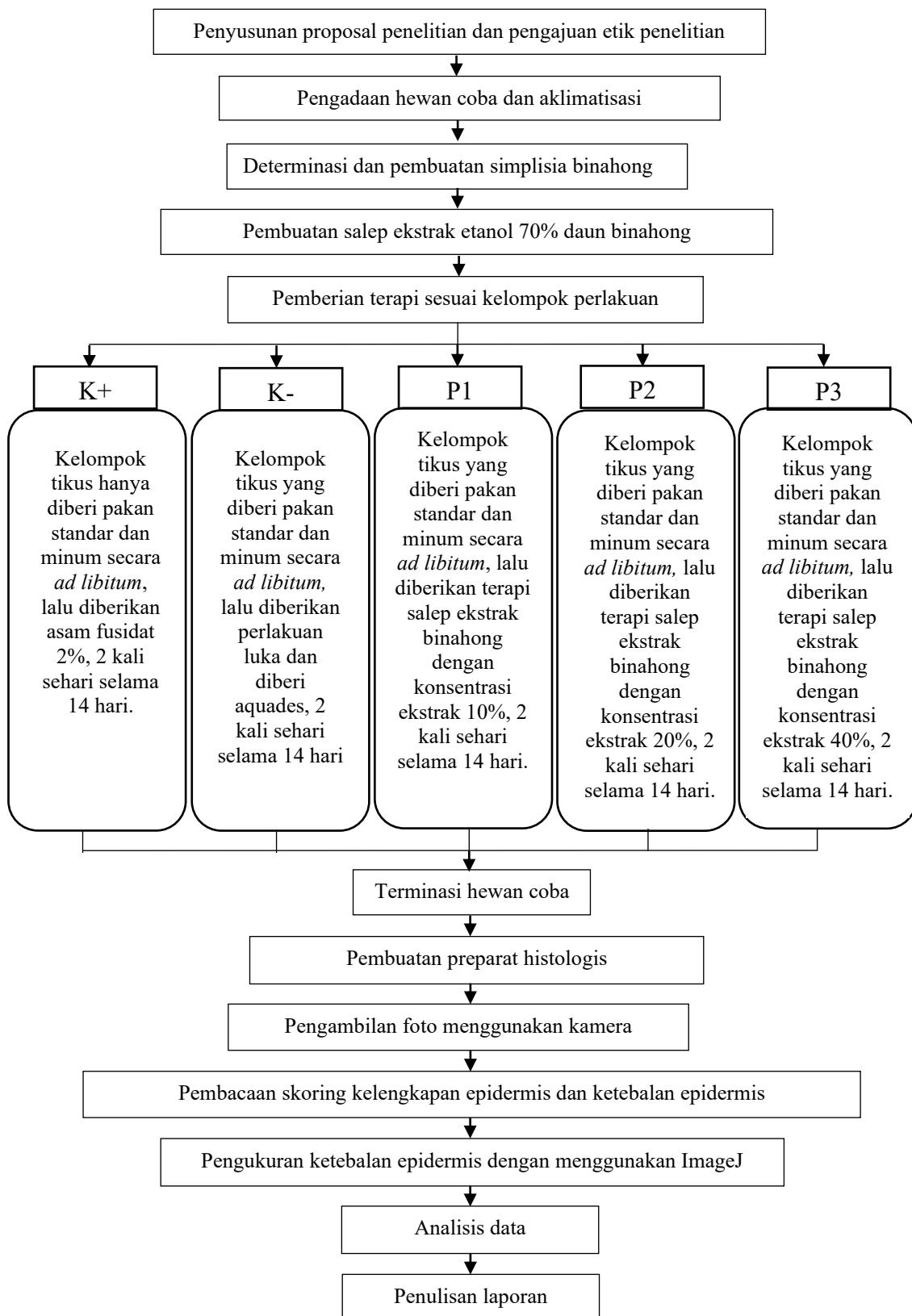
Pemeriksaan mikroskopis dilakukan di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 10x. Hasil pengamatan kemudian didokumentasikan dengan kamera. Parameter utama yang diamati adalah ketebalan lapisan epidermis yang digunakan sebagai indikator gambaran proses penyebuhan luka. Pengukuran ketebalan epidermis dilakukan dengan menggunakan *software* ImageJ yang telah dikalibrasi dengan mikrometer digital. Adapun cara menggunakan *software* ImageJ adalah sebagai berikut:

1. Setelah komputer dihidupkan, buka perangkat lunak ImageJ
2. Pilih menu file, lalu klik *open* dan pilih citra histologi (foto preparat) yang akan dianalisis.
3. Setelah gambar muncul, pilih ikon *straight line* pada *toolbar* untuk membuat garis pengukuran.
4. Tarik garis sejajar dengan skala yang tertera di pojok kanan bawah foto preparat (biasanya berupa garis dengan panjang diketahui).
5. Buka menu *analyse*, lalu pilih *set scale*.
6. Masukkan panjang garis skala yang diketahui (dalam penelitian ini sebesar 100  $\mu\text{m}$ ) ke dalam kolom *known distance*, dan isikan satuan panjang sebagai " $\mu\text{m}$ " (micrometer) pada kolom *unit of length*. Selanjutnya, klik OK.

7. Buat garis pengukuran kembali yang merepresentasikan ketebalan epidermis sesuai area yang telah ditentukan sebelumnya.
8. Pilih kembali menu *analyse*, lalu klik *measure*.
9. Hasil pengukuran akan muncul dalam jendela *results*, di mana nilai ketebalan epidermis ditampilkan pada kolom *length*.
10. Untuk melakukan pengukuran lainnya, ulangi langkah-langkah di atas (1–9). Jika ingin menyimpan hasil pengukuran, pilih menu file lalu klik *save as* (Kurniawan *et al.*, 2011).

Pada setiap irisan histologis, pengukuran ketebalan epidermis dilakukan pada dua titik: lokasi dengan ketebalan epidermis maksimum dan lokasi dengan ketebalan epidermis minimum. Nilai dari kedua titik tersebut dirata-ratakan untuk memperoleh satu nilai ketebalan per irisan (Hayani *et al.*, 2025).

### 3.10 Alur Penelitian



**Gambar 12.** Alur Penelitian

### **3.11 Analisis Data**

Analisis statistik untuk mengolah data yang diperoleh dilakukan menggunakan program computer. Analisis data dalam penelitian ini dilakukan secara bivariat untuk mengevaluasi perbedaan antara kelompok perlakuan. Tahap awal analisis melibatkan uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk test, yang sangat direkomendasikan untuk sampel kecil ( $n < 50$ ) karena sensitivitasnya yang tinggi dalam mendeteksi penyimpangan dari distribusi normal. Uji ini akan dilengkapi dengan visualisasi menggunakan histogram dan Q-Q plot guna memperkuat interpretasi distribusi data. Data dikatakan berdistribusi normal apabila nilai signifikansi ( $p$ ) lebih dari 0,05, dan sebaliknya apabila  $p < 0,05$  maka distribusi data dianggap tidak normal (Khatun, 2021).

Apabila data berdistribusi normal, langkah selanjutnya adalah menguji homogenitas varians antar kelompok menggunakan Levene's Test. Normalitas dan homogenitas varians merupakan prasyarat untuk penerapan uji parametrik One Way ANOVA. Jika hasil ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), maka dilakukan analisis lanjutan dengan uji Tukey's Honestly Significant Difference (HSD) untuk mengidentifikasi kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan (Jain *and* Mandowara, 2019).

### **3.12 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah diajukan pelaksanaannya kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan telah lulus kaji etik berdasarkan surat persetujuan etik untuk dapat melaksanakan penelitian dengan nomor surat No.5330/UN26.18/PP/05.02.00/2025.

## **BAB V** **SIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian salep ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan secara statistik terhadap ketebalan epidermis luka insisi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-14 pasca insisi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (aquades).
2. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ketebalan epidermis luka insisi antara kelompok yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% pada hari ke-14 pasca insisi.
3. Ketebalan epidermis luka insisi pada kelompok yang diberikan salep ekstrak etanol daun binahong tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan salep asam fusidat 2% pada hari ke-14 pasca insisi.

### **5.2 Saran**

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini maka saran yang dapat diberikan peneliti adalah sebagai berikut:

1. Bagi Peneliti selanjutnya
  - a. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan ukuran sampel yang lebih besar dengan distribusi jumlah hewan coba yang seimbang pada setiap kelompok perlakuan guna meningkatkan

kekuatan uji statistik dan kemampuan mendekripsi perbedaan antar kelompok secara signifikan.

- b. Pengamatan sebaiknya dilakukan pada lebih dari satu titik waktu, misalnya pada fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling, sehingga dinamika proses penyembuhan luka dapat tergambaran secara lebih komprehensif.
- c. Karakteristik sediaan ekstrak daun binahong perlu diteliti lebih lanjut, termasuk stabilitas formulasi, homogenitas konsentrasi, serta potensi efek iritasi lokal, terutama pada penggunaan konsentrasi tinggi.
- d. Penelitian selanjutnya dianjurkan untuk menambahkan parameter molekuler atau imunohistokimia, seperti penanda proliferasi sel atau faktor pertumbuhan terkait penyembuhan luka, guna memperjelas mekanisme biologis yang mendasari efek ekstrak daun binahong terhadap proses penyembuhan luka.

## 2. Bagi Masyarakat

- a. Masyarakat dapat mempertimbangkan penggunaan binahong sebagai terapi komplementer, namun tidak menggantikan penatalaksanaan medis standar.
- b. Diperlukan konsultasi dengan tenaga kesehatan sebelum digunakan, terutama pada luka yang luas, luka dalam, atau luka yang berisiko infeksi.
- c. Penggunaan binahong sebaiknya dilakukan dalam bentuk sediaan yang aman dan terstandarisasi, bukan sekadar ramuan tradisional tanpa dosis yang terstandarisasi.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Adriani, W.P., Ardianingtiyas, I., Wulansari, N.H., Safitri, D.N., Primalia, I.A.P., Mahanani, E.S., 2012. Test Utilization of Leaf Binahong (*Anredera Cardifolia (Tenore) Steenis*) Gingival Wound Healing Process Wistar rats (*Rattus norvegicus*) Through Observation Density of The Collagen Fibers and The Thickness of Epithelium. *Inisisiva Dent. J.* 1, 10–6.
- Aguwa, U.S., Nnamdi, O.S., Nnabuihe, E.D., Elizabeth, E.C., Ogechi, A., Nzube, O.B., *et al.*, 2020. Evaluating the Effect of Chloroform Inhalation as a Method of Euthanasia on the Cerebellum and Hippocampus of Adult Wistar Rats. *J. Adv. Med. Pharm. Sci.* 14–25.
- Ahmed, H.A., Jawad, N.K., Awaid, J.I., 2024. Factors influencing wound healing after surgical procedures : A comprehensive clinical study. *Int. J. Case Reports Surg.* 2024 6, 122–5.
- Aisyah, S., Gumelar, A.S., Maulana, M.S., Amalia, R.. H.T., 2023. Identifikasi Karakteristik Hewan Vertebrata Mamalia Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Berdasarkan Morfologi dan Anatominya. *J. Farm. Galen. (Galenika J. Pharmacy)(e-Journal)* 3, 93–102.
- Alfatinnisa, Z., Andriyan, M.W., Saputra, M.R., Astuti, E.P., Sunarno, S., Isdadiyanto, S., *et al.*, 2024. Topical Ointment *Anredera cordifolia* Leaves Ethanolic Extract-Loaded Nanochitosan Promotes Wound Healing in Hyperglycemic Rat. *Biosaintifika* 16, 155–5.
- Amfotis, M.L., Suarni, N.M.R., Arpiwi, N.L., 2022. Wound Healing Of Cuts in the Skin of White Rat (*Rattus norvegicus*) Is Given Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Leaf Extract. *Metamorf. J. Biol. Sci.* 9, 139–51.
- Astuti Sri Murni, 2012. Skrining Fitokimia dan Uji Aktifitas Antibiotika Ekstrak Etanol Daun Binahong, Batang, Bunga, dan Umbi Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia (Ten) Steenis*). Balai Besar Pengujii Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan Bogor Indones. dan Fak. Kejurteaan Kim. dan Sumber Asli Univ. Malaysia Pahang 1–13.
- Asyifa, T.N., Mustofa, S., Ismunandar, H., Utama, W.T., 2023. Cara-cara Untuk Mempercepat Penyembuhan Luka. *Medula* 12, 659–66.

- Azizah, K.U., Anwaristi, A., Kurniawati, D., Raditya, J.N., 2024. Efektivitas gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) 5% terhadap jumlah neutrofil pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus strain Wistar. *J. ilmu Kesehat.* 5, 1–8.
- Baso, S.N.A.S., Azizah, N., Rosyidah, R., Rinata, E., 2023. Binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steenis*) Leaf Infusa For Suture Wound Infection Convalescence. *Indones. Midwifery Heal. Sci. J.* 7, 302–16.
- BPOM, 2016. Serial The Power of Obat Asli Indonesia Binahong *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis.
- Cordero, D.B., Canales-Alvarez, O., Sánchez-Sánchez, R., Cabrera-Wrooman, A., Canales-Martinez, M.M., Rodriguez-Monroy, M.A., 2023. Anti-Inflammatory and Histological Analysis of Skin Wound Healing through Topical Application of *Mexican Propolis*. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 1–19.
- Damayanti, P.R., William, A., Wijaya, G., 2024. The Effectiveness of Giving Binahong (*Anredera cordifolia*) Leaf Extract on Granulation Tissue Thickness in Healing White Rat (*Rattus novergicus*) Cut Wounds. *Int. J. Public Heal. Excell.* 3, 581–8.
- Depkes RI, 2020. Farmakope Indonesia edisi VI, 6th ed, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Dewi, K.A., Kusumaningrum, S., Prasetya, N.B.A., Kusumastuti, S.A., Rismana, E., Ngatinem, N., *et al.*, 2025. Potential of binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) leaf extract as a wound healing agent that inhibits matrix metalloproteinases (MMPs) using *in silico* and stimulates NIH-3T3 cell proliferation by *in vitro* assay. *Pharmacia* 72, 1–15.
- Dwitiyanti, D., Harahap, Y., Elya, B., Bahtiar, A., 2021. Binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steen.*) Leaf Extract Modulates Fatty Acids and Amino Acids to Lower Blood Glucose in High-Fat Diet-Induced Diabetes Mellitus Rats. *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.* 2021.
- Elsewedy, H.S., Shehata, T.M., Genedy, S.M., Siddiq, K.M., Asiri, B.Y., Alshammari, R.A., *et al.*, 2024. Enhancing the Topical Antibacterial Activity of Fusidic Acid via Embedding into Cinnamon Oil Nano-Lipid Carrier. *Gels* 10, 1–18.
- Eriadi, A., Arifin, H., Rizal, Z., Barmitoni, 2015. The Effect of Ethanol Extract of Binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steen*) Leaves on Science Wound Healing in White Male Rats. *J. Farm. Higea* 7, 162–73.
- Faizal, I.A., Irmansa, J., Pangesti, I., Oktaviani, F., Mas'ud, A.A.L., Oktafiani, D.P., *et al.*, 2024. Assessing the Therapeutic Potential of *Arctium lappa L.* (Burdock Root) Ethanol Extract in Wound Healing on Male *Rattus*

- norvegicus*. J. Teknol. Lab. 2, 83–95.
- Fajarningrum, P.Y.A., 2022. Review Artikel : Penyembuhan Luka Insisi Sediaan Topikal dari Tanaman Herbal. J. Jejaring Mat. dan Sains 4, 33.
- Fauziah, F., Widiyanti, S.A., Rinaldi, R., Silviana, E., 2019. Formulation and Physical Stability Test Ointment from Leaf Extract of Bitter Melon (*Momordica charantia L*) as Wound Medicine. J. Pharm. Sci. 2, 45–51.
- Gantwerker, E.A., Hom, D.B., 2012. Skin: Histology and physiology of wound healing. Clin. Plast. Surg. 39, 85–97.
- Ghanbari, M., Salkovskiy, Y., Carlson, M.A., 2024. The rat as an animal model in chronic wound research: An update. Life Sci. 351.
- Gunawan, S.A., Berata, I.K., Wirata, I.W., 2019. Histopatologi Kulit pada Kesembuhan Luka Insisi Tikus Putih Pasca Pemberian Extracellular Matrix (ECM) yang Berasal dari Vesica Urinaria Babi. Indones. Med. Veterinus 8, 313–24.
- Halimatus, S.D., Kartika Sari, C.S., Healthyni, M.Z., 2022. The Effectiveness of Infusa Leaf of Binahong (*Anredera cordifolia*) in Healing Perineal Wound. J. Qual. Public Heal. 5, 537–44.
- Han, G., Ceilley, R., 2017. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. Adv. Ther. 34, 599–610.
- Hardiani, C.C., Dewajanti, A.M., Kurniawan, H., Sumbayak, E.M., 2023. Pengaruh Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis pada Proses Penyembuhan Luka The Effect Of Binahong Leaves (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) on the Wound Healing Process. J Kdokt Meditek 29, 1–10.
- Haryanto, Zulkifli, Pertiwi F.A., Amalia S. A, Nurpinanda, Putri U.A.D., 2025. Studi Perbandingan Efek Anestesi Eter dan Kloroform pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) : Analisis Waktu Induksi dan Durasi Anestesi. Termom. J. Ilm. Ilmu Kesehat. dan Kedokt. 3, 133–9.
- Hayani, R.V., Dasrul, D., Nazaruddin, Rusli, Erwin, Iskandar, C.D., et al., 2025. Pengaruh Ekstrak Jelly Daun Sikhoh-Khoh (*Chromolaena odorata*) terhadap Ketebalan Epitel Epidermis Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) pada Proses Penyembuhan Luka Terbuka. J. Ilm. Mhs. Vet. Fak. Kedokt. Hewan Univ. Syiah Kuala 9, 15–24.
- Hilmi, M.H., Krisnarto, E., Rohmani, A., 2025. Pengaruh Hidrogel Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*(Ten.) Stennis) Terhadap Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Wistar. Vitalitas Medis J. Kesehat. dan Kedokt. 2, 83–90.
- Himmawan, A., Bangun, A.X., Dewi, V.P.N.R., 2024. The effect of binahong leaf

- extract on hair growth and histopathological examination of skin tissue in wound healing. *J. Prima Med. Sains* 6, 42–7.
- Inggiyani, C.G., Hidayaturrahmi, 2022. Histofisiologi Reseptor Sensoris Kulit. *J. Sinaps* 5, 10–7.
- Isnatin, M., Prabowo, B.R., 2012. Ethanolic extract of *Anredera cordifolia (Ten.) Steenis* leaves improved wound healing in guinea pigs. *Universa Med.* 31, 4–11.
- Jain, S., Mandowara, V.L., 2019. Particulate matter trends in alwar: An application of anova and kruskal-wallis test. *Int. J. Sci. Technol. Res.* 8, 1554–62.
- Jalolidinovna, I.Z., 2023. Morphology and histology of skin. *Texas J. Med. Sci.* 16, 52–6.
- Kalangi, S.J.R., 2014. Histofisiologi Kulit. *J. Biomedik* 5, 12–20.
- Karim, P.L., Aryani, I.A., 2021. Anatomy and Histologic of Intrinsic Aging Skin. *Biosci. Med. J. Biomed. Transl. Res. Anat.* 1065–77.
- Keyes, B.E., Liu, S., Asare, A., Naik, S., Levorse, J., Polak, L., et al., 2017. Repair in Aged Skin 167, 1323–38.
- Khatun, N., 2021. Applications of Normality Test in Statistical Analysis. *Open J. Stat.* 11, 113–22.
- Kurniawan, C., Waluyo, T.B., Sebayang, P., 2011. Analisis Ukuran Partikel Menggunakan Free Software Image-J. *Semin. Nas. Fis.* 1–9.
- Lemo, N., Marignac, G., Reyes-Gomez, E., Lilin, T., Crosaz, O., Ehrenfest, D.M.D., 2010. Cutaneous reepithelialization and wound contraction after skin biopsies in rabbits: A mathematical model for healing and remodelling index. *Vet. Arh.* 80, 637–52.
- Liu, Z., Xu, Y., Chen, L., Xie, J., Tang, J., Zhao, J., et al., 2016. Dendritic epidermal T cells facilitate wound healing in diabetic mice. *Am. J. Transl. Res.* 8, 2375–84.
- Lotfollahi, Z., 2024. The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. *Wound Pract. Res.* 32, 6–10.
- Ma'ruf, M., Poernomo, H., Bunga, F., 2024. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun terhadap Peningkatan Jumlah Sel Fibroblas pada Penyembuhan Luka Pasca Insisi Mencit (*Mus musculus*). *Bali Dent. Sci. Exhib.* 1234–49.
- Mamun, A. A., Shao, C., Geng, P., Wang, S., Xiao, J., 2024. Recent advances in

- molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front. Immunol.* 15, 1–29.
- Maqsood, I., 2018. Classification of Wounds: Know before Research and Clinical Practice. *J. Genes Cells* 4, 1.
- Martin, P., Nunan, R., 2015. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br. J. Dermatol.* 173, 370–8.
- Maula, A.H., 2021. Analysis the Use of Binahong Leaf Extract (*Anredera cordifolia*) for the Wounds Itch Treatment (case for Islamic Boarding Schools Students) in Ngembal Rejo, Kudus. *J. Pembelajaran Dan Biol. Nukl.* 7, 272–9.
- Mecklenburg, L., Kusewitt, D., Kolly, C., Treumann, S., Adams, E.T., Diegel, K., *et al.*, 2013. Proliferative and Non-Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Integument. *J. Toxicol. Pathol.* 26, 27–57.
- Meriyanti, P., Kamaluddin, M., Theodorus, 2020. The Topical Effect of Binahong Fraction Leaves (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) on Increased Epithelialization and Hydroxyproline Level at Incision Wound in Rats. *Biomed. J. Indones.* 6, 1–7.
- Mescher, A., 2018. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 15th Edition, 15th ed. McGraw-Hill Education.
- Miller, C., Crampin, E., Osborne, J.M., 2022. Multiscale modelling of desquamation in the interfollicular epidermis, *PLoS Computational Biology*.
- Musyaropah, R., Supriyatna, A., 2023. Efektivitas Daun Binahong (*Anredera scandens (L.)Moq*) Sebagai Obat Penyembuhan Berbagai Luka: Review literature. *An Idea Heal. J.* 3, 49–54.
- Naseef, H., Sahoury, Y., Farraj, M., Qurt, M., Abukhalil, A.D., Jaradat, N., *et al.*, 2022. Novel Fusidic Acid Cream Containing Metal Ions and Natural Products against Multidrug-Resistant Bacteria. *Pharmaceutics* 14, 1–15.
- Nasution, J., Ramadhani, C.S., Marianti, M., 2024. Studi Literatur Potensi Binahong (*Anredera cordifolia*) dalam Pengobatan Luka. *J. Nat. Sci.* 5, 133–42.
- Nosbaum, A., Ettinger, M., Truong, H., Pauli, M.L., Gearty, S. V, Abbas, A.K., *et al.*, 2015. Regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *J. Invest. Dermatol.* 135.
- Oktaviani, D.J., Widiyastuti, S., Maharani, D.A., Amalia, A.N., Ishak, A.M., Zuhrotun, A., 2019. Review: Bahan Alami Penyembuh Luka. *Farmasetika.com (Online)* 4, 44.

- Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N.C., Ramirez, H., Nusbaum, A.G., Sawaya, A., *et al.*, 2014. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv. Wound Care* 3, 445–64.
- Pratiwi, D.M.N., Yuliani, S.H., Samirana, P.O., 2025. Studies on anti-inflammatory activity and wound-healing property of secondary metabolite of *Anredera cordifolia (Ten.) Steenis* leaves: A review. *J. Appl. Pharm. Sci.* 15, 45–56.
- Purnama, H., Sriwidodo, Ratnawulan, S., 2017. Review Sistematik: Proses Penyembuhan Dan Perawatan Luka. *Farmaka* 15, 251–7.
- Putri, I.P., Devi, S., 2023. Pengaruh Perbedaan Kombinasi Basis Hidrokarbon Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Salep Ekstrak Etanolik Daun Binahong (*Anredera cordifolia(Ten.) Steenis*). *J. Clin. Pharm. Pharm. Sci.* 2, 123–31.
- Rahmawanti, A., Setyowati, D.N., Mukhlis, A., 2021. Histopathological of Brain, Eye, Liver, Spleen Organs of Grouper Suspected VNN in Penyambuan Village, North Lombok. *J. Biol. Trop.* 21, 140–8.
- Rahmawati, F., Bintari, S.H., 2014. Studi Aktivitas Antibakteri Sari Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Terhadap Pertumbuhan *Bacillus cereus* Dan *Salmonella enteritidis*. *Life Sci.* 3, 103–11.
- Rashed, K.N.Z., 2021. Phytochemical study and biological effects of *Anredera cordifolia*: a short review. *Int. J. Biomed. Adv. Res.* 12, 28–30.
- Ratu, M.T.H., Syahrial, I., Hermanu, L., 2019. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) terhadap Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen pada Luka Infeksi Tikus Wistar. *J. Pharm. Sci. Pract.* 6, 91–7.
- Riskesdas, 2018. Laporan Riskesdas 2018 Nasional. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C.A., Gurtner, G.C., 2019. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol. Rev.* 99, 665–706.
- Rosyid, F., 2022. Wounds: physiological mechanisms and factors affecting healing. *Int. J. Res. Med. Sci.* 10, 1001.
- Salim, S.A., Levita, J., Saptarini, N.M., Saputri, F.A., 2020. Review Artikel: Kelebihan dan Keterbatasan Pereaksi Folinciocalteu dalam Penentuan Kadar Fenol Total Pada Tanaman. *Farmaka* 18, 46–57.
- Salimi, Y.K., Bialangi, N., Tomayahu, R., 2014. Identifikasi Senyawa aktif dan Uji Toksisitas Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia Ten. Steenis*)

- dengan Metodi Brine Shrimp Lethality Test. J. Sainstek.
- Samirana, P. O., Pratiwi, D.M.N., Musdwiyuni, N. W., Andhini, D.A.A., Mahendra, A.N., Putra, A.G.R., 2018. Uji Pendahuluan Toksisitas Akut Dermal Sediaan Salep Ekstrak Etanol 70% Daun Binahong (*Anredadera cordifolia (L.) Moq*) Terstandar. J. Kim. 12, 180–6.
- Samirana, P., Sudimartini, L.M., Sumadi, I.W.J., Wilantari, P.D., 2022. Efek Pemberian Sediaan Salep Ekstrak Daun Binahong secara Dermal pada Luka Insisi. Bul. Vet. Udayana 14, 185–96.
- Sancak, T., 2023. The effects of repeated doses of xylazine-ketamine and medetomidine-ketamine anesthesia on DNA damage in the liver and kidney. Acta Cir. Bras. 38.
- Sanjaya, G.R.W., Linawati, N.M., Arijana, I.G.K.N., Wahyuniari, I.A.I., Wiryanan, I.G.N.S., 2023. Flavonoid dalam Penyembuhan Luka Bakar pada Kulit. J. Sains dan Kesehat. 5, 243–9.
- Santoso, A.W., Amalia, E., Sari, K.K.I., Takarini, V., Sufiawati, I., 2024. Histopathological Evaluation of Wound Healing and Anti-Inflammatory Effects of Granola Potato Peel Ethanol Extract in Rat Oral Mucosa. J. Exp. Pharmacol. 16, 377–95.
- Septiana, D.A., Sa'diyah, J.S., Farih, N.N., Ningsih, J.R., 2019. Pengaruh Gel Ekstrak Daun Binahong (*Anredadera cordifolia*) Konsentrasi 5 % terhadap Re-epitelisasi Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih Wistar (*Rattus novergicus*). J. Kedokt. Gigi Univ. Padjadjaran 31, 233–8.
- Sidhartha, E., Yang, J.J., Dimara, R.S.N., Rahmawati, F., Purba, S.W.D., 2024. Phytochemical Screening, Antioxidant and Antifungal Activity Test of Binahong Leaf Extract (*Anredadera cordifolia (Ten.) Steenis*). Eur. J. Adv. Chem. Res. 5, 1–8.
- Sihotang, T.F., Jayawardhita, A.A.G., Berata, I.K., 2019. Efektivitas Pemberian Gel Ekstrak Daun Binahong Terhadap Kepadatan Kolagen pada Penyembuhan Luka Insisi Mencit Diabetes. Indones. Med. Veterinus 8, 456–63.
- Situmorang, G.A., Yamamoto, Z., Ichwan, M., Prayugo, B., 2022. *Anredadera cordifolia* leaves extract accelerates the wound healing of normal and hyperglycemic rats. Pharmaciana 12, 39.
- Smeriglio, A., Bonasera, S., Germanò, M.P., D'Angelo, V., Barreca, D., Denaro, M., et al., 2019. *Opuntia ficus-indica (L.) Mill.* fruit as source of betalains with antioxidant, cytoprotective, and anti-angiogenic properties. Phyther. Res. 33, 1526–37.

- Soesilawati, P., 2020. Histologi Kedokteran Dasar, Airlangga University Press.
- Sukandar, E.Y., Kurniati, N.F., Fitria, V., 2014. Evaluation of teratogenicity effects of ethanolic extracts of binahong leaves (*Anredera cordifolia (ten) steenis*) in wistar rat. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 6, 422–6.
- Sukrama, D.M., Wihandani, D.M., Manuaba, A.P., 2017. Topical Binahong (*Anredera cordifolia*) Leaf Extract Increases Interleukin-6 and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) during Burn Wound Healing in Wistar Rats Infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Biol. Med. 09, 1–6.
- Sumartiningsih, S., 2011. The effect of Binahong to hematoma. World Acad. Sci. Eng. Technol. 78, 743–5.
- Suryawati, Seurunie, N., Kirana, D., Mulia, V., Suardi, H., 2022. Acute toxicity evaluation of ethanolic extract of the leaves of *Anredera cordifolia* in wistar rats (*Rattus norvegicus*). J. Nat. 22, 117–23.
- Takeuchi, H., Ishida, M., Furuya, A., Todo, H., Urano, H., Sugibayashi, K., 2012. Influence of skin thickness on the *in vitro* permeabilities of drugs through Sprague-Dawley rat or Yucatan micropig skin. Biol. Pharm. Bull. 35, 192–202.
- Tedjakusuma, F., Lo, D., 2022. Functional properties of *Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*: A review. IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci. 998.
- Tjahjani, N.P., Yusniawati, Y., 2017. Gambaran Senyawa Bioaktif dalam Sediaan Celup Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis). Cendekia J. Pharm. 1, 59–66.
- Wahjuni, S., 2014. Anti-hyperchloesterolemia of *Anredera cordifolia* in hypercholesterolemic Wistar rats through malondialdehyde and 8-hydroxy-diguanosine. Indones. J. Biomed. Sci. 8, 4–7.
- Wati, D.P., 2024. Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian, USU Press.
- WHO, 2024. Injuries and violence. World Heal. Organ. [Online Journal] [diunduh pada 23 Agustus 2025]. Tersedia dari <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/injuries-and-violence>
- Widyarini, K.D., Sukandar, E.Y., Fidrianny, I., 2015. Xanthine oxidase inhibitory and antihyperuricemic activities of *Anredera cordifolia* (Ten) steenis, sonchus arvensis l, and its combination. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 7, 86–90.
- Wijayanti, D., Kurnianto, E., Setiatin, E.T., 2019. Toxicity Effect by Binahong (*Anredera cordifolia*) Leaf Extract in Histopathology and Liver Weight of Guinea Pigs (*Cavia cobaya*). Bul. Peternak. 43, 103–8.

- Wilkinson, H.N., Hardman, M.J., 2020. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes: Cellular Mechanisms of Wound Repair. Open Biol. 10.
- Willenborg, S., Lucas, T., Van Loo, G., Knipper, J.A., Krieg, T., Haase, I., *et al.*, 2012. CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair. Blood 120, 613–25.
- Yang, S. W., Geng, Z. J., Ma, K., Sun, X. Y., Fu, X. B., 2016. Comparison of the histological morphology between normal skin and scar tissue. J. Huazhong Univ. Sci. Technol. - Med. Sci. 36, 265–9.
- Yuniarti, W.M., Lukiswanto, B.S., 2017. Effects of herbal ointment containing the leaf extracts of Madeira vine (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) for burn wound healing process on albino rats. Vet. World 10, 808–13.
- Zgheib, C., Hodges, M., Hu, J., Beason, D.P., Soslowsky, L.J., Liechty, K.W., *et al.*, 2016. Mechanisms of mesenchymal stem cell correction of the impaired biomechanical properties of diabetic skin: The role of miR-29a. Wound Repair Regen. 24, 237–46.
- Zulfa, E., Prasetyo, T.B., Murukmihadi, M., 2015. Formulasi Salep Ekstrak Etanolik Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) Dengan Variasi Basis Salep. J. Ilmu Farm. Farm. Klin. 12, 41–8.