

**UJI EFEK PENYEMBUHAN LUCA SAYAT EMULGEL EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* PADA TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR *Sprague Dawley***

(Skripsi)

Oleh

**RIJAL RAHMAN HAKIM
2218011191**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**UJI EFEK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT EMULGEL EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* PADA TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR *Sprague Dawley***

Oleh

RIJAL RAHMAN HAKIM

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

: **UJI EFEK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT
EMULGEL EKSTRAK ETANOL *Rhizophora
apiculate* PADA TIKUS PUTIH JANTAN
GALUR *Sprague Dawley***

Nama Mahasiswa

: Rijal Rahman Hakim

No. Pokok Mahasiswa

: 2218011190

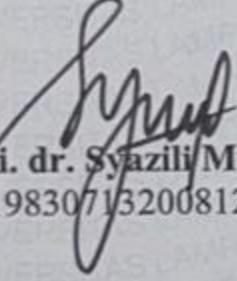
Program Studi

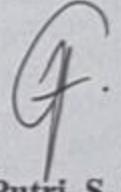
: Pendidikan Dokter

Fakultas

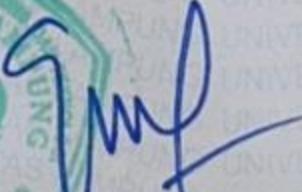
: Kedokteran




Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed
NIP 198307132008121003


dr. Giska Tri Putri, S. Ked., M. Ling
NIP 199003072025062004

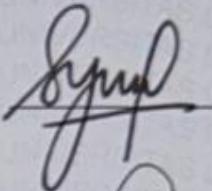



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 19760120 200312 2 001

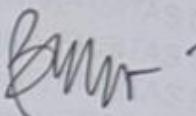
MENGESAHKAN

1. Tim Pengaji

Ketua : **Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed**


G.

Sekretaris : **dr. Giska Tri Putri, S. Ked., M. Ling**


B.M.P.

Pengaji

Bukan Pembimbing : **Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed**

2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 12 Januari 2026

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rijal Rahman Hakim
NPM : 22180111191
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata* Pada Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley*

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, Desember 2025

Mahasiswa,



Rijal Rahman Hakim

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Pringsewu pada tanggal 18 Mei 2003 sebagai anak kedua dari dua bersaudara, dari pasangan Bapak Suyono dan Ibu Haidaroh. Pendidikan Taman Kanak-kanak ditempuh di TK Nurul Iman dan diselesaikan pada tahun 2009. Pendidikan Sekolah Dasar diselesaikan di SD Negeri 2 Pujodadi pada tahun 2015. Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 1 Ambarawa dan lulus pada tahun 2018, serta menyelesaikan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 1 Ambarawa pada tahun 2021.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjalani pendidikan di perguruan tinggi, penulis aktif mengikuti kegiatan organisasi kemahasiswaan, di antaranya Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina serta Center for Indonesian Medical Students' Activities (CIMSA). Selain itu, penulis juga dipercaya menjadi asisten dosen mata kuliah Biokimia Biomolekuler.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

**Dengan penuh rasa syukur, penulis
mempersembahkan karya tulis ini
kepada kedua orang tua tercinta,
kakak, serta orang-orang terdekat
yang senantiasa menjadi alasan
penulis untuk terus bertahan dan
melangkah**

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “*Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Rhizophora apiculate Pada Tikus Putih Galur Sprague Dawley*” 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. Allah SWT, Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, segala puji bagi-Nya;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
6. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S. Ked., M. Biomed, selaku pembimbing I atas kesediaan dan kesabarannya dalam memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi, arahan yang sangat berdedikasi bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi dan perkuliahan. Terima kasih banyak dokter atas waktu dan pelajaran yang telah diberikan;

7. dr. Giska Tri Putri, S. Ked., M. Ling, selaku pembimbing II atas kesediaan dan kesabarannya dalam memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi, arahan yang sangat berdedikasi bagi penulis menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih banyak dokter atas waktu dan pelajaran yang telah diberikan;
8. Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed, selaku pembahas atas kesediaan dan kesabarannya dalam memberikan bimbingan, ilmu, koreksi, kritik, saran, nasehat, motivasi, dan bantuan untuk perbaikan skripsi penulis. Terima kasih banyak Prof atas waktu dan pelajaran yang telah diberikan;
9. Dr. dr. Susianti, S. Ked., M. Sc, selaku Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberi masukan kepada penulis selama masa perkuliahan;
10. Bu Nuriah, Pak Wahyu, Bu Romi, dan Mba Eka yang telah membimbing dan membantu proses penelitian skripsi ini;
11. Dinas Kehutanan Provinsi Lampung, UPTD KPH Gunung Balak, dan Kelompok Tani Bapak Samsudin atas bantuan dan dukungannya dalam pengambilan sampel bakau pada penelitian ini;
12. Kedua orang tuaku tercinta, Mama yang tidak pernah henti memberikan kasih sayang, nasihat, dukungan, kekuatan, dan doa serta pelita yang tak pernah padam dalam setiap langkah yang penulis tempuh, Papa yang segala nasihat dan kasih sayangnya menjadi penguatan dalam hidup penulis. Terima kasih atas segala kerja keras dan pengorbanan untuk anak-anak kalian sehingga penulis dimudahkan dan dilancarkan perjalanan studinya hingga selesai;
13. Seluruh keluarga besar yang selalu memberi dukungan dan doa kepada penulis;
14. Sahabat-sahabatku terkasih, Desrio Adi Pamungkas, Safa Anindya Putri, dan Fitra Melisa yang selalu ada untuk saling mendukung, menguatkan, membantu, mendoakan dan menemani penulis dari masa sekolah hingga sekarang;

15. Sahabat-sahabatku terganteng "Mboys" Fadhil, Arja, Alif, Bima, Haikal, Ryan yang telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis. Terima kasih atas segala kebersamaan, kenangan, motivasi, bantuan dan dukungan serta keluh kesah yang telah kita bagi selama 7 semester ini;
16. Sahabat-sahabatku tercantik "Sumpit" Nadyanka, Talida, Silman, Sandrina, Shakira, Namira, dan Alifa yang telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis. Terima kasih atas segala kebersamaan, kenangan, motivasi, bantuan dan dukungan telah kita bagi selama 7 semester ini;
17. Teman-teman Bimbanganku (dokjl fam) Tansa, Salva, Aisyah, Regina, Nahswa, Adrina, dan Alvin yang telah bekerja sama dan menemani, membantu, mendukung serta berbagi ilmu selama proses penelitian dan penulisan skripsi;
18. DPA 12 (12ADIX) Adin ferdi, Yunda Jania, Fadhil, Arini, Meta, Qinthara, Ruchpy, dan Jasmine yang sudah menjadi keluarga pertama penulis dan membantu penulis beradaptasi di FK Unila;
19. DPA 4 (4TRIUM) Yunda Alyssa, Reswa, Jericho, Reyhan, William, Dinda, Lala, Okta, Putria, Najla, Eka, Ara dan Azkia yang sudah menjadi keluarga yang selalu hangat untuk kembali;
20. Teman-teman KKN Mulyosari (Anak Pakde Topo), Aksal, Niken, Tami, Tiara, Vannes, dan Intan yang sudah menjadi keluarga penulis dan memberikan kenangan indah, pelajaran kehidupan, dukungan, semangat, serta doa untuk penulis;
21. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
22. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
23. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 12 Januari 2025
Penulis

Rijal Rahman Hakim

ABSTRACT

EVALUATION OF THE INCISED WOUND HEALING EFFECT OF AN EMULGEL CONTAINING ETHANOL EXTRACT OF *Rhizophora apiculata* STEM BARK IN MALE SPRAGUE DAWLEY RATS

By

RIJAL RAHMAN HAKIM

Background: Incised wounds are open wounds that are at risk of infection and delayed healing. The use of topical formulations derived from natural ingredients has emerged as an alternative therapy to support wound healing. The stem bark of the oil mangrove (*Rhizophora apiculata*) contains bioactive compounds that may accelerate wound healing, while emulgel was selected as a topical dosage form due to its good stability, ease of application, and ability to enhance the penetration of active compounds.

Methods: This study was a laboratory experimental study with a post-test only control group design. A total of 24 male white rats were divided into six groups: normal control, positive control, negative control, and three treatment groups receiving emulgel containing 96% ethanol extract of oil mangrove stem bark at concentrations of 1% (P1), 2.5% (P2), and 5% (P3). Incised wounds were created in a controlled manner and treated for 14 days. Observed parameters included wound healing phases, wound contraction and length reduction, wound healing duration, and macroscopic assessment using the Nagaoka scoring system.

Results: The treatment groups showed a faster incised wound healing process compared to the negative control group, as indicated by a more rapid transition of healing phases, greater wound contraction and shortening, and a shorter healing duration. The P3 group demonstrated the shortest mean healing time (8.50 days) compared to the negative control (11.50 days). Statistically significant differences were found in wound contraction and healing duration among groups ($p < 0.05$), while no significant differences were observed in Nagaoka scores ($p > 0.05$).

Conclusions: Emulgel containing 96% ethanol extract of oil mangrove (*Rhizophora apiculata*) stem bark is effective in accelerating incised wound healing in male white rats, with the 5% concentration (P3) providing the best results, without significant differences in Nagaoka scores among groups during the observation period.

Keywords: emulgel, incised wound, *Rhizophora apiculata*, wound contraction, wound healing.

ABSTRAK

UJI EFEK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* PADA TIKUS PUTIH JANTA GALUR *Sprague Dawley*

Oleh

RIJAL RAHMAN HAKIM

Latar Belakang: Luka sayat merupakan luka terbuka yang berisiko mengalami infeksi dan keterlambatan penyembuhan. Penggunaan sediaan topikal berbahan alam menjadi alternatif terapi untuk mendukung penyembuhan luka. Kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi mempercepat penyembuhan luka, sedangkan emulgel dipilih karena stabil, mudah diaplikasikan, dan mampu meningkatkan penetrasi zat aktif.

Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design*. Sebanyak 24 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi enam kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol positif, kontrol negatif, serta tiga kelompok perlakuan emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 1% (P1), 2,5% (P2), dan 5% (P3). Luka sayat dibuat secara terkontrol dan dilakukan perawatan selama 14 hari. Parameter yang diamati meliputi fase penyembuhan luka, penyusutan dan panjang luka, lama penyembuhan luka, serta penilaian makroskopis menggunakan skoring Nagaoka.

Hasil: Kelompok perlakuan menunjukkan proses penyembuhan luka sayat yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol negatif, ditandai dengan peralihan fase penyembuhan yang lebih cepat, penyusutan dan pemendekan luka yang lebih besar, serta lama penyembuhan luka yang lebih singkat. Kelompok P3 menunjukkan rerata waktu penyembuhan tercepat (8,50 hari) dibandingkan kontrol negatif (11,50 hari). Secara statistik terdapat perbedaan signifikan pada penyusutan luka dan lama penyembuhan luka antar kelompok ($p<0,05$), namun tidak terdapat perbedaan bermakna pada skor Nagaoka ($p>0,05$).

Kesimpulan: Emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) efektif mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan, dengan konsentrasi 5% (P3) sebagai yang memberikan hasil terbaik, tanpa perbedaan skor Nagaoka antar kelompok selama masa pengamatan.

Kata kunci: emulgel, luka sayat, *Rhizophora apiculata*, penyusutan luka, penyembuhan luka.

DAFTAR ISI

	Halaman
MENYETUJUI.....	i
MENGESAHKAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	i
RIWAYAT HIDUP	i
SANWACANA	i
ABSTRACT	i
ABSTRAK	ii
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	6
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat.....	7
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi	7
1.4.4 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Kulit	9
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Fungsi	10
2.1.3 Struktur Kulit.....	12
2.2 Luka	21
2.2.1 Definisi	21
2.2.2 Klasifikasi Luka.....	21
2.2.3 Proses Penyembuhan Luka.....	25
2.2.4 Proses Penyembuhan Luka	36
2.3 Diagnosis Luka Sayat	38

2.3.1 Definisi	38
2.3.2 Anamnesis	40
2.3.3 Pemeriksaan Fisik.....	41
2.3.4 Pemeriksaan Penunjang.....	42
2.3.5 Terapi Umum.....	43
2.3.6 Komplikasi Luka	45
2.4 <i>Rhizophora apiculata</i>	46
2.4.1 Taksonomi <i>Rhizophora apiculata</i>	46
2.4.2 Morfologi.....	47
2.4.3 Kandungan Bioaktif.....	48
2.5 Oxoferin.....	56
2.6 Ekstraksi Tanaman Obat.....	57
2.6.1 Formulasi Sediaan Emulgel.....	59
2.7 Gambaran Umum Hewan Coba.....	62
2.7.1 Taksonomi Hewan Coba	63
2.8 Penilaian Nagaoka	64
2.9 Kerangka Teori	66
2.10 Kerangka Konsep.....	68
2.11 Hipotesis	69
BAB III METODE PENELITIAN	71
3.1 Metode Penelitian	71
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	71
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	71
3.3.1 Populasi Penelitian	71
3.3.2 Sampel Penelitian	72
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian	74
3.4.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>)	74
3.4.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>)	74
3.5 Kriteria Sampel.....	74
3.5.1 Kriteria Inklusi.....	74
3.5.2 Kriteria Eksklusi	74
3.6 Definisi Operasional	74
3.7 Instrumen dan Bahan Penelitian	76
3.7.1 Instrumen Penelitian	76
3.7.2 Bahan Penelitian	77
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian.....	77
3.8.1 Penyediaan Ekstrak Kulit Batang Bakau (<i>Rhizophora apiculata</i>)	77
3.8.2 Langkah Kerja	78
3.8.3 Prosedur Pembuatan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang <i>Rhizophora apiculata</i>	79
3.8.4 Cara Menilai Penyembuhan Luka	83
3.8.5 Alur Penelitian.....	86
3.8.6 Pengolahan Data	87
3.8.7 Analisis Data.....	87
3.9 Etika Penelitian.....	88
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	89

4.1 Hasil Penelitian.....	89
4.1.1 Karakterisasi Bahan dan Hasil Penelitian.....	89
4.1.2 Hasil Skrining Fitokimia	99
4.1.3 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Fase Penyembuhan Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	100
4.1.4 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Penyusutan Panjang Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih	107
4.1.5 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Panjang Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	114
4.1.6 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	121
4.1.7 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Skoring Nagaoka pada Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	127
4.2 Pembahasan	129
4.2.1 Karakterisasi Bahan dan Hasil Penelitian.....	129
4.2.2 Skrining Fitokimia	132
4.2.3 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Fase Penyembuhan Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	136
4.2.4 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Penyusutan Panjang Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih	139
4.2.5 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Panjang Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	141
4.2.6 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	143
4.2.7 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) terhadap Skor Nagaoka pada Luka Sayat pada Punggung Tikus Putih.....	145
4.3 Keterbatasan Penelitian	147
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	149
5.1 Simpulan.....	149
5.2 Saran	150
DAFTAR PUSTAKA.....	152
LAMPIRAN.....	162

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Definisi Operasional	47
Tabel 2.2 Klasifikasi <i>Rattus norvergicus</i>	64
Tabel 2.3 Modifikasi Kriteria Penilaian Nagaoka.....	65
Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan.....	73
Tabel 3.2 Definisi Operasional	75
Tabel 3.3 Formulasi Emulgel.....	82
Tabel 3.4 Modifikasi Kriteria Penilaian Nagaoka.....	85
Tabel 4.1 Hasil Rendemen Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau (<i>Rhizophora apiculata</i>)	90
Tabel 4.2 Hasil Pengamatan Uji Organoleptis Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	92
Tabel 4.3 Hasil Pengamatan Uji Homogenitas Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>).....	92
Tabel 4.4 Hasil Pengamatan pH Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	94
Tabel 4.5 Hasil Pengamatan Daya Sebar Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	96
Tabel 4.6 Hasil Pengamatan Daya Lekat Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	97
Tabel 4.7 Hasil Pengamatan Viskositas Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	97
Tabel 4.8 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	99
Tabel 4.9 Data Observasi Fase Penyembuhan Luka per Tikus (Hari).....	104
Tabel 4.10 Hasil Uji Kruskal-Wallis Fase Penyembuhan Luka Sayat.....	105
Tabel 4.11 Uji Post-Hoc Dunn Fase Penyembuhan Luka Sayat Hari ke-11 ..	106
Tabel 4.12 Data Penyusutan Panjang Luka Sayat (%) pada Hari ke-3, ke-8, dan ke-11	110
Tabel 4.13 Uji Normalitas dan Homogenitas Data Penyusutan Panjang Luka Sayat.....	111
Tabel 4.14 Uji Kruskal-Wallis Data Penyusutan Panjang Luka Sayat	112
Tabel 4.15 Uji Post-Hoc Dunn Penyusutan Panjang Luka Sayat Hari ke-8 ..	113
Tabel 4.16 Uji Post-Hoc Dunn Penyusutan Panjang Luka Sayat Hari ke-11 ...	113
Tabel 4.17 Data Panjang Luka Sayat (%) pada Hari ke-3, ke-8, dan ke-11 ..	117
Tabel 4.18 Uji Normalitas dan Homogenitas Data Panjang Luka Sayat	118
Tabel 4.19 Uji Kruskal-Wallis Data Panjang Luka Sayat.....	118
Tabel 4.20 Uji Post-Hoc Dunn Panjang Luka Sayat Hari ke-3	119
Tabel 4.21 Uji Post-Hoc Dunn Panjang Luka Sayat Hari ke-8	119

Tabel 4.22 Uji <i>Post-Hoc Dunn</i> Panjang Luka Sayat Hari ke-11	120
Tabel 4.23 Data Waktu Penyembuhan Luka Sayat pada Hari Luka Sembuh.....	123
Tabel 4.24 Uji Normalitas dan Homogenitas Data Waktu Penyembuhan Luka Sayat.....	124
Tabel 4.25 <i>Uji Kruskal-Wallis</i> Data Waktu Penyembuhan Luka Sayat	125
Tabel 4.26 Uji <i>Post-Hoc Dunn</i> Waktu Penyembuhan Luka Sayat	126
Tabel 4.27 Data Rata-Rata Skoring Nagaoka Luka Sayat	127
Tabel 4.28 Uji Normalitas dan Homogenitas Data Skor Nagaoka	128
Tabel 4.29 <i>Uji Kruskal-Wallis</i> Data Skor Nagaoka	128

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Histologi Kulit (Abdo <i>et al.</i> , 2020)	9
Gambar 2.2 Lapisan Epidermis	13
Gambar 2.3 Lapisan Dermis (Orsmond <i>et al.</i> , 2021)	18
Gambar 2.4 Lapisan Hipodermis (Khiaoin <i>et al.</i> , 2018)	20
Gambar 2.5 Proses Penyembuhan Luka (Nguyen <i>et al.</i> , 2023)	26
Gambar 2.6 Fase Hemostasis dan Inflamasi	29
Gambar 2.7 Fase Proliferasi dan Reepitelisasi Hari ke-4 hingga ke-14 (Ghanbari <i>et al.</i> , 2024)	33
Gambar 2.8 Fase Remodeling	35
Gambar 2.9 <i>Rhizophora apiculata</i>	47
Gambar 2.10 Kulit Batang <i>Rhizophora apiculata</i>	49
Gambar 2.11 Struktur Kimia Flavonoid	50
Gambar 2.12 Struktur Kimia Tanin	52
Gambar 2.13 Struktur Kimia Saponin	52
Gambar 2.14 Struktur Kimia Alkaloid	54
Gambar 2.15 Struktur Kimia Terpenoid	55
Gambar 2.16 Hewan Coba	62
Gambar 2.17 Kerangka Teori	67
Gambar 2.18 Kerangka Konsep	68
Gambar 3.1 Alur Penelitian	86
Gambar 4.1 Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>), (a) F0=basis emulgel, (b) F1=1%, (c) F2=2,5%, (d) F3=5%	91
Gambar 4.2 Hasil Uji Homogenitas Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>), (a) F0=basis, (b) F1=1%, (c) F2=2,5%, (d) F3=5%	93
Gambar 4.3 Hasil Uji pH Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>), (a) F0=basis emulgel, (b) F1=01%, (c) F2=3,5%, (d) F3=5%	95
Gambar 4.4 Hasil Uji Daya Sebar Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>), (a) F0=basis emulgel, (b) F1=1%, (c) F2=2,5%, (d) F3=5%	96
Gambar 4.5 Hasil Uji Viskositas Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>), (a) F0=basis emulgel, (b) F1=1%, (c) F2=2,5%, (d) F3=5%	98
Gambar 4.6 Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>), (a) Uji Alkaloid, (b) Uji Flavonoid, (c) Uji	

Saponin, (d) Uji Tanin, (e) Uji Fenol, (f) Uji Steroid dan Terpenoid.....	100
Gambar 4.7 Gambaran makroskopis fase penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan setelah pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>). Keterangan: (a) fase inflamasi, (b) fase proliferasi, dan (c) fase remodeling.	101
Gambar 4.8 Grafik Perbandingan Fase Penyembuhan Luka Sayat pada Berbagai Kelompok Perlakuan	103
Gambar 4.9 Gambaran makroskopis penyusutan luka sayat pada tikus putih jantan setelah pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) pada hari ke-3, ke-8, dan ke-11 pasca pembuatan luka. Keterangan: (a) hari ke-3, (b) hari ke-8, dan (c) hari ke-11.....	108
Gambar 4.10 Grafik Penyusutan Luka Sayat.....	109
Gambar 4.11 Gambaran makroskopis panjang luka sayat luka sayat pada tikus putih jantan setelah pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) pada hari ke-3, ke-8, dan ke-11 pasca pembuatan luka. Keterangan: (a) hari ke-3, (b) hari ke-8, dan (c) hari ke-11.....	115
Gambar 4.12 Grafik Panjang Luka Sayat	116
Gambar 4.13 Gambaran makroskopis luka sembuh pada tikus putih jantan setelah pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>).	122
Gambar 4.14 Diagram Waktu Penyembuhan Luka Sayat	124
Gambar 4.15 Reaksi pada Uji Mayer Alkaloid (Simaremare, 2014).....	133
Gambar 4.16 Reaksi pada Uji Flavonoid (Adjeng <i>et al.</i> , 2019).....	134
Gambar 4.17 Reaksi pada Uji Saponin (Zaini & Shofia, 2020).....	134
Gambar 4.18 Reaksi pada Uji Tanin (Zaini & Shofia, 2020)	135
Gambar 4.19 Reaksi pada Uji Terpenoid (Zaini & Shofia, 2020)	136

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Pernyataan <i>Ethical Clearance</i> Penelitian	163
Lampiran 2. Surat Hasil Determinasi Tanaman	164
Lampiran 3. Surat Hasil Skrining Fitokimia Kulit Batang Bakau Minyak <i>(Rhizophora apiculata)</i>	167
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian	168
Lampiran 5. Analisis Data SPSS.....	178

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan salah satu bentuk cedera jaringan yang paling sering terjadi dalam kehidupan sehari-hari, baik akibat kecelakaan, tindakan medis, maupun aktivitas kerja (Islami *et al.*, 2024). Luka merupakan sebuah cedera yang disebabkan oleh suatu keadaan dimana kontinuitas jaringan terputus dalam bentuk dan kedalaman yang bervariasi sesuai dengan benda yang mengenainya (Acnes *et al.*, 2024). Meskipun tampak sederhana, luka dapat menjadi pintu masuk bagi infeksi, memperburuk kondisi lokal, hingga menyebabkan komplikasi sistemik apabila tidak ditangani dengan benar. Luka sayat, khususnya, menjadi jenis luka terbuka yang cukup sering dijumpai karena melibatkan benda tajam dan memiliki risiko perdarahan serta infeksi yang tinggi (Naziyah *et al.*, 2022).

Luka sayat (*vulnus scissum*) merupakan salah satu bentuk luka terbuka yang terjadi akibat benda tajam seperti pisau, silet, atau logam tipis (Nuridah *et al.*, 2023). Secara klinis, luka ini ditandai oleh tepi yang rata dan dalam, sering kali disertai perdarahan yang cukup signifikan tergantung pada lokasi dan kedalaman luka. Meskipun terlihat sederhana, luka sayat berpotensi menyebabkan infeksi, gangguan regenerasi jaringan, dan keterlambatan penyembuhan apabila tidak ditangani dengan tepat (Sukmawati & Mare, 2023). Proses penyembuhannya sangat dipengaruhi oleh kondisi jaringan sekitar, tingkat kontaminasi luka, serta respons imun tubuh terhadap trauma (Sorg *et al.*, 2017). Penanganan luka sayat membutuhkan pendekatan yang tepat agar fase penyembuhan berjalan optimal, termasuk dengan penggunaan sediaan topikal yang dapat mempercepat proses regenerasi jaringan (Olutoye *et al.*, 2024).

Untuk memahami lebih lanjut upaya penanganan luka yang efektif, penting terlebih dahulu memahami tahapan biologis dalam proses penyembuhan luka.

Proses penyembuhan luka merupakan mekanisme biologis kompleks yang berlangsung secara bertahap dalam empat fase utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodelling (Sorg *et al.*, 2017). Pada fase hemostasis, tubuh menghentikan perdarahan melalui pembekuan darah. Selanjutnya, fase inflamasi ditandai oleh aktivasi sistem imun yang berfungsi membersihkan area luka dari patogen dan jaringan rusak. Fase proliferasi melibatkan pembentukan jaringan granulasia, angiogenesis, serta reepitelisasi untuk menutup luka. Terakhir, pada fase remodelling, jaringan yang baru terbentuk akan diperkuat dan dimatangkan untuk mengembalikan integritas fungsional dan struktural kulit (Mamun *et al.*, 2024). Keberhasilan penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh kondisi lokal luka, status nutrisi, serta adanya infeksi atau penyakit penyerta (Olutoye *et al.*, 2024). Oleh karena itu, diperlukan strategi penanganan luka yang tidak hanya mendukung setiap fase penyembuhan, tetapi juga mampu mencegah komplikasi dan mempercepat proses regenerasi jaringan.

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018), prevalensi luka atau cedera secara nasional mencapai 9,2%, mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2013 yang sebesar 8,2%. Prevalensi tertinggi tercatat di Provinsi Sulawesi Tenggara sebesar 13,8%, sedangkan yang terendah ditemukan di Provinsi Gorontalo sebesar 6,9%. Di Provinsi Lampung, prevalensi cedera yang menyebabkan terganggunya aktivitas sehari-hari mencapai 8,8%, dan di Kota Bandar Lampung sebesar 4,5%. Lebih lanjut, kelompok usia 15–24 tahun memiliki prevalensi tertinggi (23,33%) terhadap jenis luka berupa luka iris, robek, atau tusuk. Temuan ini menunjukkan bahwa luka sayat yang termasuk dalam kategori tersebut masih menjadi permasalahan kesehatan yang cukup sering dijumpai di Indonesia, sehingga diperlukan penanganan yang cepat, efektif, dan tepat guna untuk mendukung proses penyembuhan dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

Penanganan luka bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan, mencegah infeksi, serta mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (Olutoye *et al.*, 2024). Secara umum, penatalaksanaan luka dapat dilakukan melalui pendekatan farmakologis dan non-farmakologis, tergantung pada jenis dan tingkat keparahan luka. Pada luka sayat, pendekatan topikal sering menjadi pilihan utama karena dapat diaplikasikan langsung ke area luka dan bekerja secara lokal (Gillespie *et al.*, 2020). Terapi topikal konvensional umumnya menggunakan antiseptik, antibiotik lokal, atau salep penyembuh luka berbasis sintetis. Namun, penggunaan jangka panjang bahan kimia tersebut dapat menimbulkan efek samping, seperti resistensi bakteri, iritasi kulit, atau reaksi alergi (Ohnstedt *et al.*, 2019). Seiring meningkatnya kesadaran terhadap efek samping bahan sintetis dan berkembangnya riset bahan alam, kini banyak dikembangkan formulasi berbasis herbal yang bersifat biokompatibel, memiliki efek antiinflamasi, antimikroba, serta mendukung proses regenerasi jaringan (Abdullah, 2020)

Salah satu obat topikal sintetis yang telah banyak digunakan dalam penanganan luka sayat adalah Oxoferin, yaitu larutan yang mengandung senyawa aktif berbasis chlorite yang distabilkan (Shahbaz, 2017). Oxoferin memiliki sifat antimikroba dan antiinflamasi, serta mampu meningkatkan oksigenasi jaringan yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka (Bigliardi *et al.*, 2017). Mekanisme kerjanya melibatkan peningkatan suplai oksigen ke area luka dan modulasi respon imun lokal, sehingga efektif dalam mempercepat regenerasi jaringan dan mencegah infeksi (Ali *et al.*, 2025). Karena efektivitasnya telah terbukti secara klinis, Oxoferin sering digunakan sebagai kontrol positif dalam berbagai penelitian eksperimental, terutama yang mengevaluasi potensi sediaan herbal sebagai alternatif terapi topikal luka (Ali Akbar *et al.*, 2023).

Salah satu tanaman herbal yang memiliki potensi besar dalam penyembuhan luka adalah Rhizophora apiculata, sejenis bakau yang banyak ditemukan di ekosistem mangrove pesisir Indonesia. Bagian kulit batang tanaman ini diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid, alkaloid, dan senyawa fenolik yang memiliki sifat

antiinflamasi, antimikroba, serta antioksidan (Fitri *et al.*, 2025). Senyawa-senyawa tersebut berperan penting dalam mendukung proses penyembuhan luka, mulai dari menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen, menurunkan reaksi peradangan, hingga merangsang regenerasi jaringan (Mustofa & Tarigan, 2023). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* mampu mempercepat penyembuhan luka secara signifikan dibandingkan kontrol negatif. Oleh karena itu, formulasi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam bentuk sediaan topikal seperti emulgel dianggap sebagai pendekatan yang menjanjikan, karena dapat meningkatkan stabilitas senyawa aktif dan mempermudah penetrasi ke jaringan luka.

Dalam pengembangan sediaan topikal berbasis bahan alam, pemilihan bentuk sediaan yang tepat menjadi salah satu faktor penentu keberhasilan terapi. Salah satu bentuk sediaan yang saat ini banyak dikembangkan adalah emulgel, yaitu kombinasi antara emulsi dan gel yang menghasilkan sistem penghantaran obat yang stabil, mudah diaplikasikan, dan memiliki kenyamanan penggunaan yang tinggi (Talens *et al.*, 2024). Emulgel mampu mengatasi kelemahan sediaan gel konvensional yang kurang efektif untuk menghantarkan senyawa bersifat lipofilik (Sreevidya VS, 2019). Keunggulan lain dari emulgel adalah kemampuannya meningkatkan penetrasi zat aktif ke dalam kulit, memperpanjang waktu pelepasan senyawa, serta memberikan efek pendinginan yang bermanfaat dalam meredakan peradangan (Bakri *et al.*, 2023). Oleh karena itu, formulasi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam bentuk emulgel dianggap tepat dan potensial sebagai terapi topikal untuk luka sayat, karena dapat mengoptimalkan efek farmakologis senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya.

Secara keseluruhan, kandungan bioaktif dari ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* menawarkan peluang besar sebagai sumber alternatif dalam pengobatan luka, terutama karena efek antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidannya (Fitri *et al.*, 2025). Pengembangan sediaan topikal berbasis herbal, seperti emulgel, menjadi salah satu pendekatan inovatif yang dinilai

mampu meningkatkan efektivitas penghantaran senyawa aktif ke jaringan luka (Sreevidya VS, 2019). Beberapa studi menunjukkan bahwa emulgel memiliki keunggulan dalam meningkatkan penetrasi dan stabilitas senyawa dibandingkan bentuk sediaan topikal lainnya (Zainal *et al.*, 2022). Namun, hingga saat ini, masih terbatas penelitian yang secara spesifik mengkaji efektivitas emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap penyembuhan luka sayat secara *in vivo*. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengevaluasi efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap waktu penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*.

1.2 Rumusan Masalah

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

- a. Bagaimana profil kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol 96% kulit batang *Rhizophora apiculata* berdasarkan hasil uji skrining fitokimia?
- b. Bagaimana pengaruh pemberian formulasi emulgel ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* terhadap fase penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*?
- c. Bagaimana pengaruh pemberian formulasi emulgel ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* terhadap penyusutan panjang luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*?
- d. Bagaimana pengaruh pemberian formulasi emulgel ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* terhadap perubahan panjang luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*?
- e. Bagaimana pengaruh pemberian formulasi emulgel ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*?
- f. Bagaimana skor penilaian penyembuhan luka secara makroskopis dengan menggunakan kriteria modifikasi Nagaoka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk:

- a. Mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol 96% kulit batang *Rhizophora apiculata* melalui uji skrining fitokimia.
- b. Mengetahui pengaruh pemberian formulasi emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap fase penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.
- c. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap penyusutan panjang luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.
- d. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap panjang penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.
- e. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap lama penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.
- f. Mengetahui skor penilaian penyembuhan luka sayat secara makroskopis dengan menggunakan kriteria modifikasi Nagaoka pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini memberikan kesempatan bagi peneliti untuk mengembangkan kompetensi dalam riset multidisiplin, mulai dari ekstraksi bahan alam, formulasi sediaan farmasi, uji *in vivo*, hingga analisis data dan penulisan publikasi ilmiah. Penelitian ini juga meningkatkan pemahaman peneliti tentang potensi sumber daya alam lokal (mangrove) sebagai sumber obat-obatan yang berkelanjutan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipublikasikan di jurnal ilmiah terakreditasi, serta menjadi dasar untuk pengembangan karir peneliti di

bidang etnofarmakologi dan teknologi farmasi. Selain itu, penelitian ini dapat memperluas jejaring kolaborasi peneliti dengan pihak-pihak terkait, baik di dalam maupun di luar Universitas.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini berpotensi meningkatkan akses masyarakat Lampung terhadap pengobatan luka yang terjangkau dan berkelanjutan. Luka sayat merupakan masalah kesehatan umum, dan *Rhizophora apiculata* sebagai tanaman mangrove yang mudah ditemukan di pesisir Lampung menawarkan alternatif bahan baku obat yang ekonomis. Pengembangan emulgel ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* diharapkan dapat memberikan solusi bagi masyarakat di daerah dengan keterbatasan akses ke fasilitas kesehatan modern, serta mempromosikan pemanfaatan sumber daya alam lokal. Selain itu, penelitian ini juga dapat meningkatkan kesadaran masyarakat tentang pentingnya konservasi ekosistem mangrove, yang memiliki nilai ekonomi dan ekologis yang tinggi bagi masyarakat pesisir Lampung.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini selaras dengan visi Universitas Lampung (Unila) untuk menjadi “Perguruan Tinggi 10 Terbaik di Indonesia”, khususnya dalam bidang riset dan inovasi berbasis sumber daya lokal. Penelitian ini mendukung misi Unila dalam menghasilkan penelitian yang relevan dengan kebutuhan masyarakat dan berkontribusi pada pembangunan daerah Lampung. Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai materi pembelajaran dalam kurikulum program studi terkait (Farmasi, Kedokteran, Biologi), serta meningkatkan reputasi Unila dalam bidang penelitian berbasis bahan alam. Selain itu, penelitian ini membuka peluang kolaborasi dengan industri farmasi, pemerintah daerah, dan masyarakat lokal dalam pengembangan dan komersialisasi produk herbal berbasis *Rhizophora apiculata*. Terlebih, hasil penelitian ini dapat dipublikasikan pada [Digilib Unila] untuk meningkatkan visibilitas universitas.

1.4.4 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini berkontribusi pada pengembangan ilmu farmasi dan kedokteran, khususnya dalam eksplorasi potensi bahan alam lokal sebagai agen terapeutik. Melalui uji efek penyembuhan luka sayat emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*, penelitian ini memperkaya bukti ilmiah tentang aktivitas senyawa bioaktif mangrove dalam regenerasi jaringan. Penelitian ini juga melengkapi studi etnofarmakologi, khususnya mengenai pemanfaatan *Rhizophora apiculata* oleh masyarakat Lampung, serta mendorong inovasi formulasi sediaan topikal berbasis bahan alam. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi penelitian lanjutan mengenai mekanisme aksi, toksisitas, dan optimalisasi formulasi *Rhizophora apiculata* untuk aplikasi klinis.

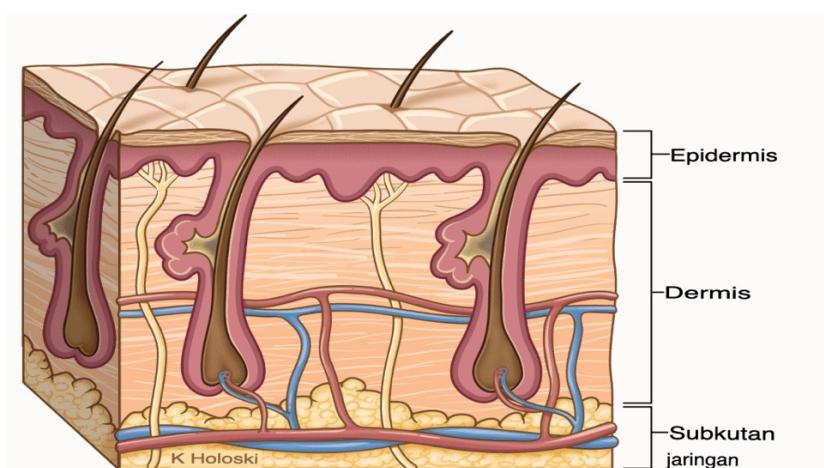
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

2.1.1 Definisi

Kulit merupakan organ terbesar tubuh manusia yang menutupi seluruh permukaan tubuh dan berperan sebagai pelindung utama terhadap lingkungan eksternal. Luasnya berkisar antara 1,5–2 meter persegi dengan berat 4–10 kg, tergantung kandungan lemak. Secara struktural, kulit tersusun atas tiga lapisan utama: epidermis, dermis, dan hipodermis (subkutis). Epidermis, yang berasal dari ektoderm, terdiri atas epitel berlapis gepeng dan lapisan tanduk yang berfungsi sebagai penghalang terhadap mikroorganisme, bahan kimia, dan radiasi ultraviolet. Dermis berasal dari mesoderm dan merupakan jaringan ikat padat yang mengandung pembuluh darah, serat kolagen dan elastin, kelenjar keringat dan minyak, folikel rambut, serta reseptor sensorik. Lapisan terdalam, hipodermis, tersusun atas jaringan ikat longgar dan sel lemak yang berfungsi sebagai bantalan serta penyimpan energi (Widowati & Rinata, 2020).



Gambar 2.1 Histologi Kulit (Abdo *et al.*, 2020).

Gambar 2.1 menunjukkan susunan lapisan kulit secara histologis, yang terdiri dari epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis tampak sebagai lapisan paling atas, terdiri dari beberapa lapisan sel, termasuk stratum basale hingga stratum korneum, yang berfungsi sebagai pelindung fisik. Di bawahnya terdapat dermis, yang mengandung jaringan ikat, pembuluh darah, dan struktur penunjang lain seperti kelenjar dan folikel rambut. Sementara itu, hipodermis sebagai lapisan terdalam mengandung jaringan lemak yang berfungsi sebagai bantalan dan cadangan energi. Struktur ini mencerminkan kompleksitas kulit dalam menjalankan fungsinya (Abdo *et al.*, 2020).

Sebagai organ yang kompleks, kulit memiliki berbagai fungsi vital. Fungsi utamanya adalah proteksi terhadap gangguan mekanik, radiasi UV, dan bahan kimia. Selain itu, kulit berperan dalam regulasi suhu tubuh melalui pengeluaran keringat dan pengaturan aliran darah superfisial. Kulit juga berfungsi sebagai reseptor sensorik untuk merasakan tekanan, suhu, nyeri, dan getaran. Fungsi ekskresi dilakukan melalui kelenjar keringat yang mengeluarkan zat seperti NaCl, urea, dan amonia. Fungsi lainnya meliputi penyerapan zat larut lemak, penyimpanan cadangan energi dalam bentuk lemak, serta sintesis vitamin D melalui paparan sinar matahari (Haerani *et al.*, 2018).

2.1.2 Fungsi

Kulit adalah organ terbesar tubuh manusia yang memiliki berbagai fungsi penting. Fungsi utamanya adalah melindungi tubuh dari ancaman eksternal seperti bakteri, virus, sinar ultraviolet (UV), dan zat kimia berbahaya melalui mekanisme biologis seperti keratinisasi dan produksi melanin. Selain itu, kulit membantu mengatur suhu tubuh melalui keringat dan perubahan aliran darah di pembuluh kulit. Sebagai indra peraba, kulit mengandung reseptor sensorik yang memungkinkan manusia merasakan sentuhan, tekanan, suhu, dan nyeri. Kulit juga berperan dalam ekskresi zat sisa metabolisme melalui keringat, menyimpan lemak sebagai cadangan

energi, dan memproduksi vitamin D saat terpapar sinar matahari untuk mendukung kesehatan tulang dan sistem imun (Lotfollahi, 2024). Berikut adalah beberapa fungsi dari kulit:

a. Pelindung

Kulit adalah organ terbesar tubuh yang berfungsi sebagai pelindung utama terhadap ancaman eksternal, seperti mikroorganisme, zat asing, dan cedera mekanis. Lapisan terluarnya, epidermis, memiliki stratum corneum yang kaya keratin dan lipid, melindungi dari abrasi serta mencegah kehilangan cairan. Sistem imun bawaan kulit melibatkan sel Langerhans, neutrofil, dan makrofag dalam melawan infeksi, sementara melanosit menghasilkan melanin untuk melindungi dari radiasi UV dan mencegah kerusakan DNA. Lapisan subkutan yang kaya lemak berperan sebagai bantalan pelindung dan membantu menjaga suhu tubuh tetap stabil (Orsmond *et al.*, 2021).

b. Persepsi

Untuk melindungi tubuh dari lingkungan eksternal yang berbahaya, kulit telah mengembangkan sistem sensorik yang efektif untuk merespons berbagai rangsangan, seperti menggigil dalam lingkungan yang dingin. Ketiga lapisan kulit, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis, mengandung struktur saraf sensorik khusus, seperti korpuskulus Meissner, korpuskulus Vater-Pacini, dan serabut saraf tak bermielin. Korpuskulus Meissner bertanggung jawab terhadap persepsi sentuhan ringan dan paling banyak terkonsentrasi di ujung jari. Sementara itu, korpuskulus Vater-Pacini terletak lebih dalam di lapisan dermis dan merupakan ujung saraf berukuran besar yang berfungsi mendeteksi tekanan (Karim *et al.*, 2021).

c. Regulasi

Kulit memiliki kemampuan untuk mempertahankan suhu optimalnya sebesar 37°C melalui proses vasodilatasi atau vasokonstriksi. Ketika suhu kulit turun di bawah 37°C, arteriol di lapisan dermis mengalami konstriksi untuk mempertahankan panas, produksi keringat berhenti, dan rambut kulit berdiri untuk meningkatkan isolasi panas.

Sebaliknya, ketika suhu kulit meningkat di atas 37°C, kelenjar keringat, yang merupakan struktur aksesoris kulit, menghasilkan keringat untuk mendinginkan kulit melalui proses evaporasi. Selain itu, arteriol di dermis mengalami vasodilatasi guna melepaskan panas berlebih yang dibawa oleh aliran darah, sehingga membantu menurunkan suhu tubuh (Lotfollahi, 2024).

d. Peran Imunologis

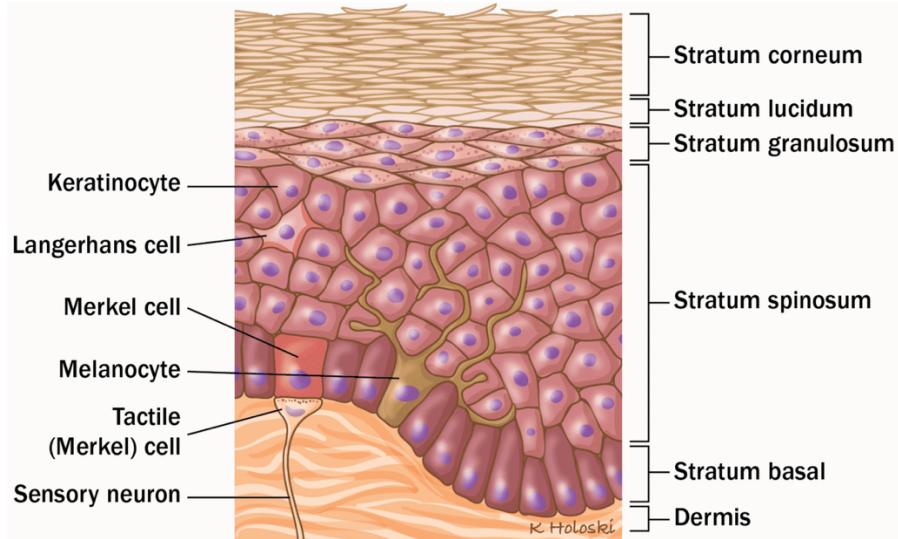
Kulit manusia memiliki berbagai respons imun yang termasuk dalam sistem imun bawaan dan adaptif. Interaksi antara sel-sel di kulit, seperti sel Langerhans, dengan sel-sel imun mengatur respons imun lokal dan memastikan pertahanan tubuh yang efektif untuk mencegah masuknya mikroorganisme melalui kulit serta menghindari kemungkinan infeksi (Chambers & Vukmanovic-Stejic, 2020).

e. Endokrin

Kulit berperan dalam produksi berbagai hormon, seperti steroid dan vitamin D. Vitamin D disintesis di lapisan epidermis setelah terpapar radiasi UV. Vitamin D sangat penting untuk penyerapan kalsium dan fosfor, yang merupakan komponen utama dalam pembentukan dan pemeliharaan tulang (Abdo *et al.*, 2020).

2.1.3 Struktur Kulit

Kulit merupakan penghalang fisik pertama yang melindungi kita dari lingkungan eksternal. Kulit terdiri dari tiga lapisan: lapisan terluar yang disebut epidermis, lapisan di bawahnya yang disebut dermis, dan struktur di bawah dermis yang dikenal sebagai jaringan subkutan. Anatomi, struktur, dan komposisi masing-masing lapisan ini bervariasi tergantung pada fungsi dan peran dari setiap lapisan (Khiaoin *et al.*, 2018).



Gambar 2.2 Lapisan Epidermis (Agarwal & Krishnamurthy, 2022).

Gambar 2.2 menunjukkan struktur histologis kulit yang terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (juga dikenal sebagai jaringan subkutan). Lapisan epidermis merupakan lapisan terluar yang berfungsi sebagai pelindung utama terhadap lingkungan luar, dan tersusun atas beberapa lapisan sel, seperti stratum basale, spinosum, granulosum, lucidum (khusus di telapak tangan dan kaki), serta stratum korneum yang paling luar. Di bawahnya terdapat dermis, lapisan yang lebih tebal dan terdiri dari jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah, folikel rambut, kelenjar, serta ujung saraf. Lapisan terdalam adalah hipodermis, yang mengandung jaringan lemak dan berperan sebagai bantalan serta isolator termal. Gambar ini memberikan gambaran visual yang jelas mengenai lapisan-lapisan kulit yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka, terutama karena masing-masing lapisan memiliki struktur dan fungsi yang khas (Agarwal & Krishnamurthy, 2022).

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang tipis, tersusun atas epitel skuamosa berlapis, dan berfungsi melindungi tubuh dari berbagai rangsangan eksternal. Ketebalannya bervariasi antara 0,5–1,5 mm, tergantung lokasi tertipis di kelopak mata dan tertebal di telapak tangan serta kaki. Epidermis bersifat avaskular (tidak

mengandung pembuluh darah) dan tersusun atas sel-sel yang mengalami keratinisasi (Gambar 1). Pada "kulit tipis" yang menutupi sebagian besar permukaan tubuh, epidermis terdiri atas empat lapisan: stratum basale (germinativum), stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum (Gambar 2). Sementara pada "kulit tebal" seperti di telapak tangan dan kaki, terdapat tambahan lapisan stratum lusidum, sehingga total menjadi lima lapisan (Gambar 2). Penamaan setiap lapisan mencerminkan struktur dan fungsinya, yang akan dijelaskan lebih lanjut. Sel utama penyusun epidermis adalah keratinosit dan melanosit, dengan jumlah lebih sedikit dari sel Langerhans dan sel Merkel (Orsmond *et al.*, 2021).

a. Stratum Korneum

Stratum korneum, lapisan ini merupakan bagian teratas dan paling tebal dari epidermis, terdiri dari 25–30 lapisan sel. Lihat Gambar 2. Sel utama dalam lapisan ini adalah keratinosit berukuran besar dan pipih tanpa inti. Keratin dan protein struktural lainnya dalam sel-sel ini tersusun rapat, membentuk lapisan yang kaku dan tidak dapat ditembus. pH pada lapisan ini berkisar antara 4 hingga 6,5, sehingga perubahan pH dapat menyebabkan masalah kulit, seperti infeksi bakteri atau jamur. Lapisan ini terus mengalami pembaruan, di mana seluruh lapisan digantikan oleh keratinosit baru dalam waktu sekitar empat minggu. Namun, pada kulit yang menua, kecepatan pergantian keratinosit menurun, dan waktu migrasi dari lapisan basal ke epidermis dapat meningkat hingga 50%. Selain itu, lapisan ini menebal seiring bertambahnya usia, yang diyakini sebagai mekanisme perlindungan tubuh terhadap paparan radiasi UV dalam jangka panjang (Lee *et al.*, 2021).

b. Stratum Lusidum

Stratum lusidum adalah lapisan tipis dalam epidermis yang terdiri dari 2–3 lapisan sel, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2. Lapisan ini disebut sebagai lapisan "jernih" karena sifat transparannya, yang disebabkan oleh keberadaan keratinosit yang

telah mengalami diferensiasi lebih lanjut. Stratum lusidum hanya ditemukan pada area kulit tebal, seperti telapak tangan, telapak kaki, dan sidik jari, di mana kulit membutuhkan perlindungan ekstra terhadap gesekan dan tekanan (Abdo *et al.*, 2020).

Keratinosit dalam lapisan ini tidak memiliki inti sel dan telah mengalami transformasi lebih lanjut dari lapisan di bawahnya. Sel-sel ini mengandung eleidin, suatu zat protein jernih yang merupakan tahap peralihan sebelum menjadi keratin yang lebih keras di stratum korneum. Eleidin membantu memberikan ketahanan tambahan terhadap tekanan mekanis dan membantu menjaga hidrasi kulit dengan mengurangi kehilangan air melalui epidermis.

c. Stratum Granulosum

Sesuai dengan namanya, lapisan ini terdiri dari 3–5 lapisan sel granular yang mengalami diferensiasi dari lapisan spinosum. Sel-sel granular ini mengandung dua jenis granula, yaitu keratohialin dan lamelar. Granula keratohialin mengandung prekursor keratin yang akhirnya beragregasi, berikatan silang, dan membentuk bundel protein. Sementara itu, granula lamelar mengandung glikolipid yang berfungsi sebagai perekat untuk menjaga sel-sel tetap terikat serta memberikan sifat hidrofobik pada lapisan ini (Lotfollahi, 2024).

Sel-sel dalam lapisan ini berbentuk pipih seperti berlian dan tersusun sejajar dengan membran basal, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2 (Lotfollahi, 2024). Sel-sel ini terus mengalami diferensiasi dan mengekspresikan molekul-molekul yang membantu pematangannya menjadi sel epidermis yang matang di lapisan stratum korneum

d. Stratum Spinosum

Sesuai dengan namanya, lapisan ini terdiri dari 3–5 lapisan sel granular yang mengalami diferensiasi dari lapisan spinosum. Sel-sel granular ini mengandung dua jenis granula, yaitu keratohialin dan lamelar. Granula keratohialin mengandung prekursor keratin yang akhirnya beragregasi, berikatan silang, dan membentuk bundel protein. Sementara itu, granula lamelar mengandung glikolipid yang berfungsi sebagai perekat untuk menjaga sel-sel tetap terikat serta memberikan sifat hidrofobik pada lapisan ini (Lotfollahi, 2024).

Sel-sel dalam lapisan ini berbentuk pipih seperti berlian dan tersusun sejajar dengan membran basal, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2 (Lotfollahi, 2024). Sel-sel ini terus mengalami diferensiasi dan mengekspresikan molekul-molekul yang membantu pematangannya menjadi sel epidermis yang matang di lapisan stratum korneum.

e. Stratum Basale/Stratum Germinativum

Lapisan ini merupakan lapisan terdalam dari epidermis dan terdiri dari satu lapisan sel keratinosit yang belum berdiferensiasi, juga dikenal sebagai sel basal, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2. Sel basal berbentuk kuboidal dan berfungsi sebagai sel punca yang menjadi prekursor bagi keratinosit (Lee *et al.*, 2021)

Sel-sel dalam lapisan ini aktif secara mitosis, yang berarti mereka terus mengalami pembelahan untuk menghasilkan keratinosit baru guna memperbarui epidermis. Selain itu, terdapat melanosit yang tersebar di lapisan ini, bertanggung jawab atas warna kulit dan berperan dalam perlindungan terhadap radiasi UV (Karim *et al.*, 2021)

Stratum basale dipisahkan dari dermis oleh struktur yang disebut membran basal (lamina basal) dan melekat pada membran ini melalui hemidesmosom, yang menjaga keterikatan sel basal dengan jaringan di bawahnya (Chambers & Vukmanovic-Stejic, 2020).

Membran basal memisahkan dermis dari epidermis dan terletak di bawah epidermis. Kehadiran molekul matriks ekstraseluler di kedua sisi membran basal menciptakan lingkungan yang “lengket,” memungkinkan adanya hubungan erat antara epidermis dan dermis (Orsmond *et al.*, 2021).

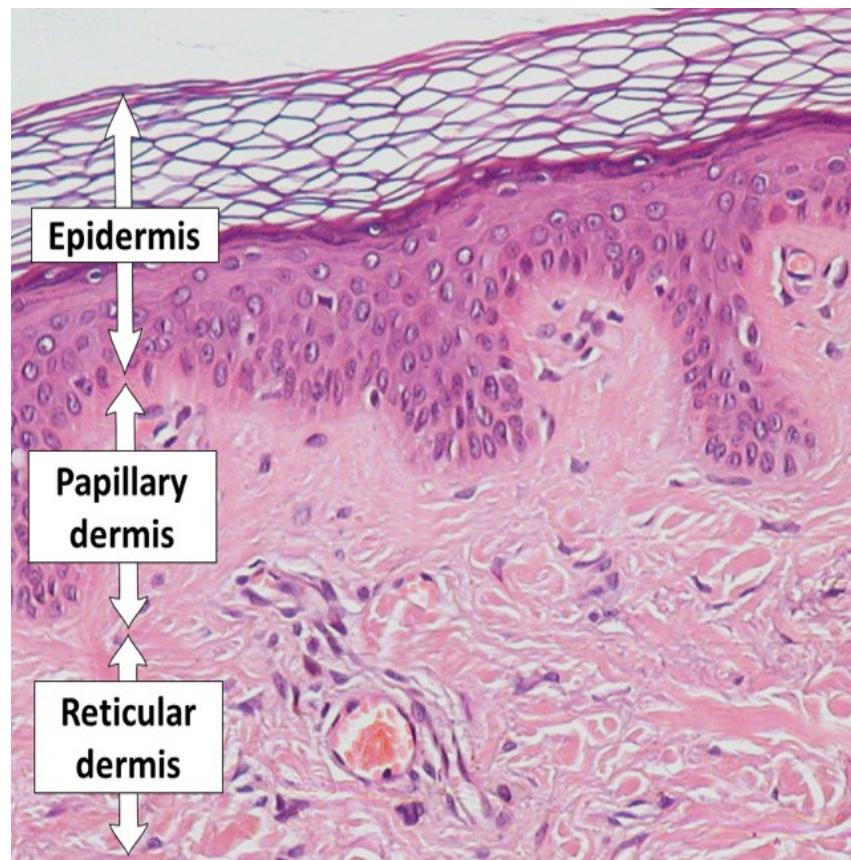
Seiring bertambahnya usia, membran basal mengalami atrofi, menyebabkan perataan pada persambungan dermo-epidermal. Hal ini mengurangi adhesi antara epidermis dan dermis karena perubahan komposisi protein pada lapisan tersebut, yang mengakibatkan berkurangnya daya rekat antara kedua lapisan kulit (Chambers & Vukmanovic-Stejic, 2020).

Membran basal memisahkan dermis dari epidermis dan terletak di bawah epidermis. Kehadiran molekul matriks ekstraseluler di kedua sisi membran basal menciptakan lingkungan yang “lengket,” memungkinkan adanya hubungan erat antara epidermis dan dermis (Orsmond *et al.*, 2021).

Seiring bertambahnya usia, membran basal mengalami atrofi, menyebabkan perataan pada persambungan dermo-epidermal. Hal ini mengurangi adhesi antara epidermis dan dermis karena perubahan komposisi protein pada lapisan tersebut, yang mengakibatkan berkurangnya daya rekat antara kedua lapisan kulit (Chambers & Vukmanovic-Stejic, 2020).

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan tengah kulit yang lebih tebal dibandingkan epidermis di atasnya dan hipodermis di bawahnya. Lapisan ini mengandung pembuluh darah dan saraf yang berfungsi memberikan nutrisi serta dukungan struktural bagi epidermis (Gina Inggiyani, 2022).



Gambar 2.3 Lapisan Dermis (Orsmond *et al.*, 2021).

Gambar 2.3 memperlihatkan dua lapisan utama dermis, yaitu lapisan papiler di bagian atas yang lebih tipis dan berlekuk-lekuk membentuk papila dermal yang berinteraksi langsung dengan epidermis, serta lapisan retikular di bagian bawah yang lebih tebal. Lapisan papiler tersusun atas jaringan ikat longgar, sedangkan lapisan retikular terdiri atas jaringan ikat padat dengan serat kolagen dan elastin yang berorientasi tidak teratur. Pembuluh darah, serabut saraf, kelenjar,

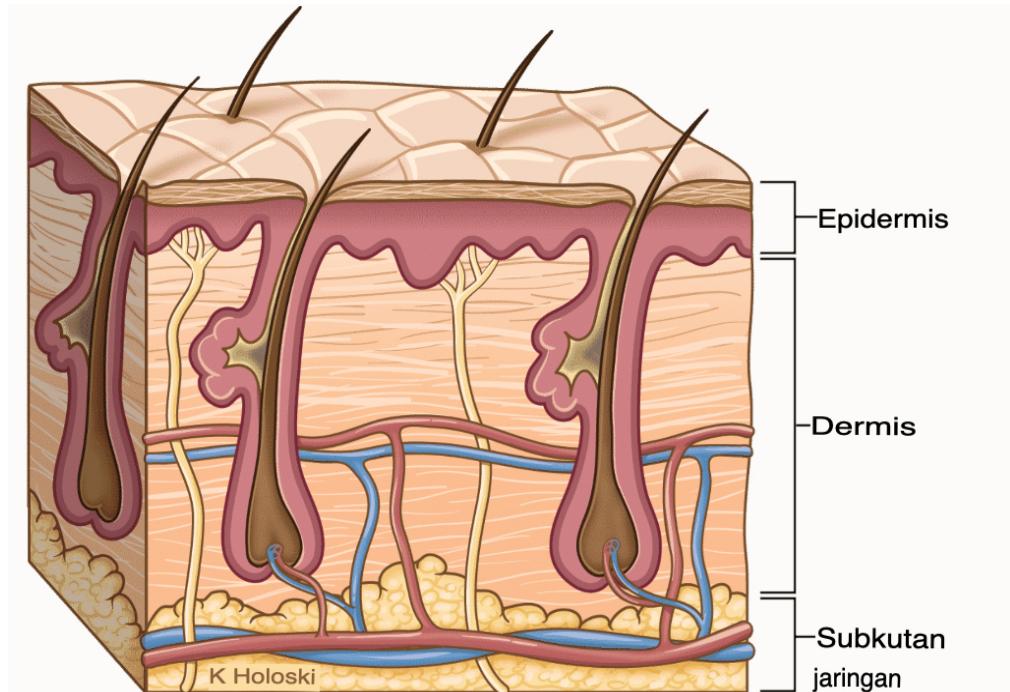
serta folikel rambut juga terlihat tersebar di seluruh dermis. Visualisasi ini memperkuat pemahaman mengenai struktur kompleks dermis dan peranannya dalam dukungan mekanik serta metabolismik terhadap epidermis.

Lapisan papiler, yang terletak paling atas, tersusun atas jaringan ikat longgar dan langsung berhubungan dengan epidermis. Lapisan ini mengandung matriks ekstraseluler serta fibroblas yang menghasilkan fibronektin dan asam hialuronat penting dalam proses penyembuhan luka. Selain itu, lapisan papiler juga mengandung pembuluh darah, saluran limfatik, sel epitel, otot polos kecil, dan neuron sensorik. Sementara itu, lapisan retikular yang lebih dalam tersusun atas jaringan ikat padat kaya serat kolagen dan fibroelastik, memberikan kekuatan serta elastisitas pada kulit (Orsmond *et al.*, 2021).

Seiring bertambahnya usia, aktivitas sel-sel penyusun matriks ekstraseluler menurun, dan susunan kolagen serta elastin menjadi kurang terorganisir. Hal ini menyebabkan penurunan kekuatan dan elastisitas kulit, sehingga tampak lebih kendur dan rentan terhadap kerutan (Karim *et al.*, 2021).

3. Hipodermis

Hipodermis, juga dikenal sebagai lapisan subkutan atau fasia superfisial, terletak di bawah dermis dan berfungsi menghubungkannya dengan fasia yang melapisi otot atau tulang. Lapisan ini terutama terdiri atas jaringan adiposa yang berperan dalam penyimpanan energi, bantalan mekanik, dan isolasi terhadap suhu lingkungan. Selain itu, hipodermis mengandung jaringan ikat longgar yang kaya akan pembuluh darah (Khiaoin *et al.*, 2018).



Gambar 2.4 Lapisan Hipodermis (Abdo *et al.*, 2020).

Gambar 2.4 menunjukkan lapisan hipodermis sebagai lapisan terdalam dari struktur kulit yang terletak di bawah dermis. Hipodermis, yang juga dikenal sebagai jaringan subkutan, tersusun terutama atas jaringan adiposa dan jaringan ikat longgar. Pada gambar tampak akumulasi jaringan lemak berwarna kekuningan yang berfungsi sebagai penyimpan energi, bantalan mekanik, serta isolator panas untuk melindungi tubuh dari perubahan suhu lingkungan (Abdo *et al.*, 2020)..

Selain jaringan adiposa, hipodermis juga mengandung pembuluh darah berukuran besar dan serabut saraf yang berperan dalam suplai nutrisi serta metabolisme jaringan kulit. Keberadaan struktur tersebut menjadikan hipodermis sebagai penghubung antara kulit dan jaringan di bawahnya, seperti otot dan tulang. Secara struktural, hipodermis memberikan dukungan dan fleksibilitas pada kulit serta berperan dalam proses perbaikan jaringan, terutama pada luka yang mencapai lapisan subkutan (Abdo *et al.*, 2020).

2.2 Luka

2.2.1 Definisi

Luka adalah gangguan atau kerusakan pada kontinuitas jaringan tubuh yang dapat melibatkan kulit, mukosa, atau organ dalam akibat berbagai faktor yang mengganggu integritas jaringan. Luka dapat terjadi akibat berbagai etiologi, termasuk trauma fisik seperti benturan, sayatan, atau tekanan berulang; trauma kimia akibat paparan zat iritan atau bahan korosif; serta trauma biologi yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme seperti bakteri, virus, atau jamur. Selain itu, luka juga dapat disebabkan oleh gangguan metabolismik atau vaskular, seperti diabetes melitus dan insufisiensi arteri atau vena, yang menghambat penyembuhan dan memperburuk kondisi jaringan yang terdampak (Naziyah *et al.*, 2022).

2.2.2 Klasifikasi Luka

Klasifikasi jenis luka dapat dibagi ke dalam beberapa kategori berdasarkan karakteristik dan faktor penyebabnya, yang membantu dalam menentukan penanganan serta strategi penyembuhan yang tepat (Nuridah *et al.*, 2023). Berdasarkan durasi penyembuhannya luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan luka kronis. Berikut pembahasannya:

1. Luka Akut

Luka dapat diklasifikasikan sebagai akut dan kronis berdasarkan durasi proses penyembuhannya. Luka akut terjadi akibat faktor eksternal, seperti cedera traumatis, dan umumnya mengalami penyembuhan lebih cepat dibandingkan luka kronis. Hal ini disebabkan oleh keseimbangan yang terjaga antara produksi dan degradasi sel serta matriks ekstraseluler, sehingga proses regenerasi jaringan berlangsung optimal. Secara umum, luka akut mencakup luka traumatis dan luka bedah, yang dapat dibedakan ke dalam enam jenis utama (Olutoye *et al.*, 2024):

- a. Abrasi (lecet) merupakan luka yang terjadi akibat gesekan antara kulit dengan permukaan kasar sehingga menyebabkan lapisan kulit bagian atas terkikis.
- b. Avulsi atau memar adalah jenis luka yang diakibatkan oleh benturan keras atau tarikan ekstrem, yang dapat menyebabkan jaringan tubuh terlepas sebagian atau seluruhnya.
- c. Luka remuk atau sayatan ialah luka yang disebabkan oleh tekanan dari benda berat atau irisan benda tajam, yang dapat merusak kulit hingga jaringan lebih dalam.
- d. Laserasi (robekan) merupakan cedera akibat gaya mekanis yang kuat, yang mengakibatkan jaringan tubuh mengalami robekan tidak beraturan.
- e. Luka tembak terjadi akibat penetrasi benda berkecepatan tinggi, seperti peluru, yang merusak jaringan tubuh di jalur lintasannya.
- f. Luka akibat radiasi adalah luka yang timbul akibat paparan radiasi pengion, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dari permukaan kulit hingga organ di bawahnya.

2. Luka Kronik

Luka kronis adalah jenis luka yang tidak sembuh dalam waktu yang diharapkan dan sering kali terjebak dalam satu atau lebih fase penyembuhan. Luka kronis sering kali disebabkan oleh faktor multifaktorial, termasuk kondisi medis yang mendasari, gangguan sirkulasi, dan infeksi. Proses penyembuhannya cenderung lebih kompleks dibandingkan dengan luka akut, memerlukan pendekatan perawatan yang lebih intensif dan terkadang melibatkan terapi khusus untuk mendorong penyembuhan (Logan Ludwig, 2022)

Berdasarkan tingkat kontaminasi, luka dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori (Onyekwelu *et al.*, 2017):

a. Kelas I/Bersih

Luka operasi yang tidak terinfeksi di mana tidak terjadi peradangan, dan saluran pernapasan, pencernaan, genital, atau saluran kemih yang tidak terinfeksi tidak dimasuki. Selain itu, luka bersih terutama ditutup dan, jika perlu, dikeringkan dengan drainase tertutup. Luka insisi operasi yang tidak terjadi setelah trauma tembus (tumpul) harus dimasukkan dalam kategori ini jika memenuhi kriteria.

b. Kelas II/Bersih-Terkontaminasi

Luka operasi di mana saluran pernapasan, pencernaan, genital, atau saluran kemih dimasuki dalam kondisi terkendali dan tanpa kontaminasi yang tidak biasa. Secara khusus, operasi yang melibatkan saluran empedu, usus buntu, vagina, dan orofaring termasuk dalam kategori ini, asalkan tidak ada bukti infeksi atau kerusakan besar pada teknik steril.

c. Kelas III/Terkontaminasi

Luka terbuka, baru, dan tidak disengaja. Selain itu, operasi dengan kerusakan besar pada teknik steril (misalnya, pijat jantung terbuka) atau tumpahan besar dari saluran pencernaan, dan sayatan di mana peradangan purulen akut atau tidak ditemukan termasuk dalam kategori ini.

d. Kelas IV/Terinfeksi Kotor

Luka traumatis lama dengan jaringan mati yang tertahan dan yang melibatkan infeksi klinis yang ada atau viscera yang berlubang. Definisi ini menunjukkan bahwa organisme yang menyebabkan infeksi pascaoperasi sudah ada di area operasi sebelum operasi.

Berdasarkan kedalamannya, luka dapat dikategorikan sebagai berikut: (de Moura Estevão *et al.*, 2019)

a. Stadium I

Merupakan tahap paling awal dari kerusakan jaringan. Pada stadium ini, luka bersifat superfisial dan hanya melibatkan lapisan

epidermis tanpa adanya kerusakan jaringan lebih dalam. Ciri khas luka stadium I adalah adanya kemerahan pada kulit (eritema) yang tidak memucat saat ditekan (non-blanching erythema). Kulit masih utuh dan tidak terdapat luka terbuka. Selain itu, area yang terkena bisa terasa lebih hangat atau lebih dingin dibandingkan sekitarnya, serta dapat disertai sensasi nyeri atau tidak nyaman. Penanganan dini penting untuk mencegah perkembangan luka ke stadium yang lebih berat.

b. Stadium II

Ditandai dengan kerusakan kulit yang lebih dalam dibanding stadium I, yaitu melibatkan kehilangan sebagian lapisan epidermis dan sebagian dermis. Luka tampak terbuka, dangkal, dan bisa berbentuk abrasi, lepuhan (blister), atau ulkus dangkal berbentuk cekungan. Biasanya luka tampak merah muda, tanpa jaringan mati (nekrosis), dan masih terasa nyeri. Luka stadium II memerlukan perawatan luka yang menjaga kelembapan, kebersihan, serta pencegahan tekanan lebih lanjut pada area tersebut.

c. Stadium III

Stadium ini menunjukkan kerusakan jaringan dengan ketebalan penuh (full thickness), di mana luka melibatkan epidermis, dermis, dan mencapai jaringan subkutan. Luka tampak sebagai cekungan yang cukup dalam, dan bisa disertai jaringan mati (nekrosis), eksudat, atau tanda-tanda infeksi. Meskipun kerusakan sudah dalam, struktur seperti otot, tendon, atau tulang belum terlihat. Luka pada stadium ini sering kali memerlukan tindakan debridement, pengendalian infeksi, dan terapi perawatan luka lanjutan.

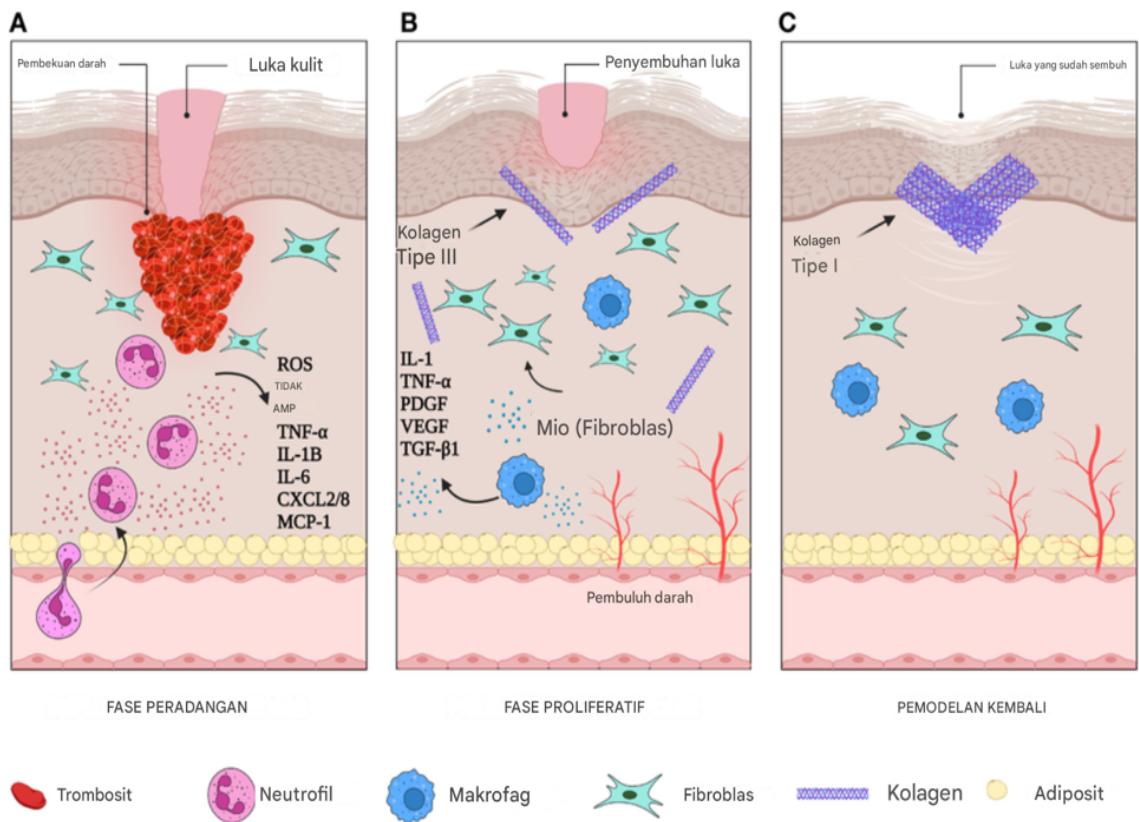
d. Stadium IV

Stadium ini menunjukkan kerusakan jaringan dengan ketebalan penuh (full thickness), Merupakan stadium paling berat, di mana kerusakan jaringan sudah sangat dalam hingga mencapai otot, tendon, atau tulang. Luka biasanya disertai destruksi jaringan luas,

jaringan mati (eschar atau slough), dan memiliki risiko tinggi terhadap infeksi serius seperti osteomielitis atau sepsis. Pada stadium ini, luka dapat terlihat sangat dalam dan terbuka lebar, dengan kemungkinan terjadinya undermining atau tunneling. Penanganan luka stadium IV bersifat kompleks dan memerlukan pendekatan multidisiplin, termasuk tindakan bedah, penggunaan antibiotik, serta terapi luka yang canggih.

2.2.3 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang kompleks yang berfungsi untuk memulihkan integritas jaringan. Luka akut umumnya sembuh dalam jangka waktu relatif singkat, yaitu sekitar empat hingga enam minggu, tergantung pada ukuran, kedalaman, serta tingkat kerusakan pada epidermis dan dermis kulit, serta peran dari faktor pertumbuhan, sitokin, dan protein matriks. Secara fisiologis, proses penyembuhan luka akut terbagi menjadi 3 tahap, yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodelling (Nguyen *et al.*, 2023).



Gambar 2.5 Proses Penyembuhan Luka (Nguyen *et al.*, 2023).

1. Fase Awal (Inflamasi)

Peradangan merupakan respons fisiologis normal tubuh terhadap cedera, yang ditandai dengan kemerahan (rubor), pembengkakan (tumor), rasa hangat (kalor), dan nyeri (dolor). Tujuan utama fase inflamasi adalah melawan infeksi dengan membunuh bakteri yang mengkontaminasi luka (Zulkefli *et al.*, 2023). Pada tahap awal, terjadi vasokonstriksi lokal pada arteri dan kapiler untuk mengurangi perdarahan, yang dimediasi oleh epinefrin, norepinefrin, dan prostaglandin yang dilepaskan oleh sel yang mengalami cedera. Setelah 10–15 menit, terjadi vasodilatasi yang dimediasi oleh histamin, serotonin, kinin, prostaglandin, leukotrien, dan produk endotel lainnya, menyebabkan luka tampak merah dan terasa hangat (Shahbaz, 2017).

Sel mast pada endotel akan melepaskan histamin dan serotonin, yang meningkatkan permeabilitas vaskular sehingga plasma berpindah

dari pembuluh darah ke jaringan sekitar luka (Mamun *et al.*, 2024). Proses aktif perpindahan leukosit ke jaringan yang mengalami cedera, yang disebut diapedesis, dimulai ketika leukosit menempel pada endotel kapiler melalui peran selectin. Ikatan ini diperkuat oleh integrin pada leukosit yang berinteraksi dengan intercellular adhesion molecule (ICAM) pada sel endotel, sehingga leukosit dapat berpindah secara aktif ke jaringan yang mengalami cedera (de Moura Estevão *et al.*, 2019).

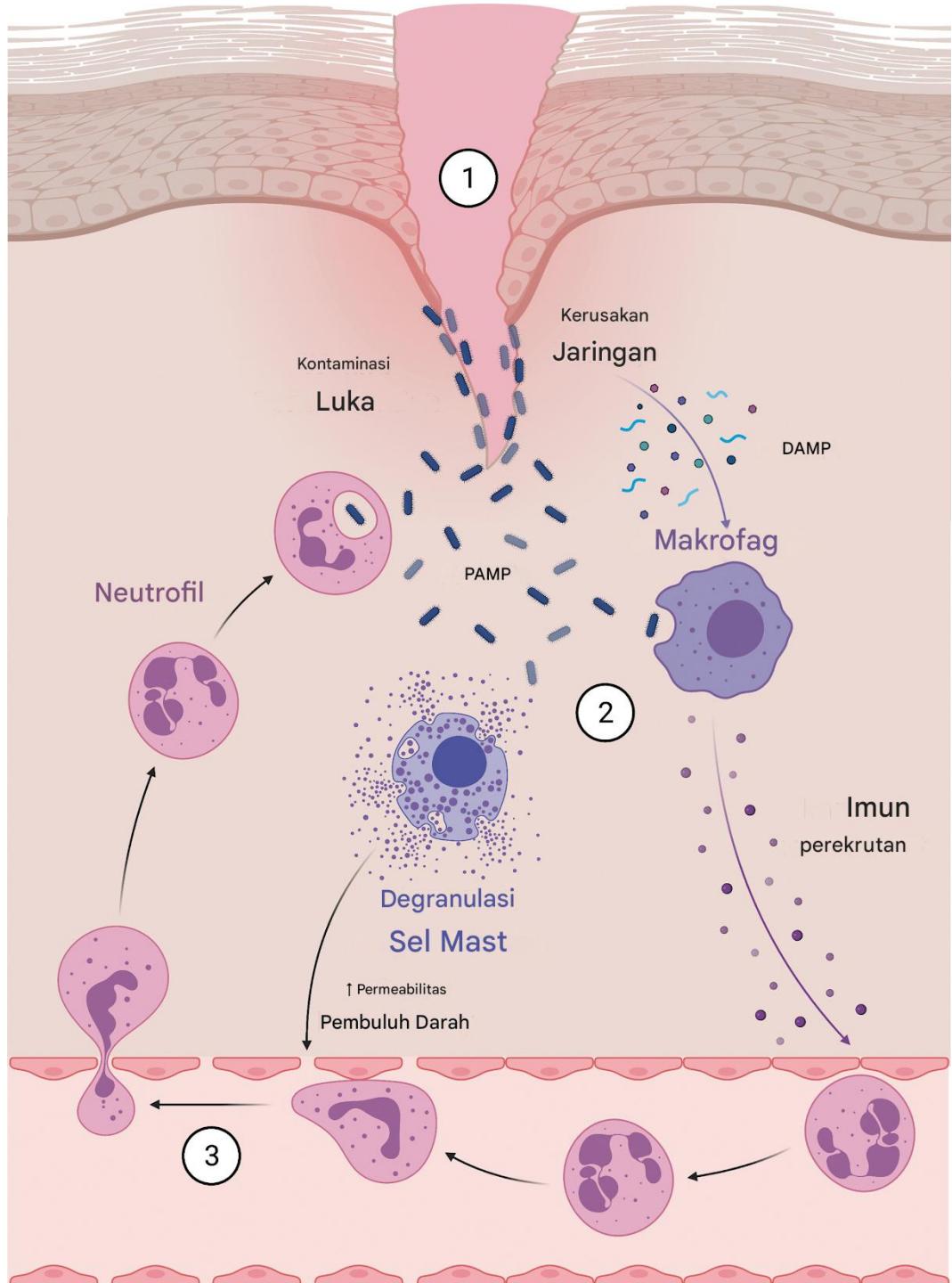
Faktor kemotaktik seperti produk bakteri, faktor komplemen, histamin, PGE2, leukotrien, dan platelet-derived growth factor (PDGF) menstimulasi pergerakan leukosit menuju luka. Dalam dua hari pertama, neutrofil menjadi leukosit dominan di area luka, berperan dalam membersihkan jaringan yang rusak dan membasmikan bakteri melalui fagositosis (El-Sherbeni & Negm, 2023). Selain itu, neutrofil mengeluarkan enzim protease untuk menghancurkan sisa matriks ekstraseluler. Setelah menyelesaikan tugasnya, neutrofil akan difagositosis oleh makrofag atau mengalami apoptosis. Meski memiliki fungsi penting dalam melawan infeksi, kehadiran neutrofil yang berlebihan dapat memperlambat penyembuhan luka, berpotensi mengubah luka akut menjadi luka kronis (Wilkinson and Hardman, 2023).

Pada hari kedua atau ketiga setelah cedera, monosit bermigrasi ke luka melalui mekanisme yang dimediasi oleh monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) (Kolimi *et al.*, 2022). Setelah berubah menjadi makrofag, sel ini memainkan peran kunci dalam proses penyembuhan dengan membersihkan jaringan yang mati dan bakteri melalui fagositosis. Makrofag juga menghasilkan proteinase untuk mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM), mengeliminasi material asing, merangsang migrasi sel, serta mengatur pergantian ECM. Selain itu, makrofag melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam proliferasi fibroblast, sintesis

kolagen, pembentukan pembuluh darah baru, serta mendukung proses penyembuhan luka (Flynn *et al.*, 2023).

Pada hari kelima hingga ketujuh, limfosit T mulai bermigrasi ke area luka dan berperan dalam regulasi penyembuhan melalui pelepasan sitokin seperti IL-2 dan fibroblast activating factor, yang merangsang aktivitas fibroblast. Selain itu, limfosit T juga menghasilkan interferon- gamma (IFN- γ), yang mengaktifkan makrofag untuk melepaskan sitokin seperti IL-1 dan TNF- α . Sel T juga memiliki peran penting dalam mekanisme penyembuhan luka kronis (Wilkinson & Hardman, 2023). Secara klinis, fase ini dapat diamati pada gambar di bawah, yang menunjukkan luka dengan tanda-tanda inflamasi aktif seperti kemerahan, maserasi, dan eksudat purulen, mencerminkan aktivitas neutrofil dan makrofag dalam upaya membersihkan jaringan dari debris dan patogen. Tampilan luka yang tampak merah basah dan belum menunjukkan jaringan granulasi mengindikasikan bahwa fase ini masih berlangsung.

Untuk memperjelas mekanisme respons inflamasi pada luka, skema proses rekrutmen sel imun dan pelepasan mediator inflamasi ditampilkan pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Fase Inflamasi (Cheng *et al.*, 2018).

Gambar 2.6 memperlihatkan skema respons inflamasi pada luka sayat, yang diawali dengan kerusakan jaringan dan masuknya mikroorganisme ke dalam area luka. PAMP dan DAMP memicu aktivasi sel imun, ditandai dengan rekrutmen neutrofil ke lokasi luka sebagai respons awal. Neutrofil berperan dalam fagositosis dan

pelepasan enzim proteolitik, sedangkan sel mast mengalami degranulasi yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga mempermudah migrasi sel imun. Makrofag kemudian berperan dalam membersihkan jaringan nekrotik dan sisa patogen serta melepaskan sitokin yang mengatur proses perbaikan jaringan. Secara makroskopis, fase ini berkorelasi dengan munculnya kemerahan, pembengkakan, dan peningkatan eksudat pada area luka, yang menandai berlangsungnya proses inflamasi sebelum memasuki fase proliferasi (Cheng *et al.*, 2018).

2. Fase Intermediate (Proliferasi)

Pada fase ini, jumlah sel inflamasi mulai menurun, sehingga tanda-tanda peradangan berkurang. Pada saat yang bersamaan, terjadi proliferasi fibroblast, pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), epithelialisasi, serta kontraksi luka (Zhou *et al.*, 2023). Matriks fibrin yang kaya akan platelet dan makrofag akan melepaskan growth factor yang berperan dalam aktivasi fibroblast. Fibroblast bermigrasi ke area luka dan mulai mengalami proliferasi, hingga jumlahnya melebihi sel inflamasi di area tersebut. Fase ini umumnya berlangsung pada hari ketiga hingga hari kelima setelah cedera (Huelsboemer *et al.*, 2024).

Untuk memfasilitasi migrasinya, fibroblast mengeluarkan matriks metalloproteinase (MMP) yang berfungsi dalam pemecahan matriks ekstraseluler yang dapat menghambat perpindahan sel. Peran utama fibroblast dalam proses penyembuhan luka adalah sintesis kolagen, yang merupakan komponen utama dari matriks ekstraseluler (ECM) (El-Sherbeni & Negm, 2023). Kolagen tipe I dan tipe III adalah kolagen utama yang membentuk ECM dan secara alami terdapat pada dermis manusia. Selama minggu pertama penyembuhan, fibroblast menghasilkan kolagen tipe III dan fibronectin. Seiring waktu, kolagen tipe III secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I, yang

kemudian menggantikan fibrin sebagai komponen utama matriks luka (Cheng *et al.*, 2018).

Pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis terjadi sebagai respons terhadap peningkatan kebutuhan energi yang diperlukan untuk proliferasi sel. Selain itu, angiogenesis juga berperan dalam memperbaiki jaringan vaskular yang mengalami kerusakan akibat luka. Proses ini dipicu oleh kondisi lingkungan seperti kadar laktat yang tinggi, tingkat keasaman (pH) yang rendah, serta berkurangnya suplai oksigen di area luka (Parikh *et al.*, 2016).

Setelah trauma terjadi, sel endotel yang terpapar berbagai stimulus akan mengalami degradasi pada membran basal vena postkapiler, memungkinkan migrasi sel melalui celah antar sel. Migrasi sel endotel ini dimediasi oleh berbagai faktor pertumbuhan, seperti fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), dan transforming growth factor- β (TGF- β) (Mahmoud *et al.*, 2024). Sel endotel yang telah berpindah kemudian akan mengalami pembelahan, membentuk lumen kapiler baru, dan diakhiri dengan deposisi membran basal yang menandai pematangan kapiler (Zulkefli *et al.*, 2023).

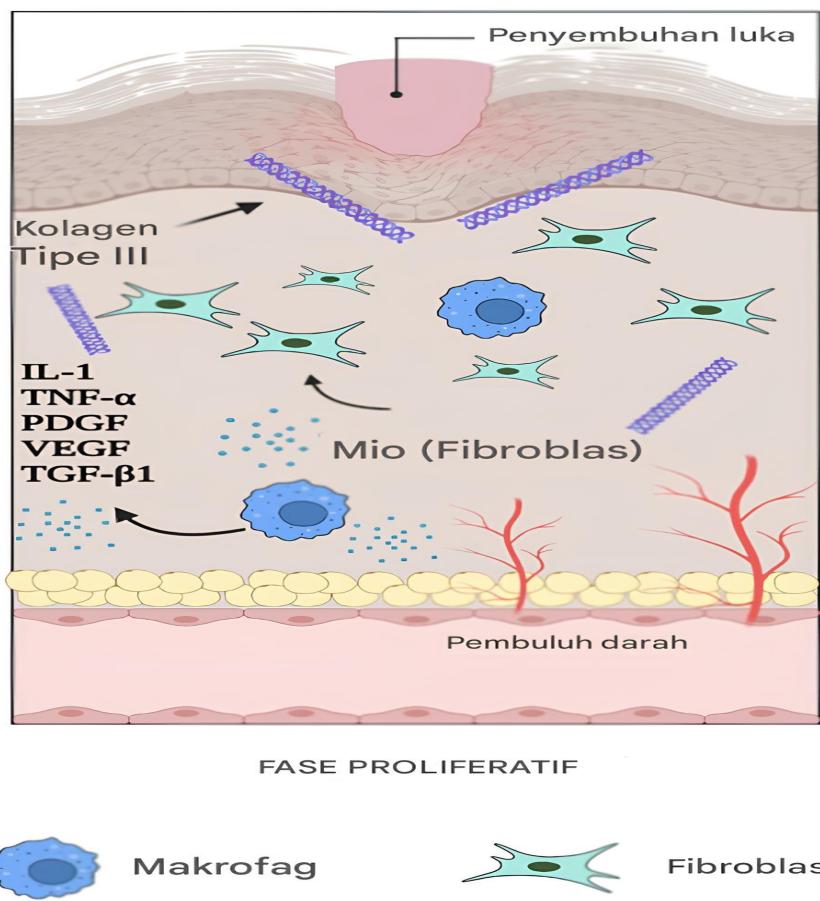
Angiogenesis dikendalikan oleh berbagai sitokin, sebagian besar dihasilkan oleh makrofag dan platelet. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang diproduksi oleh makrofag, mulai merangsang angiogenesis sejak akhir fase inflamasi (Wilkinson & Hardman, 2023). Heparin juga berperan dalam merangsang migrasi sel endotel kapiler dengan berikatan dengan berbagai faktor angiogenik lainnya. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang merupakan faktor angiogenik utama, diproduksi oleh keratinosit, makrofag, dan fibroblast selama proses penyembuhan luka (Shahbaz, 2017).

Epitelialisasi, yaitu proses regenerasi kembali lapisan kulit yang rusak, juga terjadi dalam fase ini. Pada area tepi luka, keratinosit mulai mengalami proliferasi setelah berinteraksi dengan ECM dan bermigrasi dari membran basal menuju permukaan luka yang baru terbentuk. Saat bermigrasi, keratinosit mengalami perubahan bentuk menjadi lebih pipih dan memanjang, serta membentuk tonjolan sitoplasma (Paskal *et al.*, 2021). Selama proses ini, keratinosit berikatan dengan kolagen tipe I melalui reseptor integrin, sementara enzim kolagenase yang mereka keluarkan membantu melepaskan ikatan dengan matriks dermis dan memfasilitasi pergerakannya. Selain itu, keratinosit juga menghasilkan serta mengeluarkan berbagai jenis MMP yang mendukung migrasi sel (Ojeh *et al.*, 2025).

Seiring dengan proses epithelialisasi, jaringan granulasi mulai terbentuk, menggantikan matriks fibrin awal. Jaringan granulasi berfungsi sebagai perantara migrasi sel dan terdiri dari tiga jenis sel utama, yaitu fibroblast, makrofag, dan sel endotel (Ojeh *et al.*, 2025). Sel-sel ini berperan dalam produksi ECM dan pembentukan pembuluh darah baru, yang menjadi sumber energi bagi jaringan granulasi. Jaringan ini mulai muncul sekitar hari keempat setelah luka terjadi. Fibroblast berperan dalam menghasilkan ECM untuk mengisi celah akibat luka serta memfasilitasi migrasi keratinosit. Sementara itu, makrofag melepaskan growth factor yang menstimulasi proliferasi fibroblast dan mendukung angiogenesis dengan merangsang sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru (Zulkefli *et al.*, 2023).

Kontraksi luka adalah proses di mana tepi luka bergerak secara sentripetal menuju pusat luka. Proses ini biasanya berlangsung hingga hari ke-12 atau ke-15, tetapi dapat berlanjut lebih lama jika luka tetap terbuka. Rata-rata, luka menyusut dengan kecepatan 0,6

hingga 0,75 mm per hari, tergantung pada elastisitas jaringan di sekitarnya (Molefe *et al.*, 2025). Sel utama yang berperan dalam kontraksi luka adalah myofibroblast, yang berasal dari fibroblast normal tetapi memiliki mikrofilamen dalam sitoplasmany (Mamun *et al.*, 2024). Pada gambar 7, tampak terbentuknya jaringan granulasi berwarna merah cerah yang bersih dan lembap, menandakan aktivitas fibroblast dan sel endotel yang tinggi. Permukaan luka sudah tidak menunjukkan tanda inflamasi aktif, dan tepi luka tampak mulai menutup secara sentripetal yang merupakan ciri khas dari proses kontraksi luka oleh myofibroblast. Jaringan ini juga menjadi media bagi migrasi keratinosit dalam proses epitelialisasi.



Gambar 2.7 Fase Proliferasi (Nguyen *et al.*, 2023).

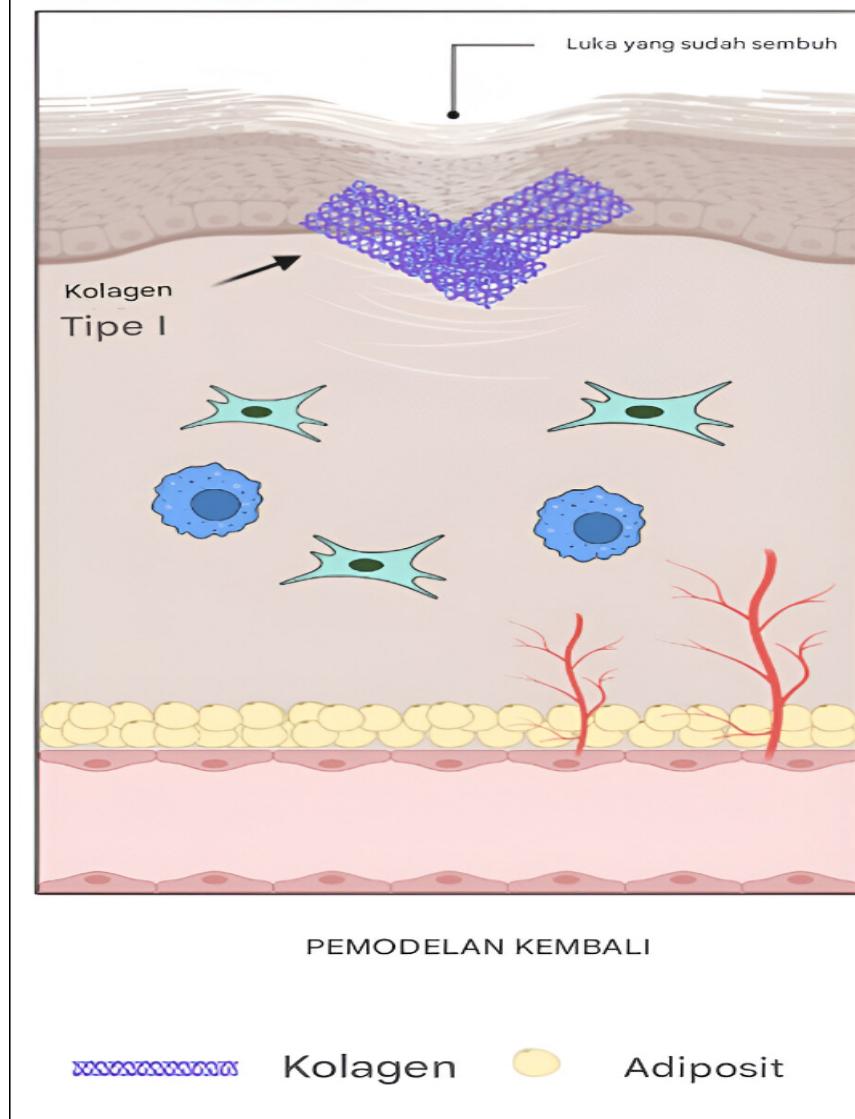
Berdasarkan Gambar 2.7, tampak bahwa area luka yang sebelumnya merah dan terbuka mulai tertutup oleh jaringan granulasi berwarna merah muda, menunjukkan adanya angiogenesis dan aktivitas

fibroblas. Sel epitel mulai menutupi permukaan luka, terlihat dari mengecilnya diameter luka secara progresif (Nguyen et al., 2023).

3. Fase Akhir (*Remodelling*)

Fase remodeling jaringan parut merupakan tahap terpanjang dalam proses penyembuhan luka, yang berlangsung mulai hari ke-21 hingga satu tahun setelah cedera (Öhnstedt et al., 2019). Pada fase ini, sintesis kolagen mulai berkurang dan mencapai kondisi stabil. Meskipun jumlah kolagen telah mencapai tingkat maksimal, kekuatan luka yang telah sembuh baru sekitar 15% dibandingkan dengan kulit normal (Gillespie et al., 2020).

Selama proses remodeling, terjadi peningkatan kekuatan jaringan luka secara signifikan, yang terutama disebabkan oleh peralihan dari kolagen tipe III ke kolagen tipe I (Kolimi et al., 2022). Perubahan ini berlangsung paling pesat antara minggu ketiga hingga minggu keenam setelah luka terbentuk. Seiring berjalannya waktu, kekuatan jaringan parut terus meningkat hingga akhirnya mencapai sekitar 90% dari kekuatan kulit normal (Wilkinson & Hardman, 2023). Secara visual, seperti yang terlihat pada gambar, permukaan luka menunjukkan penyembuhan struktural yang matang dengan tampilan jaringan parut yang pucat dan halus, menandakan bahwa proses remodeling ECM dan reorganisasi kolagen telah terjadi. Tidak tampak tanda-tanda inflamasi ataupun jaringan granulasi aktif, mengindikasikan bahwa luka telah memasuki fase akhir penyembuhan. Gambar berikut ini menunjukkan gambaran skematis fase remodeling luka.



Gambar 2.8 Fase Remodeling (Nguyen *et al.*, 2023).

Gambar 2.8 menunjukkan hasil akhir fase penyembuhan, di mana jaringan parut mulai tampak lebih matang dan epitelisasi telah hampir menyempurnakan penutupan luka. Tampak pengurangan eritema dan permukaan kulit yang lebih rata. Hal ini mencerminkan proses remodeling kolagen, khususnya peralihan kolagen tipe III menjadi tipe I, serta penataan ulang matriks ekstraseluler untuk meningkatkan kekuatan jaringan (Nguyen *et al.*, 2023).

2.2.4 Faktor yang Mempengaruhi Proses Penyembuhan Luka

Faktor yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka terbagi menjadi 2 faktor yaitu faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik (Kolimi *et al.*, 2022):

1. Faktor Intrinsik

a. Usia

Pada individu yang lebih tua, proses penyembuhan luka berlangsung lebih lambat. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya elastisitas kulit, penurunan produksi kolagen, serta perubahan pada sistem imun yang dapat mempengaruhi efektivitas tubuh dalam memperbaiki jaringan yang rusak (Falcone *et al.*, 2021).

b. Status Nutrisi

Asupan nutrisi yang cukup sangat berperan dalam proses penyembuhan luka. Kekurangan vitamin dan mineral tertentu, seperti vitamin C, vitamin A, dan zinc, dapat menghambat pembentukan kolagen serta regenerasi sel. Selain itu, kecukupan protein sangat diperlukan untuk mendukung pembentukan jaringan baru dan memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan (Ghaly *et al.*, 2021).

c. Oksigenasi dan Perfusi Jaringan

Sirkulasi darah yang optimal sangat penting dalam membawa oksigen dan nutrisi ke area luka. Jika aliran darah terganggu, seperti pada pasien dengan diabetes atau penyakit arteri perifer, suplai oksigen ke jaringan luka menjadi tidak mencukupi. Kondisi ini dapat memperlambat penyembuhan dan meningkatkan risiko komplikasi seperti infeksi (Han *et al.*, 2024).

d. Status Imunologi

Kinerja sistem imun yang menurun atau terganggu dapat berdampak pada kemampuan tubuh dalam melawan infeksi dan mempercepat penyembuhan luka. Penyakit seperti diabetes mellitus dan gangguan autoimun dapat menekan respons imun, sehingga mengurangi efektivitas tubuh dalam memperbaiki jaringan yang rusak (Everett & Mathioudakis, 2018).

e. Penyakit Penyerta

Kondisi medis tertentu, seperti hipertensi, diabetes, dan penyakit vaskular, dapat menghambat proses penyembuhan luka. Sebagai contoh, kadar gula darah yang tinggi pada pasien diabetes dapat mengganggu fungsi leukosit dalam melawan infeksi, sehingga meningkatkan risiko komplikasi dan memperlambat regenerasi jaringan (Falcone *et al.*, 2021).

f. Respon Inflamasi

Peradangan yang berlebihan atau berlangsung terlalu lama dapat menghambat penyembuhan luka. Jika proses inflamasi tidak terkontrol, jaringan yang sehat di sekitar luka bisa mengalami kerusakan lebih lanjut, sehingga memperlambat pembentukan jaringan baru dan memperpanjang durasi penyembuhan (Kolimi *et al.*, 2022).

2. Faktor Intrinsik**a. Perawatan Luka yang Optimal**

Teknik perawatan luka yang tidak tepat, seperti penggunaan perban yang tidak steril atau penggantian perban yang terlalu lama, dapat meningkatkan risiko infeksi dan memperlambat proses penyembuhan. Perawatan yang baik mencakup pembersihan luka secara benar serta penggunaan agen topikal yang sesuai untuk mempercepat regenerasi jaringan (Liang *et al.*, 2023).

b. Infeksi

Adanya infeksi pada luka dapat mengganggu proses penyembuhan dengan memicu peradangan berkepanjangan dan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas. Infeksi sering kali terjadi akibat kontaminasi selama perawatan luka atau akibat kebersihan yang tidak memadai (Falcone *et al.*, 2021).

c. Pengaruh Obat-Obatan

Beberapa jenis obat, seperti steroid dan obat kemoterapi, dapat menghambat penyembuhan luka. Steroid dapat menekan respons inflamasi yang diperlukan dalam proses penyembuhan, sedangkan

obat kemoterapi dapat menurunkan fungsi sistem imun, sehingga meningkatkan risiko infeksi dan memperlambat perbaikan jaringan (Flynn *et al.*, 2023).

d. Stres Fisiologis

Tekanan fisik maupun emosional dapat mempengaruhi kecepatan penyembuhan luka. Stres yang tinggi dapat meningkatkan produksi hormon kortisol, yang dapat menekan fungsi sistem imun dan menghambat regenerasi jaringan, sehingga memperlambat proses pemulihan (Zhou *et al.*, 2023).

e. Radiasi dan Terapi Medis

Paparan radiasi, baik dari terapi kanker maupun sumber lainnya, dapat merusak jaringan sehat di sekitar luka, sehingga memperlambat pembentukan jaringan baru dan memperpanjang waktu penyembuhan (Kolimi *et al.*, 2022).

f. Iskemia

Terbatasnya aliran darah ke area luka, seperti yang terjadi pada pasien dengan penyakit arteri perifer, dapat mengurangi pasokan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Hal ini dapat memperlambat penyembuhan dan meningkatkan risiko komplikasi (Han *et al.*, 2024).

2.3 Diagnosis Luka Sayat

2.3.1 Definisi

Diagnosis luka sayat dilakukan secara sistematis untuk menilai kedalaman cedera, risiko infeksi, serta kemungkinan keterlibatan struktur vital seperti pembuluh darah, saraf, atau tulang. Langkah awal adalah anamnesis yang mencakup informasi mengenai waktu dan mekanisme trauma, jenis benda penyebab luka, lokasi kejadian, dan adanya kontaminasi. Riwayat medis pasien, termasuk penyakit penyerta seperti diabetes melitus, gangguan pembekuan darah, serta status imunisasi tetanus, juga harus ditelusuri (Moore *et al.*, 2022).

Pemeriksaan fisik dilakukan dengan inspeksi visual untuk mengevaluasi panjang, kedalaman, bentuk, dan tepi luka. Luka sayat biasanya ditandai dengan tepi luka yang bersih, teratur, dan linear. Palpasi bertujuan mendeteksi adanya nyeri tekan, fluktuasi cairan, atau tanda abses. Pemeriksaan neurovaskular meliputi penilaian sensorik, motorik, dan aliran darah distal dari lokasi luka untuk menyingkirkan kerusakan saraf atau pembuluh darah (Bigliardi *et al.*, 2017).

Pemeriksaan penunjang dilakukan bila terdapat kecurigaan keterlibatan jaringan dalam. Swab luka hanya bermanfaat untuk surveilans flora kolonisasi luka, namun tidak dapat digunakan sebagai dasar untuk memulai terapi antibiotik karena tidak mencerminkan infeksi klinis secara langsung. Biopsi jaringan dalam dianjurkan pada luka bakar atau luka dalam yang dicurigai infeksi invasif; keberadaan bakteri di dermis melalui biopsi berhubungan dengan risiko sepsis sistemik. Untuk osteomielitis, biopsi tulang yang memperlihatkan bakteri dalam jaringan tulang merupakan standar emas diagnosis (Singh *et al.*, 2021).

Modalitas pencitraan seperti ultrasonografi, CT-scan, atau MRI berguna untuk menilai keberadaan benda asing, jaringan nekrotik, koleksi cairan, atau inflamasi jaringan lunak. Pemeriksaan laboratorium, termasuk laju endap eritrosit (LED) dan *C-reactive protein* (CRP), digunakan untuk mengidentifikasi proses inflamasi sistemik dan memantau respons terapi pada kasus infeksi berat atau osteomielitis. Selain itu, prealbumin serum dapat digunakan sebagai indikator status nutrisi pasien yang berkaitan erat dengan kemampuan regenerasi jaringan (Rodriguez *et al.*, 2020).

Penilaian perfusi perifer dengan *ankle-brachial index* (ABI) dan *toe-brachial index* (TBI) penting dilakukan pada pasien dengan risiko iskemia, seperti penderita diabetes melitus atau insufisiensi ginjal, karena ABI dapat memberikan hasil yang tidak akurat akibat pembuluh darah non-kompresibel. TBI memberikan informasi tambahan yang lebih reliabel dalam kasus tersebut. Pemeriksaan monofilamen dilakukan untuk menilai adanya neuropati perifer dan penurunan sensasi tekanan,

khususnya pada pasien dengan luka kronik atau gangguan metabolismik (Serra *et al.*, 2017).

2.3.2 Anamnesis

Anamnesis merupakan tahap awal dan sangat penting dalam proses diagnostik luka sayat. Informasi yang diperoleh dari anamnesis membantu dokter menentukan etiologi luka, tingkat keparahan, risiko infeksi, serta adanya keterlibatan struktur lain seperti saraf, otot, atau pembuluh darah.

Data yang dikumpulkan mencakup mekanisme cedera, waktu terjadinya luka, serta kondisi lingkungan saat trauma terjadi misalnya, luka yang terjadi di lingkungan kotor atau menggunakan alat tajam yang terkontaminasi berisiko mengalami infeksi lebih tinggi (Moore *et al.*, 2022).

Jenis alat penyebab luka (misalnya, pisau, pecahan kaca, atau benda tajam lain) dapat memberikan gambaran mengenai pola kerusakan jaringan. Luka sayat umumnya disebabkan oleh benda tajam dan memiliki karakteristik tepi luka yang halus dan teratur, sehingga memudahkan penilaian dan penutupan luka dibandingkan dengan luka robek atau luka tusuk (Singh *et al.*, 2021). Informasi mengenai lokasi luka dan dominansi ekstremitas juga relevan karena dapat berkaitan dengan risiko disfungsi fungsional pasca penyembuhan.

Riwayat penyakit sistemik seperti diabetes melitus, insufisiensi vaskular, malnutrisi, atau gangguan imun dapat memperburuk prognosis luka. Oleh karena itu, pertanyaan mengenai penyakit komorbid harus diajukan secara sistematis. Selain itu, status imunisasi tetanus harus diklarifikasi, terutama jika luka bersifat dalam atau kotor, karena luka jenis ini memiliki risiko tinggi untuk infeksi Clostridium tetani (Rodriguez *et al.*, 2020).

Pasien juga perlu ditanya mengenai keluhan subjektif seperti nyeri yang berat, mati rasa, kelemahan otot, atau perubahan warna kulit distal, karena keluhan tersebut dapat mengindikasikan adanya keterlibatan

neurovaskular atau iskemia jaringan. Informasi tersebut menjadi dasar untuk merencanakan pemeriksaan fisik dan penunjang yang lebih lanjut guna memastikan integritas struktur yang terlibat dan menetapkan intervensi terapeutik yang optimal (Huelsboemer *et al.*, 2024).

2.3.3 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik luka sayat dilakukan segera setelah anamnesis untuk menilai kondisi luka secara langsung dan mengidentifikasi adanya komplikasi. Inspeksi visual menjadi langkah pertama, yang mencakup penilaian lokasi luka, bentuk dan ukuran, kedalaman, serta kondisi tepi luka.

Luka sayat umumnya menunjukkan tepi yang lurus, halus, dan bersih akibat paparan benda tajam. Kehadiran jaringan nekrotik, eksudat purulen, eritema, atau edema menandakan adanya kontaminasi atau infeksi (Moore *et al.*, 2022).

Palpasi dilakukan untuk mendeteksi nyeri tekan, fluktuasi cairan, atau krepitasi yang mungkin mengindikasikan adanya abses, akumulasi gas, atau hematoma. Pemeriksaan neurovaskular harus mencakup penilaian fungsi sensorik dan motorik di distal luka, serta pemeriksaan sirkulasi dengan mengamati pengisian kapiler dan palpasi nadi. Cedera pada saraf sensorik dapat dikenali melalui keluhan parestesia atau baal, sementara gangguan vaskular dapat menyebabkan pucat, dingin, atau penurunan turgor jaringan distal (Huelsboemer *et al.*, 2024).

Selain itu, evaluasi terhadap kemungkinan kontaminasi benda asing harus dilakukan dengan menggunakan iluminasi yang baik dan alat bantu seperti pinset atau probe. Identifikasi benda asing penting dilakukan karena keberadaannya dapat memperlambat proses penyembuhan dan meningkatkan risiko infeksi luka (Singh *et al.*, 2021).

2.3.4 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang dilakukan pada kasus tertentu, khususnya ketika terdapat dugaan keterlibatan jaringan dalam, infeksi sistemik, atau komplikasi seperti osteomielitis. Meskipun swab luka sering digunakan dalam praktik klinis, penggunaannya sebaiknya dibatasi untuk tujuan surveilans flora luka dan tidak dijadikan dasar tunggal untuk memulai terapi antibiotik, karena hasilnya tidak selalu merefleksikan infeksi klinis (Huelsboemer *et al.*, 2024).

Pada luka yang sulit sembuh atau dengan kecurigaan infeksi mendalam, biopsi jaringan luka menjadi alat diagnostik yang penting. Terutama pada luka bakar atau luka kronik, biopsi yang menunjukkan keberadaan bakteri di dermis dalam berkorelasi kuat dengan risiko sepsis sistemik. Pada osteomielitis, biopsi tulang yang mengidentifikasi bakteri di jaringan tulang merupakan standar emas untuk menegakkan diagnosis (Rodriguez *et al.*, 2020).

Modalitas pencitraan seperti ultrasonografi (USG) berguna untuk mendeteksi akumulasi cairan atau jaringan nekrotik yang tidak terlihat secara klinis. Computed tomography (CT) dan magnetic resonance imaging (MRI) digunakan dalam luka kompleks untuk memvisualisasikan jaringan lunak, tulang, atau benda asing yang tertanam (Singh *et al.*, 2021).

Pemeriksaan laboratorium seperti laju endap eritrosit (LED) dan *C-reactive protein* (CRP) digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik dan pemantauan respons terhadap terapi, khususnya pada kasus infeksi berat. Selain itu, kadar prealbumin serum dapat menilai status nutrisi yang memengaruhi proses penyembuhan luka. Pemeriksaan perfusi perifer dengan *ankle-brachial index* (ABI) dan *toe-brachial index* (TBI) penting pada pasien dengan risiko penyakit vaskular perifer. ABI dapat tidak akurat pada pasien dengan pembuluh darah yang tidak dapat dikompresi,

seperti penderita diabetes melitus atau gagal ginjal kronis, sehingga pemeriksaan TBI menjadi pelengkap yang penting. Pemeriksaan monofilamen direkomendasikan untuk mendeteksi adanya neuropati perifer, yang sering menyertai luka kronik (Zhou *et al.*, 2023).

2.3.5 Terapi Umum

Terapi umum pada luka sayat bertujuan untuk menciptakan lingkungan penyembuhan yang optimal, mencegah infeksi, serta mempertahankan fungsi jaringan. Prinsip awal yang harus diperhatikan adalah pembersihan dan penghilangan jaringan yang tidak vital, kemudian diikuti dengan penutupan luka secara tepat. Strategi ini dapat ditetapkan setelah mempertimbangkan upaya preventif dan pelestarian fungsi anatomi melalui pendekatan multidisipliner (Serra *et al.*, 2017).

Dalam konteks penanganan non-bedah, prinsip dasar yang diikuti adalah debridement pada luka yang terkontaminasi dan penutupan pada luka yang bersih. Debridement bertujuan untuk mengeliminasi jaringan nekrotik dan menurunkan beban infeksi lokal. Salah satu metode non-bedah yang paling banyak digunakan adalah balutan luka, di mana jenis balutan disesuaikan dengan kondisi luka. Balutan debriding digunakan untuk luka yang kotor dan terinfeksi, sedangkan balutan oklusif diaplikasikan pada luka bersih tanpa kontaminasi (Rodriguez *et al.*, 2020).

Salah satu contoh balutan debridemen yang sering digunakan adalah balutan basah-kering (*wet-to-dry dressing*). Pada metode ini, kasa steril dibasahi dan ditempatkan di dasar luka. Seiring waktu, balutan akan mengering melalui evaporasi dan melekat ringan pada permukaan luka. Saat balutan dilepas, jaringan nekrotik dan biofilm akan ikut terangkat secara mekanik, menyisakan jaringan sehat. Penggantian balutan sebaiknya dilakukan dua kali sehari, namun dapat disesuaikan dengan kondisi luka. Balutan jenis ini digunakan pada luka yang mengandung debris nekrotik atau terinfeksi (Zega *et al.*, 2023).

Pada luka bersih yang tidak menunjukkan nekrosis dan memiliki jumlah bakteri yang dapat ditoleransi, dianjurkan penggunaan balutan yang mempertahankan kelembapan lingkungan luka guna mempercepat penyembuhan. Namun, teknik ini tidak dianjurkan pada luka yang masih kotor atau terinfeksi (Bigliardi *et al.*, 2017).

Dalam beberapa situasi, penggunaan balutan yang mengandung antibiotik dapat dipertimbangkan. Misalnya, mupirosin efektif untuk mengatasi infeksi akibat *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (MRSA). Untuk luka bakar, pilihan yang umum digunakan antara lain salep silver sulfadiazine dan mafenide asetat karena memiliki aktivitas antimikroba yang tinggi. Selain itu, balutan luka yang mengandung partikel perak juga banyak digunakan karena toksisitasnya yang rendah dan efektivitasnya dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme (Telang, 2013)

Teknik tekanan negatif atau *negative pressure wound therapy* (NPWT) juga merupakan metode non-bedah yang efektif untuk jenis luka tertentu. Terapi ini menggunakan bahan berpori seperti spons yang dihubungkan ke alat hisap, dan mampu meningkatkan perfusi jaringan, mengurangi edema, mengubah komposisi cairan luka, serta merangsang pembentukan jaringan granulasi. Selain mengurangi frekuensi penggantian balutan, metode ini terbukti efisien secara biaya. Namun, penggunaannya dikontraindikasikan pada luka infeksi akut (Rizalar, S., & Özker, E. 2022).

Apabila luka menunjukkan gejala yang kompleks, seperti akumulasi debris nekrotik yang luas atau infeksi dalam, maka debridemen bedah menjadi pilihan utama. Prosedur ini memungkinkan eksisi jaringan mati secara menyeluruh, membuka ruang untuk drainase, serta menciptakan dasar luka yang sehat untuk proses penyembuhan lebih lanjut. Dalam banyak kasus, satu kali debridemen operatif lebih efektif daripada penggunaan balutan *debriding* jangka panjang (Singh *et al.*, 2021).

2.3.6 Komplikasi Luka

Luka sayat yang tidak tertangani secara optimal dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik lokal maupun sistemik. Komplikasi ini dapat memperlambat proses penyembuhan, meningkatkan risiko infeksi, hingga menyebabkan disfungsi jaringan permanen. Faktor-faktor risiko yang memengaruhi terjadinya komplikasi meliputi kedalaman luka, kontaminasi, status nutrisi dan imunologi pasien, serta adanya penyakit penyerta seperti diabetes melitus dan insufisiensi vaskular (Losi *et al.*, 2019).

Infeksi merupakan komplikasi paling sering dan signifikan secara klinis. Manifestasi lokal infeksi meliputi eritema, edema, nyeri tekan, eksudat purulen, dan peningkatan suhu lokal, sedangkan manifestasi sistemik dapat berupa demam, leukositosis, dan sepsis. Bakteri patogen yang sering ditemukan pada luka infeksi antara lain *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Streptococcus pyogenes* (Matthews *et al.*, 2023).

Hematoma adalah akumulasi darah di sekitar luka akibat pecahnya pembuluh darah kecil, sedangkan seroma merupakan akumulasi cairan serosa di jaringan subkutan. Kedua kondisi ini dapat menjadi tempat berkembang biaknya bakteri bila tidak tertangani dengan baik (Varkey & Smetana, 2024).

Dehiscence, yaitu terbukanya kembali luka yang sudah ditutup, biasanya terjadi akibat infeksi, tekanan berlebih, atau kelemahan jaringan. Apabila tidak segera ditangani, dapat berkembang menjadi eviscerasi, yaitu keluarnya organ internal melalui luka terbuka, yang merupakan kondisi gawat darurat (Losi *et al.*, 2019).

Kelainan jaringan parut juga menjadi salah satu komplikasi jangka panjang. Produksi kolagen yang berlebihan dapat menyebabkan terbentuknya keloid atau jaringan parut hipertrofik, sedangkan defisiensi

kolagen menghasilkan jaringan parut hipotrofik yang lemah dan rapuh. Kedua kondisi ini tidak hanya berdampak estetika, tetapi juga dapat mengganggu fungsi fisiologis kulit (Varkey & Smetana, 2024).

Komplikasi yang lebih serius, seperti osteomielitis, dapat terjadi pada luka yang dalam atau kronis. Infeksi tulang sering kali ditandai dengan nyeri lokal menetap, demam, dan peningkatan penanda inflamasi seperti CRP dan LED. Penatalaksanaan osteomielitis melibatkan pemberian antibiotik sistemik jangka panjang dan debridemen tulang terinfeksi (Matthews *et al.*, 2023).

2.4 *Rhizophora apiculata*

2.4.1 Taksonomi *Rhizophora apiculata*

Berdasarkan literatur yang telah dikaji, tanaman *Rhizophora apiculata* termasuk dalam kelompok tumbuhan tingkat tinggi dengan struktur morfologi yang khas dan adaptasi terhadap lingkungan mangrove (Fitri *et al.*, 2025). Secara sistematis, klasifikasi taksonomi *Rhizophora apiculata* dapat diidentifikasi mulai dari tingkat kingdom hingga spesies. Klasifikasi ini menunjukkan hubungan kekerabatan dengan kelompok tumbuhan berbunga dikotil dalam ordo *Myrales* serta famili *Rhizophoraceae* (Hadi & Irawati, 2016). Rincian klasifikasi taksonomi lengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1 berikut:

Tabel 2.1 Definisi OperasionalTaksonomi *Rhizophora apiculata* sp

Kingdom	<i>Plantae</i>
Divisio	<i>Spermatophyta</i>
Subdivisio	<i>Angiospermae</i>
Class	<i>Dicotyledonae</i>
Subclass	<i>Dicotyledonae</i>
Ordo	<i>Myrales</i>
Famili	<i>Rhizophoraceae</i>
Genus	<i>Rhizophora</i>
Spesies	<i>Rhizophora apiculata</i>

2.4.2 Morfologi

Rhizophora apiculata merupakan salah satu spesies dari famili *Rhizophoraceae* yang banyak ditemukan di wilayah pesisir. Tanaman bakau ini mampu tumbuh di berbagai jenis tanah, mulai dari lumpur halus hingga yang lebih padat dan berpasir, serta dapat bertahan di lingkungan dengan perairan dangkal yang tergenang saat pasang harian dalam kondisi normal. Sebagai tumbuhan tropis, *Rhizophora apiculata* memiliki kemampuan beradaptasi terhadap kadar garam tinggi atau bersifat halofitik (Hadi & Suhadi, 2016; Yulia & Leilani, 2019). Contoh habitat alami *Rhizophora apiculata* dapat dilihat pada Gambar 9, yang memperlihatkan keberadaan tanaman ini di lingkungan perairan dangkal yang khas.

**Gambar 2.9** *Rhizophora apiculata*

Sumber: (Hadi & Suhadi, 2016).

Gambar 2.9 menunjukkan tampilan morfologi dan habitat alami *Rhizophora apiculata*, yang secara morfologi dapat tumbuh hingga mencapai ketinggian 30 meter dengan batang berdiameter sekitar 50 cm. Sistem akarnya mampu berkembang hingga setinggi 5 meter, dan pada beberapa kasus, ditemukan akar napas atau akar udara yang muncul dari cabang pohon. Kulit kayunya berwarna abu-abu tua dan dapat mengalami perubahan seiring waktu (Noor *et al.*, 2012).

Cabang tanaman ini memiliki diameter sekitar 0,3–0,9 cm, sementara daunnya berbentuk menjorong dengan ujung yang meruncing. Daun *Rhizophora apiculata* memiliki panjang sekitar 8,5 cm dan lebar antara 3,3– 5 cm, dengan permukaan atas yang halus dan bagian bawah yang lebih kasar. Spesies ini menghasilkan bunga dengan empat kelopak berwarna hijau kekuningan (Fitri *et al.*, 2025).

2.4.3 Kandungan Bioaktif

Rhizophora apiculata telah dikenal oleh masyarakat, meskipun pemanfaatannya dalam kehidupan sehari-hari masih terbatas. Tanaman ini memiliki beragam manfaat, terutama dalam pengobatan tradisional dan herbal. Secara umum, masyarakat menggunakan untuk membantu mengatasi diare, mual, muntah, serta menurunkan kadar gula darah (Mustofa *et al.*, 2024). Selain itu, *Rhizophora apiculata* juga diketahui memiliki kandungan aktif dengan sifat antiviral, antikanker, antiinflamasi, antialergi, dan antioksidan (Caesario *et al.*, 2019; Vittaya *et al.*, 2022).

Selain perannya dalam ekosistem, tanaman mangrove ini juga memiliki potensi sebagai obat alami untuk berbagai penyakit (Yulia & Leilani, 2019). Di Kabupaten Kubu Raya, masyarakat setempat memanfaatkannya untuk mengobati bengkak, diare, serta mual dan muntah. Bagian tanaman seperti akar, daun, dan batang dapat diolah menjadi obat herbal dengan cara dikunyah langsung, dibakar, dihaluskan, dan kemudian dioleskan pada area yang mengalami keluhan (Henny *et al.*, 2017).

Penggunaan *Rhizophora apiculata* sebagai tanaman obat didasarkan pada kandungan senyawa aktifnya, seperti flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, steroid, fenolik, dan alkaloid, yang telah teridentifikasi melalui uji fitokimia, khususnya pada bagian kulit batang (Mustofa & Fahmi, 2021; Vittaya *et al.*, 2022). Senyawa-senyawa tersebut memberikan efek utama sebagai antioksidan dan antiinflamasi, sehingga berkontribusi terhadap potensi terapeutiknya. Gambar 10 menunjukkan bagian kulit batang *Rhizophora apiculata* yang umum dimanfaatkan dalam penelitian maupun pengobatan tradisional karena kandungan senyawa aktifnya.



Gambar 2.10 Kulit Batang *Rhizophora apiculata*

Sebagaimana terlihat pada Gambar 2.10, kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki tampilan morfologi yang khas, berwarna coklat hingga coklat kemerahan, dengan permukaan kasar dan tekstur yang tidak rata. Kulitnya tebal dan bersisik, kadang-kadang menunjukkan retakan vertikal seiring pertumbuhan pohon. Ciri khas ini membantu melindungi jaringan dalam batang dari paparan air asin, organisme laut, serta perubahan suhu di habitat mangrove (Henny *et al.*, 2017).

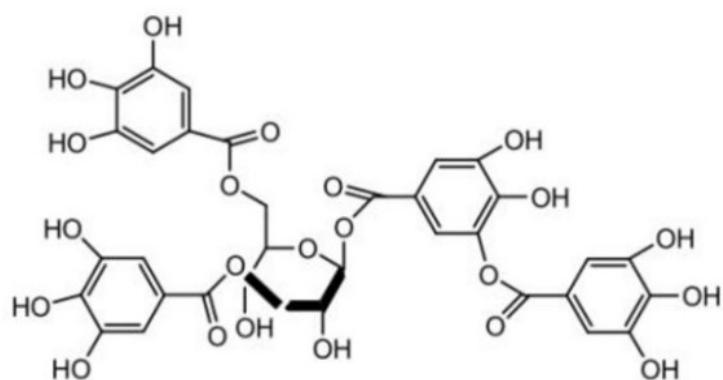
Kulit batang ini kaya akan kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid, yang diketahui memiliki aktivitas farmakologis, termasuk sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan

antibakteri. Tanin, yang paling dominan, memberikan rasa sepat dan bertanggung jawab atas warna gelap serta efek astringen dari ekstrak kulit batang ini. Senyawa-senyawa tersebut berperan penting dalam mempercepat proses penyembuhan luka melalui mekanisme penekanan reaksi inflamasi, peningkatan aktivitas fibroblas, dan stimulasi sintesis kolagen (Mustofa & Fahmi, 2021).

Penggunaan kulit batang ini dalam bentuk ekstrak etanol banyak dipilih karena pelarut etanol mampu mengekstraksi senyawa aktif polar dan semi-polar dengan efisiensi tinggi. Dalam konteks penelitian ini, bagian kulit batang menjadi fokus karena kandungan bioaktifnya yang potensial sebagai agen penyembuh luka bila diformulasikan dalam sediaan topikal seperti emulgel.

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki struktur dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dengan dua cincin benzena (C6) yang dihubungkan oleh rantai propana (C3). Struktur khas flavonoid memungkinkan senyawa ini untuk menyumbangkan atom hidrogen kepada radikal bebas, sehingga membantu menstabilkan elemen radikal bebas dalam tubuh. Oleh karena itu, flavonoid dikenal sebagai salah satu jenis antioksidan eksogen (Caesario *et al.*, 2019). Untuk lebih memahami potensi senyawa ini, berikut disajikan struktur dasar flavonoid.

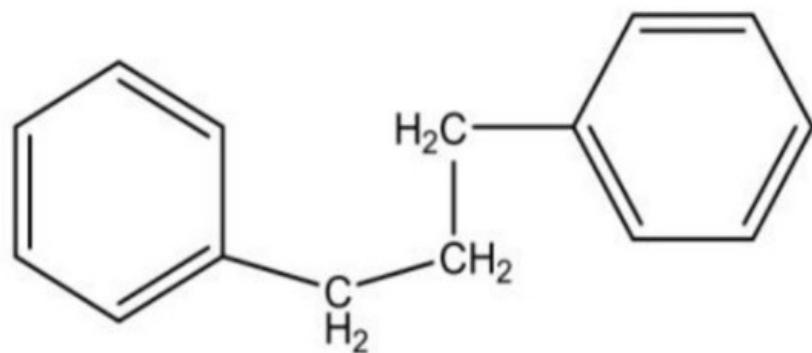


Gambar 2.11 Struktur Kimia Flavonoid
Sumber: (Noer *et al.*, 2018).

Gambar 2.11 menggambarkan struktur dasar flavonoid yang terdiri dari dua cincin aromatik (C₆) yang dihubungkan oleh tiga atom karbon (C₃), membentuk kerangka C₆-C₃-C₆. Cincin A dan B memberikan kestabilan struktural melalui sistem konjugasi ikatan rangkap terdelokalisasi, sedangkan jembatan C₃ (biasanya dalam bentuk heterosiklik) berperan penting dalam menentukan klasifikasi flavonoid (misalnya flavon, flavonol, isoflavon). Kelompok hidroksil (-OH) pada posisi tertentu dari cincin aromatik inilah yang memberikan kemampuan antioksidan, karena dapat mendonorkan atom hidrogen untuk menetralkan radikal bebas. Struktur ini juga memengaruhi bioaktivitas seperti kemampuan menangkap logam berat, menghambat enzim oksidatif, dan meningkatkan stabilitas membran sel (Caesario *et al.*, 2019).

b. Tanin

Tanin memiliki struktur yang terdiri dari cincin benzena (C₆) yang terikat dengan gugus hidroksil (-OH). Senyawa ini berperan sebagai antioksidan biologis dengan kemampuannya dalam mengendapkan protein dan menghelat logam (Noer *et al.*, 2018). Tanin menjadi salah satu komponen utama dalam tumbuhan *Rhizophora apiculata* yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari stres oksidatif akibat paparan radikal bebas (Berawi & Marini, 2018). Mekanisme kerja tanin dalam aktivitas antioksidan dan eliminasi radikal bebas serupa dengan flavonoid, tetapi dalam jumlah yang lebih besar (Caesario *et al.*, 2019; Mustofa & Anisya, 2020). Berikut ini ditampilkan struktur kimia tanin yang menggambarkan karakteristik khasnya sebagai senyawa bioaktif.

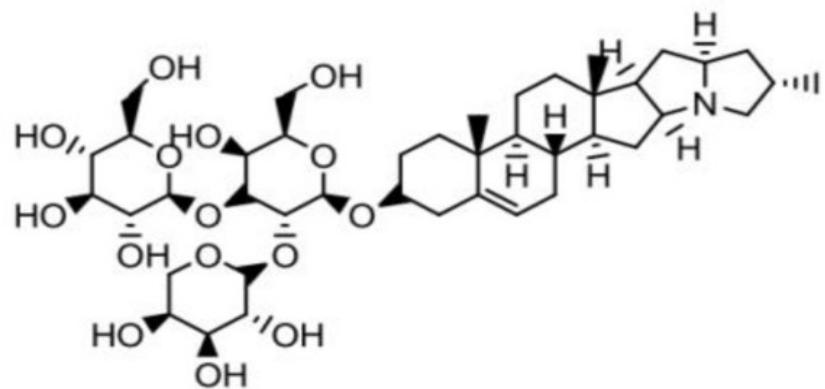


Gambar 2.12 Struktur Kimia Tanin

Sumber: (Noer *et al.*, 2018).

c. Saponin

Saponin memiliki sifat antiinflamasi dengan mencegah terbentuknya eksudat serta mengurangi permeabilitas pembuluh darah. Senyawa ini juga mampu mengganggu stabilitas membran sel bakteri, menyebabkan lisis sel, sehingga berperan sebagai antimikroba. Selain itu, saponin dapat digunakan sebagai agen pembersih dan antiseptik karena sifatnya yang menyerupai sabun, yang memungkinkan senyawa ini membentuk busa stabil serta memiliki toksisitas antifungi yang tinggi, sehingga efektif dalam membunuh mikroorganisme dan menghambat pertumbuhannya (Gentari *et al.*, 2016). Untuk mendukung penjelasan tersebut, berikut ditampilkan struktur kimia dasar dari saponin.



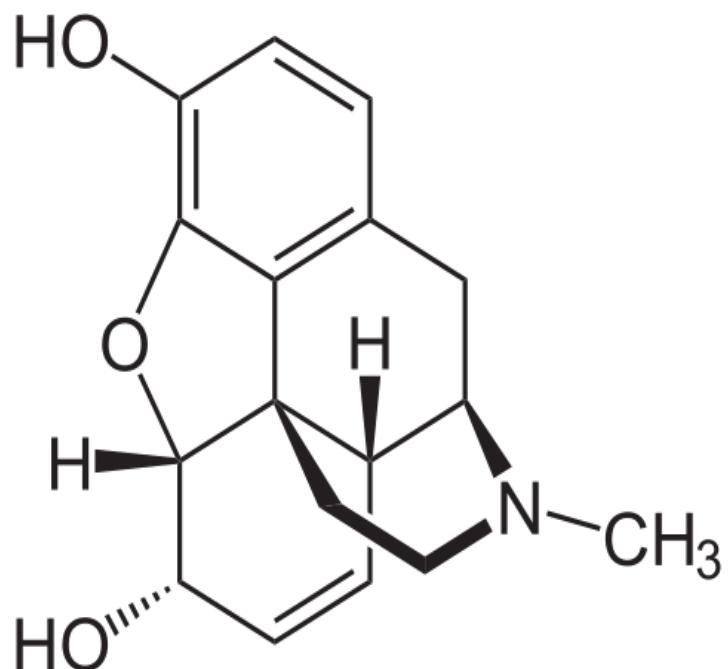
Gambar 2.13 Struktur Kimia Saponin

Sumber: (Noer *et al.*, 2018).

Gambar 2.13 memperlihatkan struktur kimia saponin yang terdiri dari dua bagian utama, yaitu aglikon (inti triterpenoid atau steroidal) dan rantai glikosida (gula) yang terikat secara glikosidik. Struktur amfipatik ini membuat saponin bersifat seperti deterjen, memungkinkan interaksi dengan membran sel, mengganggu integritas membran lipid, dan menyebabkan lisis pada sel mikroba. Gugus gula memengaruhi kelarutan air dan bioavailabilitas saponin, sementara bagian triterpenoid memberikan aktivitas farmakologis, seperti antiinflamasi dan imunostimulan. Struktur ini juga berperan dalam membentuk busa stabil, menjadikan saponin banyak dimanfaatkan dalam sediaan topikal antiseptik maupun antimikroba alami (Gentari *et al.*, 2016).

d. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa yang berasal dari metabolit primer asam amino melalui jalur biosintesis. Berdasarkan struktur kimianya, alkaloid diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok, seperti indole, karbazol, karbolin, kuinolin, isokuinolin, pirol, piperidin, dan purin. Sebagian besar alkaloid memiliki kemampuan untuk menghambat pelepasan sitokin inflamasi pada kadar mikromolar. Selain itu, alkaloid juga dapat berinteraksi dengan leukosit, neutrofil, serta sel endotel untuk menghambat proses peradangan pada tingkat sel (Bai *et al.*, 2021). Untuk memahami sifat bioaktifnya, berikut ini ditunjukkan struktur umum senyawa alkaloid.

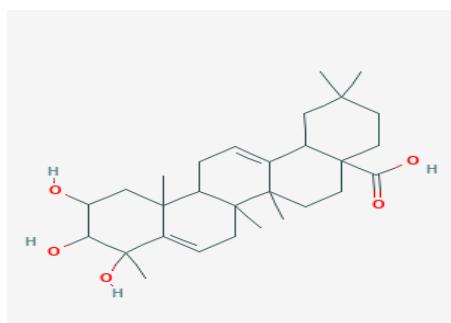


Gambar 2.14 Struktur Kimia Alkaloid
Sumber: (Noer *et al.*, 2018).

Gambar 2.14 menunjukkan struktur kimia alkaloid yang umumnya mengandung inti heterosiklik nitrogen (N), yang merupakan ciri khas dari golongan ini. Senyawa alkaloid dapat diklasifikasikan berdasarkan inti strukturnya, seperti indole, isoquinoline, quinoline, atau pyridine. Kelompok fungsional seperti -OH, =O, atau -CH₃ pada berbagai posisi menentukan potensi biologisnya. Dalam struktur tersebut, keberadaan gugus amina memberikan afinitas tinggi terhadap reseptor protein atau enzim, yang menjadikan alkaloid sangat efektif dalam menghambat pelepasan sitokin proinflamasi, memodulasi neurotransmitter, serta menghambat proliferasi sel imun. Selain itu, struktur ini mendukung aktivitas analgesik, anestetik, dan antiinflamasi (Bai *et al.*, 2021).

e. Terpenoid

Sementara itu, triterpenoid merupakan kelompok terpenoid terbesar yang umumnya ditemukan pada tumbuhan dan dalam jumlah terbatas pada hewan. Senyawa ini tersusun atas enam satuan isoprena dengan rumus molekul C₃₀H₄₈. Triterpenoid diketahui memiliki sifat antiinflamasi yang efektif baik dalam uji *in vitro* maupun *in vivo*. Selain itu, senyawa ini juga memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menangkap radikal bebas. Beberapa triterpenoid alami, seperti 1, diketahui dapat menghambat kerja enzim NADPH oksidase (NOX), sehingga membantu melawan stres oksidatif dan peradangan (Nguyen *et al.*, 2022). berikut ditampilkan struktur dasar triterpenoid untuk menggambarkan potensi terapeutiknya.



Gambar 2.15 Struktur Kimia Terpenoid

Sumber: (Noer *et al.*, 2018).

Gambar 2.15 menggambarkan struktur triterpenoid, senyawa yang tersusun dari 30 atom karbon (C₃₀) dengan konfigurasi siklik yang kompleks, umumnya dibentuk dari enam satuan isoprena. Struktur ini membentuk kerangka dasar sikloalkana (biasanya lima atau enam cincin) dengan gugus hidroksil atau karbonil yang tersebar di berbagai posisi. Kompleksitas struktur triterpenoid memengaruhi afinitasnya terhadap enzim dan reseptor biologis, sehingga memiliki potensi antiinflamasi, hepatoprotektif, dan imunomodulator. Gugus fungsional seperti -OH pada posisi tertentu memungkinkan triterpenoid untuk menetralkisir radikal bebas dan menekan ekspresi mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Karena itu, triterpenoid banyak dikembangkan sebagai agen terapeutik potensial.

2.5 Oxoferin

Oxoferin adalah antiseptik topikal modern berbasis senyawa kompleks aktif klorin (Cl^-) dalam bentuk oksigen teraktivasi, yang dikenal dengan nama generik *sodium chlorite stabilized* atau *active oxygen complex*. Senyawa ini bekerja melalui mekanisme oksidatif langsung terhadap struktur mikroorganisme, khususnya dengan menghancurkan dinding sel dan membran sitoplasmik patogen, sehingga menyebabkan lisis dan kematian sel secara cepat. Berbeda dengan antiseptik berbasis iodin atau alkohol, Oxoferin tidak menimbulkan iritasi pada jaringan sehat karena tidak menghasilkan panas atau reaksi kimia eksotermis berlebih saat diaplikasikan (Ali *et al.*, 2025).

Secara farmakodinamik, Oxoferin memiliki spektrum antimikroba yang luas, aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif, jamur, dan beberapa jenis virus. Keunggulan utama Oxoferin terletak pada kemampuannya untuk mendisinfeksi tanpa menghambat proliferasi fibroblas maupun migrasi keratinosit, yang penting dalam proses regenerasi luka. Selain itu, Oxoferin memiliki sifat non-sitotoksik dan isotonik, menjadikannya ideal untuk digunakan pada luka akut, kronis, maupun luka terbuka seperti luka sayat dan luka bakar ringan. Penggunaannya juga tidak menimbulkan perubahan warna jaringan, tidak menimbulkan sensasi terbakar, dan tidak mengganggu proses epitelisasi, sehingga sangat mendukung proses penyembuhan luka secara fisiologis (Parikh *et al.*, 2016).

Oxoferin tersedia dalam bentuk larutan topikal steril dan sering digunakan dalam bentuk irigasi luka, semprotan, atau rendaman luka. Mekanisme kerjanya yang berbasis *active oxygen species* memungkinkan eliminasi patogen secara cepat tanpa selektivitas tinggi terhadap tipe mikroba tertentu, serta tidak menyebabkan resistensi bakteri. Beberapa studi praklinis dan klinis menunjukkan bahwa Oxoferin dapat mempercepat waktu penyembuhan luka, mengurangi inflamasi, dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Stabilitas larutan Oxoferin terjaga pada pH netral hingga sedikit basa, dan penggunaannya dapat dikombinasikan dengan *dressing* luka modern tanpa mempengaruhi efektivitas bahan lain. Oleh karena itu, Oxoferin dianggap

sebagai salah satu antiseptik generasi baru yang aman, efektif, dan kompatibel untuk berbagai aplikasi klinis dalam perawatan luka (Bigliardi *et al.*, 2017; Saghiri *et al.*, 2020).

2.6 Ekstraksi Tanaman Obat

Ekstraksi merupakan salah satu metode penting dalam memperoleh sediaan obat tradisional, khususnya dalam mengekstraksi senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan. Proses ini menjadi langkah awal dalam pemisahan senyawa aktif dari bahan tanaman, sehingga sangat menentukan kualitas senyawa yang dihasilkan pada tahap selanjutnya. Pemilihan metode ekstraksi sangat dipengaruhi oleh karakteristik bahan baku serta jenis senyawa yang ingin diperoleh (Zhang *et al.*, 2018).

Pemilihan metode ekstraksi tidak hanya mempertimbangkan tingkat kemurnian ekstrak yang diinginkan, tetapi juga sifat fisik dan kimiawi senyawa target serta lokasi senyawa tersebut di dalam matriks bahan baku, apakah dalam keadaan bebas atau terikat di dalam sel. Sebelum proses ekstraksi dilakukan, umumnya diperlukan operasi pendahuluan seperti pencucian, pemotongan, pengecilan ukuran, dan pengeringan untuk membantu memperoleh hasil ekstraksi yang lebih optimal (Patra *et al.*, 2022).

Dalam proses ekstraksi senyawa bioaktif dari bahan tumbuhan, terdapat serangkaian tahapan yang sistematis dan krusial. Tahapan awal meliputi pemilihan dan persiapan bagian tumbuhan yang akan diekstrak. Bagian tanaman seperti daun, batang, atau akar dipilih secara cermat berdasarkan kandungan metabolit sekunder yang diyakini terkandung di dalamnya. Setelah itu, bahan tumbuhan tersebut akan menjalani proses pengeringan, baik secara alami maupun menggunakan oven, untuk mengurangi kadar air yang dapat menghambat proses ekstraksi dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme. Pengeringan diikuti dengan penggilingan menjadi bentuk serbuk atau simplisia halus, yang bertujuan untuk memperluas permukaan kontak bahan dengan pelarut, sehingga meningkatkan efisiensi dan mempercepat proses ekstraksi (Ahmad Najib *et al.*, 2024; Nadziatul & A.M. Muslihin, 2025).

Tahap selanjutnya adalah pemilihan pelarut ekstraksi. Pemilihan pelarut ini merupakan langkah fundamental yang sangat menentukan jenis senyawa yang akan terlarut dan terekstrak dari bahan tumbuhan. Pelarut dipilih secara spesifik berdasarkan polaritas senyawa target yang ingin diisolasi (Abubakar dan Haque, 2020).

Berdasarkan tingkat polaritasnya, pelarut dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori utama:

1. Pelarut Polar

Kelompok ini mencakup air, etanol, metanol, dan sejenisnya. Pelarut polar sangat efektif untuk menarik senyawa-senyawa yang bersifat polar, seperti flavonoid, tanin, dan beberapa jenis alkaloid (Ahmad Najib *et al.*, 2024). Contohnya, etanol 96% sering digunakan untuk mengekstrak senyawa flavonoid dan terpenoid dari daun salam (Ahmad Najib *et al.*, 2024).

2. Pelarut Semipolar

Contoh pelarut dalam kategori ini adalah etil asetat dan diklorometana. Pelarut semipolar memiliki kemampuan untuk melarutkan senyawa dengan tingkat polaritas menengah (Abubakar dan Haque, 2020).

3. Pelarut Nonpolar

Kategori ini meliputi n-heksana, kloroform, dan petroleum eter. Pelarut nonpolar digunakan untuk mengekstrak senyawa-senyawa yang bersifat nonpolar, seperti minyak atsiri, steroid, dan lipid (Altemimi *et al.*, 2021).

Jenis jenis metode ekstraksi yang dapat digunakan adalah sebagai berikut.

1. Maserasi

Metode ini merupakan teknik ekstraksi paling sederhana, dilakukan dengan merendam serbuk tanaman dalam pelarut pada suhu kamar dalam wadah tertutup. Setelah waktu tertentu, pelarut disaring untuk memisahkan ekstrak. Kelemahannya meliputi waktu ekstraksi yang lama, kebutuhan pelarut yang banyak, serta kemungkinan senyawa tertentu tidak terekstraksi sempurna. Namun, metode ini cocok untuk senyawa yang sensitif terhadap panas (termolabil) (Najib *et al.*, 2025).

2. Ultrasound-Assisted Solvent Extraction (UASE)

Teknik ini merupakan modifikasi maserasi dengan bantuan gelombang ultrasonik yang menghasilkan tekanan mekanik dan rongga dalam sel tanaman, sehingga mempercepat pelepasan senyawa aktif. Metode ini lebih cepat, hemat pelarut, dapat dilakukan pada suhu rendah, dan cocok untuk mengekstrak senyawa termolabil serta senyawa yang tidak stabil (Zhang *et al.*, 2018).

3. Perkolasi

Ekstraksi dilakukan secara kontinyu dengan mengalirkan pelarut dari atas ke bawah melewati serbuk tanaman dalam alat perkulator. Proses ini lebih efisien dibanding maserasi karena pelarut yang jenuh akan terus digantikan oleh pelarut baru. Namun, metode ini membutuhkan waktu lama, banyak pelarut, dan hasilnya bisa kurang optimal jika sampel tidak homogen (Abubakar dan Haque, 2020).

4. Refluks dan Destilasi Uap

Sampel dan pelarut dipanaskan dalam labu yang terhubung dengan kondensor. Uap pelarut dikondensasi kembali ke dalam labu untuk ekstraksi berulang. Metode ini lebih efisien dalam waktu dan penggunaan pelarut, serta lebih ramah lingkungan karena tidak selalu memerlukan pelarut organik. Namun, tidak cocok untuk senyawa termolabil karena melibatkan pemanasan (Abubakar dan Haque, 2020).

5. Sokletasi (*Soxhlet Extraction*)

Serbuk sampel ditempatkan dalam selongsong yang ditempatkan di atas labu berisi pelarut, dan diekstraksi secara berulang melalui kondensasi uap pelarut. Metode ini hemat pelarut dan waktu, serta memungkinkan ekstraksi berulang tanpa penggantian pelarut. Kekurangannya adalah risiko degradasi senyawa termolabil akibat suhu pelarut yang tinggi secara terus-menerus (Zhang *et al.*, 2018).

2.6.1 Formulasi Sediaan Emulgel

Komponen utama dalam formulasi emulgel meliputi gelling agent, fase emulsi, bahan aktif, serta zat tambahan seperti pengawet dan penstabil.

Salah satu gelling agent yang paling umum digunakan adalah Carbopol 940, yang dalam konsentrasi 1–2% mampu membentuk gel transparan dengan viskositas tinggi dan stabilitas yang baik, serta kompatibel terhadap berbagai bahan aktif alami maupun sintetis (Bakri *et al.*, 2023).

Fase emulsi dalam formulasi ini terdiri atas fase minyak seperti parafin cair atau minyak zaitun, yang dikombinasikan dengan emulsifier. Emulsifier yang digunakan biasanya merupakan kombinasi antara Tween 80 sebagai emulsifier hidrofilik (fase air) dan Span 80 sebagai emulsifier lipofilik (fase minyak), dengan rasio berkisar antara 1:2 hingga 1:4 untuk mencapai nilai *Hydrophilic-Lipophilic Balance* (HLB) optimal antara 8 hingga 12, yang penting dalam menjaga kestabilan sistem emulsi (Raharjo *et al.*, 2024). Bahan aktif berupa ekstrak tanaman, seperti ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*, umumnya ditambahkan dalam konsentrasi antara 2,5–10% tergantung pada potensi farmakologis dan kestabilan sediaan (AF Ekowati *et al.*, 2024).

Prosedur pembuatan emulgel diawali dengan preparasi fase gel. Carbopol 940 didispersikan dalam aquadest panas (sekitar 80–90°C), kemudian diaduk perlahan hingga homogen dan dibiarkan mengembang selama ±30 menit. Setelah pendinginan, larutan dinetralkan dengan penambahan Trietanolamin (TEA) hingga mencapai pH fisiologis kulit (±5,5–6,5) yang sekaligus akan memicu pembentukan struktur gel. Pada saat bersamaan, fase minyak disiapkan dengan melarutkan Span 80 dan bahan aktif ke dalam minyak (parafin cair), kemudian dipanaskan hingga 70°C. Fase air terdiri dari Tween 80, metilparaben, propilen glikol, dan aquadest, yang juga dipanaskan hingga suhu yang sama. Kedua fase dicampurkan dan dihomogenisasi pada kecepatan 2000–3000 rpm untuk membentuk emulsi yang stabil. Emulsi ini kemudian diinkorporasikan secara bertahap ke dalam basis gel sambil diaduk perlahan untuk mencegah terjadinya pemisahan fase (Bakri *et al.*, 2023).

Evaluasi mutu sediaan emulgel dilakukan melalui berbagai parameter fisik. Uji organoleptik digunakan untuk menilai warna, bau, dan konsistensi sediaan secara visual. Uji pH dilakukan untuk memastikan kesesuaian sediaan dengan kulit manusia, dengan nilai ideal antara 4,5–6,5 sesuai dengan standar SNI No. 06-2588. Viskositas diukur dengan viskometer Brookfield, dengan kisaran optimal untuk emulgel antara 6.000 hingga 50.000 cP sesuai SNI 16-4399-1996. Daya sebar sediaan dievaluasi dengan metode penekanan beban pada cawan petri untuk memperoleh diameter sebar yang ideal antara 5–7 cm. Uji daya lekat dilakukan dengan metode kaca objek, di mana waktu lepas ideal lebih dari 4 detik. Semua evaluasi ini penting untuk menjamin kestabilan dan kenyamanan penggunaan (Raharjo *et al.*, 2024).

Uji stabilitas dilakukan dengan metode freeze-thaw, yaitu menyimpan sediaan pada suhu 4°C dan 40°C secara bergantian setiap 12 jam selama 6 siklus, guna mengetahui ketahanan sediaan terhadap stres suhu. Kriteria kestabilan yang digunakan adalah tidak terjadi pemisahan fase dan perubahan viskositas tidak lebih dari 10%. Di samping uji fisik, evaluasi aktivitas farmakologis seperti efek antiinflamasi (misalnya melalui model edema pada tikus) dan antioksidan (menggunakan metode DPPH) juga menjadi bagian penting dalam validasi efektivitas sediaan emulgel yang mengandung bahan aktif herbal seperti *Rhizophora apiculata* (Watung *et al.*, 2020).

Tantangan utama dalam formulasi emulgel adalah ketidakstabilan emulsi, yang dapat diatasi dengan penyesuaian rasio Tween 80 dan Span 80, serta penambahan antioksidan seperti tokoferol atau BHT (0,01%) untuk mencegah degradasi bahan aktif. Selain itu, iritasi kulit akibat pH yang terlalu ekstrem atau konsentrasi gelling agent yang terlalu tinggi dapat diminimalkan dengan menjaga pH netral dan konsentrasi karbopol tidak lebih dari 2% (Bakri *et al.*, 2023). Oleh karena itu, formulasi sediaan emulgel memerlukan pendekatan multidisiplin yang menggabungkan

prinsip farmasi fisik, teknologi sediaan, dan farmakologi guna menghasilkan produk yang stabil, efektif, dan aman digunakan.

2.7 Gambaran Umum Hewan Coba

Hewan percobaan atau hewan laboratorium sering digunakan untuk membantu peneliti dalam mengembangkan dan memahami berbagai aspek penelitian. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu spesies yang paling umum dimanfaatkan dalam penelitian biomedis. Beberapa galur yang sering digunakan dalam penelitian mencakup *Sprague-Dawley*, *Wistar*, *Biobreeding*, *Long-Evans*, *Zucker*, *Hairless*, *Royal College of Surgeons*, dan *Shaking Rat Kawasaki*.

Tikus galur *Sprague-Dawley* menjadi pilihan utama dalam penelitian karena memiliki laju reproduksi yang cepat, sifat yang jinak, serta kemudahan dalam penanganannya. Tikus ini dapat hidup hingga 3,5 tahun, dengan berat badan tikus dewasa berkisar antara 450-520 gram untuk jantan dan 250-300 gram untuk betina (Rosidah *et al.*, 2020). Untuk memberikan gambaran visual mengenai hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini, berikut disajikan gambar tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley*.



Gambar 2.16 Hewan Coba (Iswari, 2023)

Gambar di atas menampilkan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley*, yang menjadi hewan percobaan dalam penelitian ini. Tikus *Sprague-Dawley* merupakan galur outbred yang banyak digunakan dalam penelitian *in vivo* karena memiliki karakteristik fisiologis dan metabolismik yang

serupa dengan manusia dalam berbagai aspek, terutama dalam hal respons terhadap cedera jaringan dan penyembuhan luka. Tikus ini memiliki tubuh yang relatif besar dibanding galur lainnya, pertumbuhan yang cepat, temperamen jinak, dan mudah beradaptasi dengan lingkungan laboratorium, sehingga mempermudah proses observasi dan perlakuan.

Dalam penelitian ini, tikus yang digunakan berjenis kelamin jantan dengan usia 2–3 bulan dan berat badan berkisar antara 180–250 gram. Pemilihan tikus jantan dilakukan untuk meminimalkan variabilitas hormonal yang umum terjadi pada tikus betina akibat siklus estrus, yang dapat memengaruhi respon imun dan inflamasi lokal. Setiap tikus dikondisikan terlebih dahulu melalui masa aklimatisasi selama 7 hari di lingkungan kandang yang memenuhi standar *animal care and use*, meliputi suhu ruangan 22–26°C, pencahayaan selama 12 jam terang dan 12 jam gelap, ventilasi cukup, serta pemberian pakan standar dan air minum secara *ad libitum*.

Kondisi fisiologis dan status kesehatan tikus dipantau setiap hari selama masa penelitian, termasuk sebelum dan sesudah perlakuan luka sayat dan aplikasi emulgel. Selain sebagai hewan model yang representatif, *Sprague-Dawley* juga dikenal memiliki respons penyembuhan luka yang cukup konsisten, sehingga sangat sesuai untuk mengevaluasi potensi farmakologis dari sediaan topikal seperti emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*. Penggunaan model ini memungkinkan hasil yang lebih terstandardisasi dan relevan dalam konteks translasi penelitian ke arah pengembangan terapi klinis pada manusia.

2.7.1 Taksonomi Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih galur *Sprague-Dawley* (*Rattus norvegicus domestica*), strain laboratorium yang sangat umum digunakan dalam riset biomedis karena temperamennya yang jinak, pertumbuhan cepat, dan respons fisiologis yang tahan diuji. Untuk menunjang pemahaman biologis dan identifikasi yang lebih sistematis, berikut adalah klasifikasi taksonomi dari hewan coba tersebut:

Tabel 2.2 Klasifikasi *Rattus norvergicus*Taksonomi *Rhizophora apiculata* sp

Kingdom	<i>Animalia</i>
Divisio	<i>Chordata</i>
Subdivisio	<i>Mamalia</i>
Class	<i>Rodentia</i>
Subclass	<i>Muridae</i>
Ordo	<i>Murinae</i>
Famili	<i>Rattus</i>
Genus	<i>Rattus norvergicus</i>
Spesies	<i>Sprague-Dawley</i>

Sumber: (Mustofa *et al.*, 2023).

Klasifikasi di atas menunjukkan bahwa tikus putih galur *Sprague-Dawley* tergolong ke dalam famili *Muridae* dan genus *Rattus*, dengan spesies *Rattus norvergicus*. Galur *Sprague-Dawley* sendiri merupakan strain yang dikembangkan secara khusus untuk keperluan riset karena kestabilan genetik dan karakternya yang dapat diprediksi. Hal ini menjadikannya sebagai model hewan yang ideal dalam uji efek penyembuhan luka karena mampu memberikan hasil yang representatif dan reproduksibel.

2.8 Penilaian Nagaoka

Dalam menilai efektivitas penyembuhan luka sayat secara makroskopis, penelitian ini mengacu pada metode penilaian yang dimodifikasi berdasarkan kriteria dari Nagaoka. Metode ini dinilai sesuai karena mempertimbangkan tiga aspek penting dalam proses penyembuhan luka, yaitu waktu penyembuhan luka, keberadaan infeksi lokal, dan adanya reaksi alergi lokal. Berikut adalah parameter dan skor yang digunakan dalam modifikasi kriteria penilaian Nagaoka: (Nagaoka *et al.*, 2000).

Tabel 2.3 Modifikasi Kriteria Penilaian Nagaoka

Parameter	Kriteria Penilaian	Skor	Interpretasi Skor
Waktu penyembuhan luka	Luka sembuh < 7 hari	3	Penyembuhan luka sangat baik dan berlangsung cepat
	Luka sembuh 7–14 hari	2	Penyembuhan luka berlangsung normal
	Luka sembuh > 14 hari	1	Penyembuhan luka lambat / tidak optimal
Infeksi lokal	Tidak terdapat infeksi	3	Kondisi luka bersih, proses penyembuhan optimal
	Terdapat infeksi lokal dengan pus	2	Penyembuhan luka terganggu oleh infeksi
	Terdapat infeksi lokal tanpa pus	1	Infeksi lokal ringan, penyembuhan kurang optimal
Reaksi alergi	Tidak terdapat reaksi alergi	3	Sediaan topikal ditoleransi dengan baik oleh jaringan
	Terdapat reaksi alergi lokal (kemerahan/bintik merah)	1	Terjadi iritasi atau reaksi hipersensitivitas lokal

Sumber: (Nagaoka *et al.*, 2000)

Dari tabel di atas, dapat dilihat bahwa penilaian efektivitas penyembuhan luka dalam penelitian ini mencakup tiga parameter utama, yaitu waktu penyembuhan luka, keberadaan infeksi lokal, dan munculnya reaksi alergi lokal.

Waktu penyembuhan luka merupakan indikator utama karena mencerminkan kecepatan respons tubuh dalam memperbaiki jaringan yang rusak. Semakin cepat luka menutup, semakin baik pula efisiensi proses regenerasi sel, reepitelisasi, dan pemulihan integritas kulit. Skor tertinggi diberikan apabila penyembuhan terjadi dalam waktu kurang dari 7 hari, yang menunjukkan proses penyembuhan berjalan optimal.

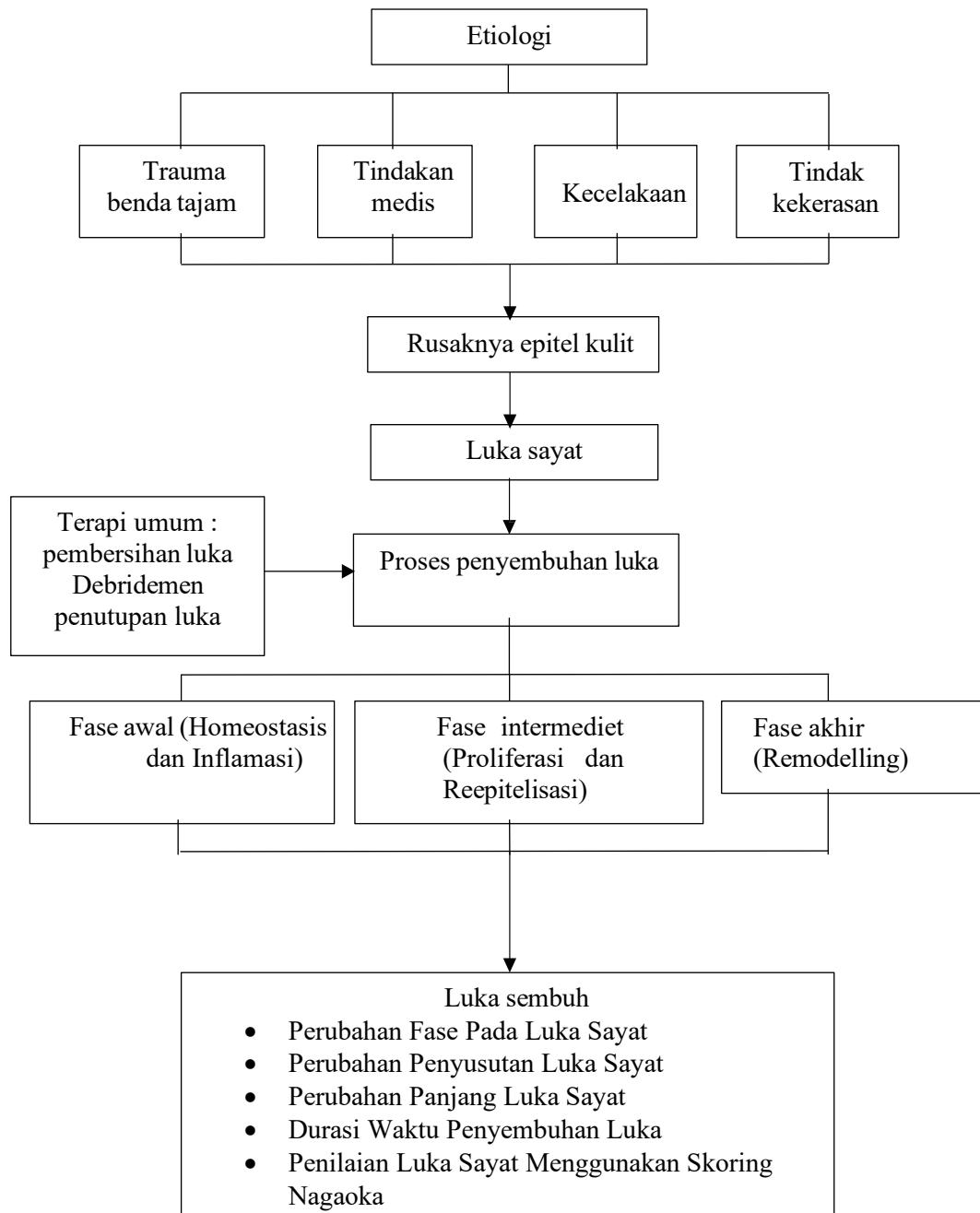
Infeksi lokal menjadi indikator penting lainnya, karena adanya infeksi menunjukkan bahwa sistem pertahanan tubuh belum cukup efektif untuk melawan kontaminan mikroba yang masuk ke luka. Luka yang tetap steril selama proses penyembuhan memperoleh skor tinggi, sedangkan luka yang

mengalami tanda-tanda infeksi seperti kemerahan, pembengkakan, eksudat purulen, atau bau tidak sedap akan mendapatkan skor lebih rendah.

Parameter ketiga adalah reaksi alergi lokal, yang mengacu pada respons tubuh yang tidak diinginkan terhadap bahan atau sediaan yang diberikan, seperti kemerahan, gatal, edema, atau dermatitis kontak. Ketidakhadiran reaksi alergi menandakan bahwa bahan uji, dalam hal ini emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*, memiliki kompatibilitas yang baik dengan kulit dan jaringan biologis tikus, sehingga aman digunakan secara topikal.

2.9 Kerangka Teori

Luka sayat merupakan salah satu bentuk luka terbuka yang terjadi akibat rusaknya jaringan epitel kulit, dan dapat disebabkan oleh berbagai etiologi. Untuk memahami proses penyembuhan luka secara menyeluruh, penting untuk menguraikan tahapan-tahapan yang dilalui mulai dari penyebab luka hingga mekanisme regeneratif jaringan. Oleh karena itu, kerangka teori berikut disusun untuk menggambarkan hubungan antara faktor penyebab luka sayat, proses penyembuhannya, serta *outcome* yang diharapkan.



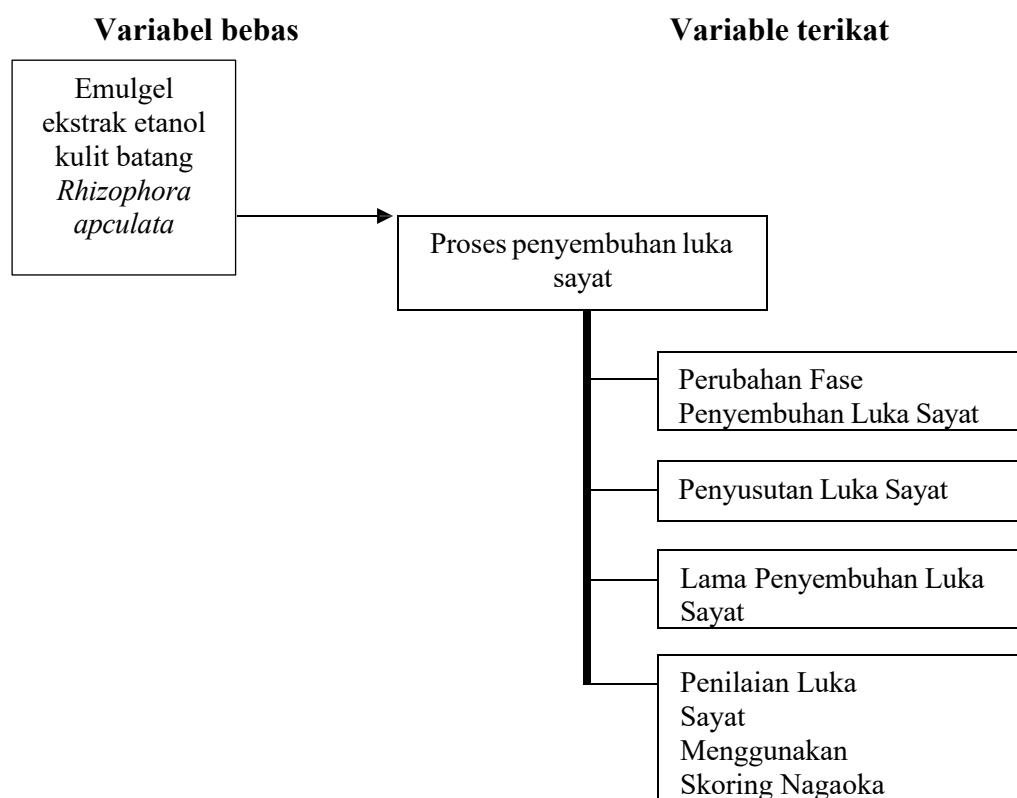
Gambar 2.17 Kerangka Teori

Berdasarkan kerangka teori di atas, proses penyembuhan luka sayat diawali dengan adanya etiologi yang beragam seperti trauma benda tajam, tindakan medis, kecelakaan, atau tindak kekerasan, yang menyebabkan kerusakan epitel kulit. Terapi umum seperti pembersihan luka dan debridement menjadi langkah awal penting dalam mendukung proses penyembuhan. Penyembuhan luka kemudian berlangsung dalam tiga fase utama, yaitu fase awal (homeostasis dan

inflamasi), fase intermediate (proliferasi dan reepitelisasi), serta fase akhir (remodeling). Setiap fase memiliki peran penting dalam membentuk jaringan baru hingga akhirnya luka mengalami penutupan dan mencapai kesembuhan. *Outcome* dari proses ini diukur melalui laju penutupan luka dan panjang luka yang tersisa.

2.10 Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini, untuk memvisualisasikan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat yang diteliti, disusunlah kerangka konsep berikut.



Gambar 2.18 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka konsep tersebut, variabel bebas dalam penelitian ini adalah emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*. Sediaan topikal ini dihipotesiskan mampu mempercepat dan memperbaiki proses penyembuhan luka sayat. Variabel terikatnya adalah proses penyembuhan luka sayat yang diukur berdasarkan beberapa indikator, yaitu fase penyembuhan luka, penurunan panjang luka, lama penyembuhan, dan skor penyembuhan luka menggunakan instrumen Nagaoka.

2.11 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dibahas, didapatkan hipotesis penelitian sebagai berikut:

H0: Pemberian formulasi emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* tidak berpengaruh terhadap fase penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H1: Pemberian formulasi emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap fase penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H0: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* tidak berpengaruh terhadap penyusutan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H1: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap penyusutan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H0: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* tidak berpengaruh terhadap perubahan panjang luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H1: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap perubahan panjang luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H0: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* tidak berpengaruh terhadap lama penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H1: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap lama penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H0: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* tidak berpengaruh terhadap skor penilaian penyembuhan luka secara makroskopis menggunakan kriteria modifikasi Nagaoka pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

H1: Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap skor penilaian penyembuhan luka secara makroskopis menggunakan kriteria modifikasi Nagaoka pada tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik murni (*true experimental laboratory research*) dengan *Metode post-test only control group design*, yaitu rancangan eksperimental di mana subjek dibagi secara acak ke dalam beberapa kelompok dan hanya dilakukan pengamatan setelah pemberian perlakuan. Desain ini dipilih karena efektif dalam menilai efek suatu intervensi tanpa bias dari pengukuran awal (*pre-test*) dan sangat sesuai untuk penelitian *in vivo* yang melibatkan hewan coba (Mustofa & Tarigan, 2023).

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus 2025 – Oktober 2025 di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Hewan uji coba (*Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley*) dipelihara di *animal house* FK Unila. Determinasi kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* dilakukan di Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung dan pembuatan ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* dilakukan di Laboratorium kimia organik (FMIPA) Universitas Lampung. Pengamatan dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini terdiri dari tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*. Hewan coba yang digunakan berumur antara 8 hingga 13 minggu dengan berat badan berkisar antara 150 hingga 200 gram, sebanyak 30 ekor yang terbagi menjadi enam kelompok perlakuan. Tikus-tikus tersebut diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor yang merupakan mitra kerja dari IPB University.

3.3.2 Sampel Penelitian

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federer, sebagai berikut: (Federer, 1955)

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

Keterangan:

n = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan t = jumlah kelompok perlakuan

Penelitian ini melibatkan enam kelompok perlakuan. Kelompok kontrol normal (KN) terdiri dari tikus yang diberi luka sayat kemudian diberikan basis emulgel secara topikal pada luka sayat. Kelompok kontrol positif (+) terdiri dari tikus yang diberi luka sayat kemudian diobati dengan oxoferin. Kelompok perlakuan 1 adalah tikus yang diberikan luka sayat dan diolesi emulgel ekstrak daun bakau dengan konsentrasi 1%. Kelompok perlakuan 2 menerima perlakuan serupa namun dengan konsentrasi ekstrak 2,5%, sedangkan kelompok perlakuan 3 menggunakan ekstrak daun bakau minyak dengan konsentrasi 5%. Sementara itu, kelompok kontrol negatif (K-) merupakan tikus yang diberikan luka sayat dan hanya diberikan aquadest sebagai perlakuan. Dengan demikian, jumlah kelompok (t) dalam penelitian ini adalah 6.

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15 \quad (6 - 1)(n - 1) \geq 15$$

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

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

$$n \geq 3 + 1$$

$$n \geq 4 \text{ (Pembulatan ke 5)}$$

Dengan demikian, setiap kelompok dalam penelitian ini terdiri dari 5 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*. Untuk

mengantisipasi kemungkinan terjadinya pengeluaran subjek karena tidak memenuhi kriteria selama proses perlakuan, jumlah sampel ditambahkan sebesar 10% dari total sampel per kelompok (Federer, 1955).

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

Oleh karena itu, untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out*, ditambahkan 1 ekor tikus pada setiap kelompok. Berdasarkan perhitungan tersebut, total tikus yang digunakan dalam penelitian ini menjadi 36 ekor *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley*.

Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan

No.	Parameter dan Deskripsi	Skor
1	Kelompok Kontrol Normal (KN)	Kelompok tikus dengan luka sayat, diberi basis gel
2	Kelompok Kontrol (K+)	Kelompok tikus dengan luka sayat, diberi Oxoferin
3	Kelompok kontrol (K-)	Kelompok tikus dengan luka sayat, diberi Aquadest
4	Kelompok Perlakuan 1	Kelompok tikus dengan luka sayat dan beri emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (<i>Rhizophora apiculata</i>) dosis 1%
5	Kelompok Perlakuan 2	Kelompok tikus dengan luka sayat dan diberi emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (<i>Rhizophora apiculata</i>) dosis 2,5%
6	Kelompok Perlakuan 3	Kelompok tikus dengan luka sayat dan diberikan emulgel ekstrak kulit batang bakau (<i>Rhizophora apiculata</i>) dosis 10%

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas merupakan variabel yang mempengaruhi atau menjadi sebab perubahan atau timbulnya variabel terikat. Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian aquadest, oxoferin, basis gel dan pemberian emulgel ekstrak daun bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan variasi konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5% dikarenakan pada konsentrasi tersebut memiliki kandungan flavonoid tertinggi (Suhendra *et al.*, 2019).

3.4.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

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

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*.
2. Berusia kurang lebih 2 hingga 3 bulan.
3. Memiliki berat sekitar 150-200 gram.
4. Jenis kelamin jantan.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus yang mati
2. Jenis kelamin betina.
3. Tikus yang sakit

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional digunakan untuk menjelaskan variabel bebas dan variabel terikat secara spesifik berdasarkan karakteristik yang dapat diamati dan diukur. Pendefinisian ini bertujuan agar peneliti dapat melakukan observasi serta

pengukuran terhadap objek atau fenomena penelitian secara sistematis dan akurat. Definisi operasional yang digunakan dalam penelitian ini disajikan dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 3.2 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Variabel bebas					
Emulgel ekstrak etanol kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i>	Emulgel dari ekstrak etanol 95% kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i> yang diformulasikan dalam konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5%. Diberikan secara topikal sebanyak 0,2 ml 2 kali sehari selama 14 hari pada luka sayat (Istiqomah & Akuba, 2021).	Pipet tetes	Ekstrak diberikan sesuai konsentrasi dan volume yang ditentukan	Diberi / tidak diberi	Kategorik (Nominal)
Oxoferin® (kontrol positif)	Sediaan topikal larutan Oxoferin® yang mengandung sodium chlorite distabilkan, diberikan topikal 2 kali sehari sebanyak 0,2 ml selama 14 hari (Ali <i>et al.</i> , 2025).	Lembar observasi	Pengamatan terhadap aplikasi dilakukan dan dicatat dalam lembar observasi	Diberi / tidak diberi	Kategorik (Nominal)
Kontrol negatif (basis emulgel)	Emulgel tanpa kandungan ekstrak maupun zat aktif, diberikan 2 kali sehari sebanyak 0,2 ml selama 14 hari (Istiqomah & Akuba, 2021).	Lembar observasi	Aplikasi topikal dicatat dalam lembar observasi	Diberi / tidak diberi	Kategorik (Nominal)
Variabel terikat					
Fase penyembuhan luka	Fase inflamasi (hari 1–3): kemerahan, pembengkakan, edema, eksudat. Fase proliferasi (hari 4–8): Luka menyusut, terbentuk jaringan granulasi berwarna kemerahan, dan penutupan tepi luka oleh jaringan epitel. Fase remodeling awal (setelah hari ke-8): tertutupnya luka secara sempurna, permukaan	Lembar observasi	Hasil observasi visual luka setiap hari sekali selama 14 hari	Hari ke- (fase inflamasi, proliferasi, remodeling)	Numerik

Penyusutan panjang luka	kulit tampak lebih rata dan kering, serta mulai terbentuk jaringan parut (Nagar <i>et al.</i> , 2016).	Jangka sorong	Mengukur panjang luka setiap hari selama 14 hari.	mm / % perubahan	Numerik
Lama penyembuhan luka	Perubahan panjang luka sayat yang diukur dari hari ke-0 hingga hari ke-14. Rumus: Ln (Lo = panjang luka hari ke-0, Ln = panjang luka hari ke-n) (Nagar <i>et al.</i> , 2016).	Lembar observasi	Dicatat berdasarkan kondisi makroskopik luka harian	Hari	Numerik
Panjang luka sayat	Hari ke berapa luka dinyatakan sembuh total (tertutup sempurna, tanpa eksudat dan inflamasi) (Kurniawaty & Karima, 2021).	Jangka sorong	Panjang luka diukur secara langsung pada luka sayat setiap hari sekali selama 14 hari dengan posisi dan titik ukur yang sama.	mm / % perubahan	Numerik
Skor penyembuhan luka (Nagaoka modifikasi)	Panjang linear luka sayat yang diukur pada permukaan kulit tikus sejak hari ke-0 (awal perlakuan) hingga hari ke-14 untuk menilai proses penyembuhan luka (Nagar <i>et al.</i> , 2016).	Lembar skoring Nagaoka	Penilaian tiap hari sekali (hari ke 1-14)	Skor 3–9	Ordinal
Kriteria luka sembuh	Skor berdasarkan parameter makroskopis (Lama penyembuhan, infeksi lokal, dan reaksi alergi). Semakin besar skor, semakin baik (Nagaoka <i>et al.</i> , 2000).	Lembar observasi	Hasil observasi makroskopis dicatat pada hari sembahnya luka	1: Sembuh 2: Tidak sembuh	Numerik

3.7 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.7.1 Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: sarung tangan (*handscoot*), gunting, blender, timbangan analitik, corong Büchner, labu

Erlenmeyer, *rotary evaporator*, silet cukur dan silet golt, kamera, pipet tetes, oven, jangka sorong, kandang hewan, masker, *waterbath* (penangas air), gelas ukur, batang pengaduk, kapas alkohol, sput, serta perlengkapan tulis.

3.7.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*), tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), alkohol swab, etanol 96%, kertas label, sekam sebagai alas kandang tikus, air suling (aquadest), serta pakan dan air minum untuk tikus.

3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1 Penyediaan Ekstrak Kulit Batang Bakau (*Rhizophora apiculata*)

Proses pembuatan ekstrak kulit batang bakau akan dilakukan di Laboratorium Kimia FMIPA Universitas Lampung yang telah memenuhi standar dalam hal fasilitas, peralatan, dan tenaga laboran. Sebagai langkah awal, disiapkan sekitar 7 kg Kulit batang bakau minyak yang kemudian dicuci menggunakan air bersih untuk menghilangkan debu dan kotoran yang menempel. Kulit batang tersebut lalu dikeringkan di bawah paparan sinar matahari tidak langsung hingga kadar airnya berkurang.

Setelah kering, kulit batang bakau dihaluskan menggunakan alat diskmill hingga menjadi serbuk halus. Sebanyak 500 gram serbuk kulit batang selanjutnya direndam dalam 1500 ml etanol 96% selama 6 jam sambil diaduk secara berkala, lalu didiamkan selama 72 jam. Setelah proses perendaman selesai, campuran disaring menggunakan corong Büchner dan kertas saring untuk memperoleh filtrat.

Filtrat tersebut kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak pekat, dan dilanjutkan dengan proses pengeringan di dalam oven bersuhu 50°C untuk menghasilkan ekstrak

yang lebih kental. Ekstrak kental tersebut selanjutnya dicampurkan dengan basis gel (Mustofa & Anisya, 2020).

3.8.2 Langkah Kerja

- a. Seluruh tikus uji akan menjalani proses aklimatisasi selama satu minggu di *Animal House*. Selama periode ini, tikus ditempatkan dalam kondisi lingkungan yang terkontrol dan diberi pakan serta air minum secara ad libitum untuk menyesuaikan diri sebelum perlakuan diberikan.
- b. Penelitian ini menggunakan total 36 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang dibagi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 6 ekor.
- c. Seluruh alat dan bahan yang dibutuhkan disiapkan sebelum dimulainya penelitian.
- d. Bulu pada punggung bagian belakang tikus dicukur menggunakan silet cukur untuk memudahkan pembuatan luka.
- e. Setelah proses pencukuran, area punggung yang akan disayat dibersihkan dengan alkohol 70% sebagai tindakan antiseptik.
- f. Sebelum dilakukan pembuatan luka, tikus dianestesi terlebih dahulu menggunakan kombinasi ketamine dan xylazine agar mengurangi rasa nyeri.
- g. Luka sayat dibuat dengan menggunakan skalpel steril sepanjang ± 20 mm hingga mencapai lapisan dermis sekitar 2 mm, yang ditandai dengan munculnya perdarahan. Luka dibuat sejajar dengan tulang punggung. Setelah luka terbentuk, area luka dibersihkan dengan dialiri aquadest steril hingga perdarahan berhenti (Ravida, Elyani, & Andriana, 2019).
- h. Setelah pembuatan luka, tikus diberikan perlakuan sesuai kelompok masing-masing.
- i. Pembagian kelompok perlakuan sebagai berikut:
 - Kelompok N (KN / Kontrol Normal): Tikus diberi luka sayat dan diolesi basis gel.

- Kelompok I (K- / Kontrol Negatif): Tikus diberi luka sayat dan diberi aquadest.
 - Kelompok II (K+ / Kontrol Positif): Tikus diberi luka sayat dan diberikan oxoferin sebagai pembanding standar.
 - Kelompok III (P1): Tikus diberi luka sayat dan diberikan emulgel ekstrak daun *Rhizophora apiculata* dengan konsentrasi 1%.
 - Kelompok IV (P2): Tikus diberi luka sayat dan diberikan emulgel ekstrak daun *Rhizophora apiculata* dengan konsentrasi 2,5%.
 - Kelompok V (P3): Tikus diberi luka sayat dan diberikan emulgel ekstrak daun *Rhizophora apiculata* dengan konsentrasi 5%.
- j. Perlakuan dilakukan dua kali setiap hari pada waktu yang sama selama 14 hari berturut-turut.

3.8.3 Prosedur Pembuatan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata*

3.8.3.1 Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam pembuatan emulgel antara lain timbangan analitik, oven, alat penghancur (*grinder*), ayakan mesh 40, gelas ukur, beaker glass, corong Buchner, *rotary evaporator*, mortar dan stamper, cawan porselen, viskometer Brookfield, pH meter, serta alat uji daya sebar dan daya lekat. Bahan-bahan yang digunakan meliputi kulit batang *Rhizophora apiculata* kering, etanol 96% sebagai pelarut, dan komponen formulasi emulgel seperti Carbopol 940, propilen glikol, Tween 80, Span 80, metilparaben, propilparaben, trietanolamin (TEA), parafin cair, serta aquadest (Acnes *et al.*, 2024).

3.8.3.2 Preparasi Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata*

Kulit batang *Rhizophora apiculata* yang telah dikeringkan dilakukan proses penggilingan hingga menjadi serbuk, kemudian disaring menggunakan ayakan mesh 40. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi, menggunakan pelarut etanol 96% dengan

rasio 1:7 selama 3x24 jam. Filtrat dari hasil maserasi disaring, kemudian dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50–60°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak ini kemudian disimpan dalam wadah tertutup pada suhu dingin (4°C) hingga siap digunakan dalam formulasi (Bakri dkk., 2024.; Raharjo dkk., 2023.)

3.8.3.3 Prosedur Pembuatan Emulgel

Pembuatan emulgel dilakukan melalui tiga tahapan utama, yaitu pembuatan basis emulsi, pembuatan gel, dan pencampuran emulsi ke dalam basis gel

1. Pembuatan Emulsi

Fase air terdiri dari campuran tween 80 dan aquadest yang dimasukkan ke dalam cawan, sementara fase minyak terdiri dari paraffin cair, propilen glikol, dan ekstrak kulit batang bakau minyak dimasukkan ke dalam cawan lain secara terpisah. Kedua fase ini kemudian dipanaskan menggunakan water bath pada suhu 70°C hingga larut. Masing-masing fase kemudian dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1500 rpm. Setelah itu, fase minyak ditambahkan ke dalam fase air, kemudian ditambahkan sisa aquadest dan diaduk menggunakan vortex hingga kedua fase homogen.

2. Pembuatan Basis Gel

Karbopol 940 dikembangkan dengan melarutkan karbopol 940 dalam aquadest. Aduk secara perlahan sampai larut sempurna dan membentuk gel yang kental dan transparan. Setelah gel terbentuk, melarutkan DMDM Hydantoin ke dalam propilen glikol dan menambahkannya ke dalam karbopol 940.

3. Pencampuran Basis Gel dan Emulsi

Proses penggabungan dilakukan dengan cara mengaduk secara perlahan namun merata untuk mengintegrasikan emulsi ke dalam gel secara homogen lalu ditetesi TEA hingga terbentuk massa emulgel. (Istiqomah & Akuba, 2021).

3.8.3.4 Optimasi Basis Emulgel

Optimasi basis emulgel dilakukan untuk memperoleh formula dasar gel yang stabil, nyaman digunakan, serta mampu membawa bahan aktif secara optimal ke permukaan kulit. Dalam penelitian ini, Karbopol 940 digunakan sebagai gelling agent karena memiliki viskositas yang baik, kestabilan tinggi, serta kompatibilitas yang luas dengan bahan aktif alami maupun sintetis (Taléns-Visconti *et al.*, 2024).

Proses optimasi diawali dengan pembuatan beberapa variasi konsentrasi Karbopol 940, yaitu 1%, 2,5%, dan 5%. Setiap formula diuji karakteristik fisiknya meliputi uji organoleptik (warna, bau, konsistensi), pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas. Pembuatan basis emulgel dilakukan dengan mendispersikan Karbopol 940 dalam aquades hingga homogen, kemudian ditambahkan propilen glikol dan pengawet DMDM hydantoin. Fase emulsi dibuat dari parafin cair (fase minyak) dan Tween 80 (fase air), kemudian digabung dan dihomogenkan menggunakan ultra turrax (Bakri *et al.*, 2023).

Berdasarkan hasil evaluasi, basis dengan konsentrasi Karbopol 940 sebesar 1% dipilih sebagai formula dasar karena menunjukkan stabilitas fisik terbaik: pH berada dalam kisaran 4,5–6,5 (pH kulit), daya sebar berada dalam rentang ideal (5–7 cm), daya lekat optimal (>1 detik), serta viskositas dalam kisaran sediaan semisolid (2000–4000 cPs). Basis ini kemudian digunakan sebagai dasar sediaan dalam formulasi emulgel ekstrak *Rhizophora apiculata* (Nugraheni *et al.*, 2024).

3.8.3.5 Formulasi Emulgel Ekstrak *Rhizophora apiculata*

Setelah didapatkan basis emulgel optimal dengan menggunakan Karbopol 940 sebesar 1%, dilakukan formulasi sediaan emulgel ekstrak *Rhizophora apiculata* dengan tiga variasi konsentrasi bahan aktif, yaitu 1% (F1), 2,5% (F2), dan 5% (F3). Ekstrak *Rhizophora apiculata* dipilih karena memiliki kandungan flavonoid, tanin, dan triterpenoid yang berperan dalam proses penyembuhan luka melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan, dan stimulasi regenerasi jaringan.

Tiap formula mengandung bahan tambahan yang sama, terdiri dari Karbopol 940 sebagai *gelling agent*, propilen glikol sebagai humektan dan pelarut, parafin cair sebagai emolien, Tween 80 dan Span 80 sebagai emulgator, serta DMDM hydantoin sebagai pengawet. TEA (Triethanolamine) ditambahkan secukupnya untuk menyesuaikan pH serta memperkuat pembentukan gel.

Tabel 3.3 Formulasi Emulgel

Bahan	F0	F1 (5%)	F2 (10%)	F3 (15%)	Fungsi
Ekstrak <i>Rhizophora</i> <i>apiculata</i>	-	1 g	2,5 g	5 g	Bahan aktif (penyembuhan luka)
Karbopol 940	1 g	1 g	1 g	1 g	<i>Gelling agent</i>
Propilen Glikol	10 g	10 g	10 g	10 g	Humektan
DMDM Hydantoin	0,6 g	0,6 g	0,6 g	0,6 g	Pengawet
Parafin Cair	10 g	10 g	10 g	10 g	Emolien (fase minyak)
Span 80	1,4 g	1,4 g	1,4 g	1,4 g	Surfaktan fase minyak
Tween 80	3,6 g	3,6 g	3,6 g	3,6 g	Surfaktan fase air
TEA	q.s	q.s	q.s	q.s	Penyesuai pH
Aquades	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	Pelarut utama, hingga 100 g total sediaan

Sumber: (Istiqomah & Akuba, 2021)

3.8.3.6 Evaluasi Karakteristik Fisikokimia Emulgel

Uji stabilitas fisik bertujuan untuk menilai kestabilan sediaan emulgel ekstrak *Rhizophora apiculata* terhadap berbagai parameter fisik selama periode penyimpanan tertentu. Stabilitas sediaan sangat penting agar bahan aktif tetap efektif dan sediaan tetap aman serta nyaman digunakan. Parameter yang diamati meliputi organoleptik, pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas (Abdullah *et al.*, 2023).

- Organoleptik: Evaluasi warna, bau, dan konsistensi dilakukan secara visual.
- Homogenitas: Sediaan harus menunjukkan distribusi bahan aktif yang merata tanpa partikel kasar.
- pH: Pengukuran pH dilakukan untuk memastikan kesesuaian dengan kulit, idealnya berada dalam rentang 4,5–6,5.
- Daya Sebar: Daya sebar ideal berada dalam rentang 5–7 cm, untuk memastikan kemudahan aplikasi.
- Daya Lekat: Diukur dalam detik, idealnya lebih dari 4 detik untuk menjamin lama kontak sediaan dengan kulit.
- Viskositas: Diuji menggunakan viskometer untuk mengetahui konsistensi dan aliran sediaan. Standar viskositas emulgel berkisar antara 6.000–50.000 cP.

3.8.4 Cara Menilai Penyembuhan Luka

3.8.4.1 Panjang Luka

Pengukuran panjang luka dilakukan menggunakan jangka sorong dengan satuan milimeter (mm), dimulai dari ujung atas hingga ujung bawah luka. Pengukuran dilakukan setiap hari, dimulai sejak hari pertama perlakuan hingga hari ke-14. Seluruh tikus dari masing-masing kelompok akan diukur panjang lukanya secara individual untuk memperoleh data yang akurat mengenai perkembangan proses penyembuhan (Nagar *et al.*, 2016).

3.8.4.2 Lama Penyembuhan Luka

Durasi penyembuhan luka akan dihitung dalam satuan hari, yaitu sejak hari perlakuan hingga luka dinyatakan sembuh sepenuhnya. Luka dianggap sembuh apabila tampak sedikit jaringan granulasi, permukaan luka terlihat bersih, dan tidak ditemukan kehilangan jaringan (Kurniawaty & Karima, 2021).

3.8.4.3 Kriteria Luka Sembuh

Penilaian penyembuhan luka secara makroskopis pada model luka sayat kulit tikus umumnya dilakukan dengan memantau perubahan luas luka dari waktu ke waktu menggunakan dokumentasi fotografis yang dianalisis dengan perangkat lunak pengolah citra. Salah satu parameter utama adalah persentase penutupan luka (*wound contraction*), yang dihitung berdasarkan pengurangan luas luka dibandingkan dengan ukuran awal pada hari pertama. Formula yang sering digunakan adalah

$$Wound closure (\%) = [(A_0 - A_t)/A_0] \times 100,$$

dengan A_0 adalah luas luka pada hari pertama dan A_t adalah luas luka pada hari pengamatan. Selain itu, parameter makroskopis lainnya seperti warna jaringan luka, edema, eksudat, dan pembentukan keropeng juga dicatat secara sistematis untuk menilai fase penyembuhan dan kemungkinan infeksi atau peradangan berlebih. Dokumentasi foto luka umumnya dilakukan setiap hari dan evaluasi makroskopis ini menjadi penting karena bersifat non-invasif serta dapat dilakukan secara berulang sepanjang waktu tanpa mengganggu proses penyembuhan luka (Moalla Rekik *et al.*, 2016).

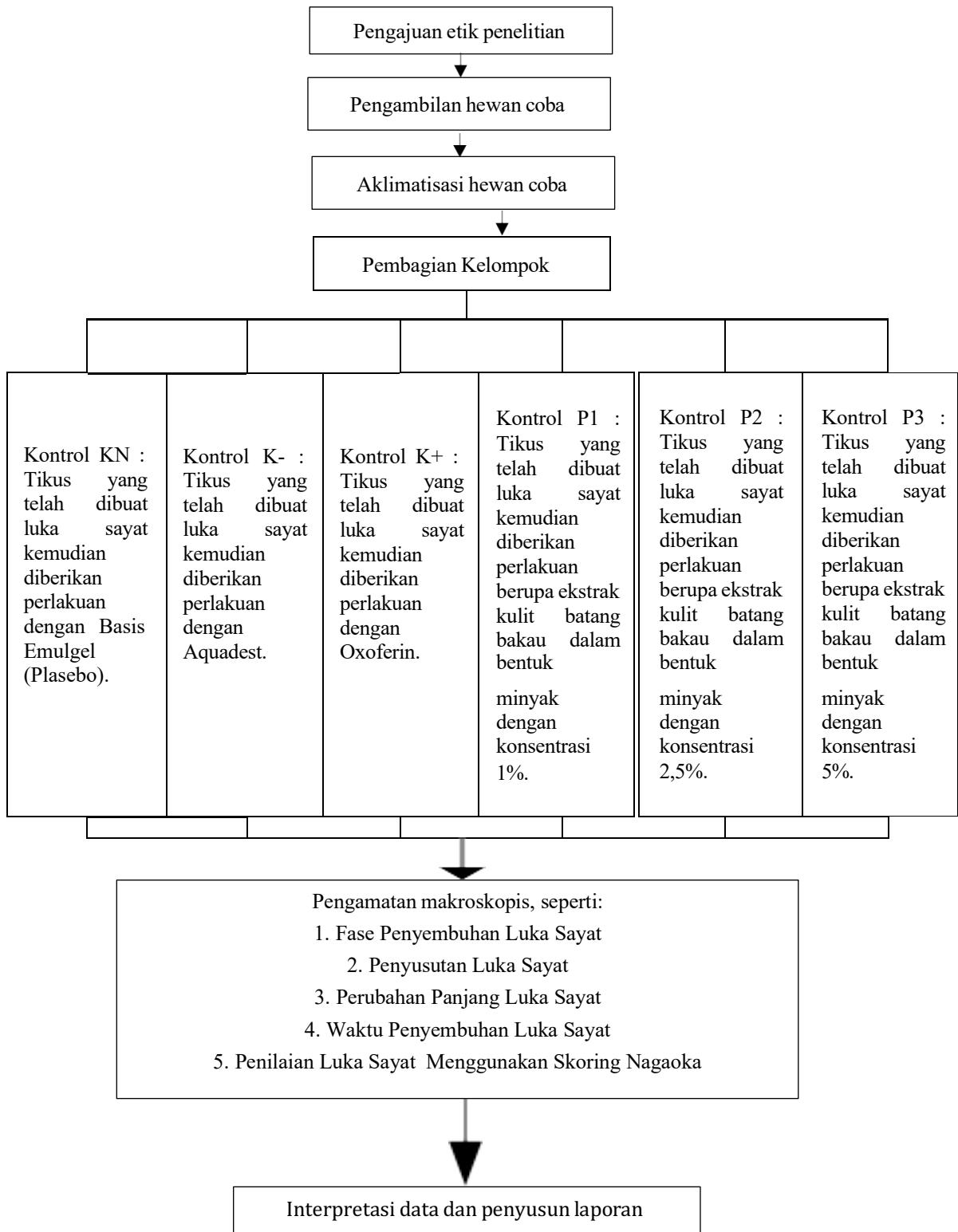
3.8.4.4 Skor Nagaoka

Tabel 3.4 Modifikasi Kriteria Penilaian Nagaoka

Parameter	Kriteria Penilaian	Skor	Interpretasi Skor
Waktu penyembuhan luka	Luka sembuh < 7 hari	3	Penyembuhan luka sangat baik dan berlangsung cepat.
	Luka sembuh 7–14 hari	2	Penyembuhan luka berlangsung normal.
	Luka sembuh > 14 hari	1	Penyembuhan luka lambat / tidak optimal.
Infeksi lokal	Tidak terdapat infeksi luka	3	Kondisi luka bersih, proses penyembuhan optimal.
	Terdapat infeksi lokal dengan pus	2	Penyembuhan luka terganggu oleh infeksi.
Reaksi alergi	Terdapat infeksi lokal tanpa pus	1	Infeksi lokal ringan, penyembuhan kurang optimal.
	Tidak terdapat reaksi alergi	3	Sediaan topikal ditoleransi dengan baik oleh jaringan.
	Terdapat reaksi alergi lokal (kemerahan/bintik merah)	1	Terjadi iritasi atau reaksi hipersensitivitas lokal.

Sumber: (Nagaoka *et al.*, 2000)

3.8.5 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

Berdasarkan alur di atas, penelitian diawali dengan pengajuan etik sebagai bentuk kepatuhan terhadap prinsip etika penelitian hewan. Setelah mendapatkan persetujuan etik, dilakukan proses pengambilan dan aklimatisasi hewan coba untuk memastikan adaptasi terhadap lingkungan laboratorium. Selanjutnya, tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* dibagi ke dalam tujuh kelompok: satu kelompok kontrol negatif (KN) yang diberi basis gel sebagai plasebo, dua kelompok kontrol (K-) yang masing-masing diberi aquadest dan oxoferin, serta tiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3) yang masing-masing diberi emulgel ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi bertingkat (1%, 2,5%, dan 5%).

Pengamatan dilakukan secara makroskopis untuk menilai proses perbaikan jaringan kulit luka secara visual, yang kemudian dianalisis secara deskriptif dan kuantitatif. Tahap akhir dari penelitian ini adalah interpretasi hasil serta penyusunan laporan sebagai bentuk diseminasi data dan temuan penelitian.

3.8.6 Pengolahan Data

Proses pengolahan data dimulai dengan *Editing*, yaitu pengecekan ulang terhadap data isian dari formulir atau kuesioner. Selanjutnya dilakukan *Coding*, yaitu mengubah data menjadi bentuk angka untuk mempermudah pengolahan. Setelah itu, dilakukan *Processing*, yaitu memproses data dengan cara meng- entry data dari kuesioner ke dalam program atau perangkat lunak komputer. Proses terakhir adalah *Cleansing*, yaitu pengecekan kembali data yang sudah di-*entry* untuk memastikan tidak ada kesalahan (Yuliana dan Daerobi, 2019).

3.8.7 Analisis Data

Data yang diperoleh selanjutnya akan dianalisis secara statistik. Langkah pertama adalah uji ke normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk Test*, karena jumlah sampel ≤ 50 ($p > 0,05$). Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Jika varians data terbukti

terdistribusi normal dan homogen, maka akan dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way ANOVA*. Namun, jika distribusi data tidak normal, maka akan digunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Hipotesis dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$. Jika pada uji *ANOVA* diperoleh $p < 0,05$, maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc LSD*. Sementara jika pada uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p < 0,05$, maka akan dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Mann-Whitney*.

3.9 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 7105/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai uji efek penyembuhan luka sayat menggunakan emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*, maka dapat ditarik beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Hasil uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% kulit batang *Rhizophora apiculata* mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid, fenol, tanin, saponin, alkaloid, dan terpenoid, yang secara teoritis berperan dalam mendukung proses penyembuhan luka.
2. Pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berpengaruh terhadap fase penyembuhan luka, khususnya pada fase remodeling. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok pada fase remodeling, sedangkan pada fase hemostasis, inflamasi, dan proliferasi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa efek emulgel ekstrak lebih nyata pada tahap akhir proses penyembuhan luka.
3. Pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berpengaruh terhadap penyusutan panjang luka, khususnya pada hari pengamatan lanjut. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa pada hari ke-11 terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antar kelompok perlakuan, yang menandakan bahwa pemberian emulgel ekstrak berkontribusi terhadap percepatan proses penutupan luka dibandingkan kelompok kontrol.
4. Pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) memengaruhi panjang luka selama masa pengamatan. Secara deskriptif, kelompok perlakuan menunjukkan penurunan panjang luka yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol

negatif, terutama pada hari ke-8 dan ke-11, yang mengindikasikan adanya perbaikan proses penyembuhan jaringan pada kelompok yang mendapatkan emulgel ekstrak.

5. Pemberian emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berpengaruh terhadap waktu penyembuhan luka. Kelompok perlakuan menunjukkan kecenderungan waktu penyembuhan luka yang lebih singkat dibandingkan kontrol negatif, yang tercermin dari percepatan tertutupnya luka secara klinis pada sebagian besar hewan uji yang mendapatkan emulgel ekstrak.
6. Berdasarkan penilaian menggunakan skoring Nagaoka, seluruh kelompok penelitian menunjukkan skor Nagaoka yang sama selama masa pengamatan. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi luka pada seluruh kelompok berada pada tingkat yang serupa berdasarkan parameter skoring Nagaoka. Berdasarkan kriteria penilaian Nagaoka, seluruh kelompok tidak menunjukkan adanya infeksi lokal serta tidak ditemukan reaksi alergi selama masa pengamatan.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian mengenai uji efek penyembuhan luka sayat menggunakan emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*), maka saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut:

1. Disarankan pada penelitian selanjutnya untuk mengembangkan sediaan nanoemulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*), dengan tujuan meningkatkan penetrasi zat aktif ke jaringan kulit serta meningkatkan efektivitas sediaan dalam mendukung proses penyembuhan luka.
2. Disarankan untuk menambahkan pemeriksaan histopatologi jaringan luka guna mengevaluasi proses penyembuhan luka secara mikroskopis, sehingga mekanisme kerja emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dapat dijelaskan dengan lebih mendalam.

3. Penelitian lanjutan dianjurkan untuk mengevaluasi variasi konsentrasi emulgel ekstrak guna menentukan konsentrasi optimum yang memberikan efek penyembuhan luka paling baik.
4. Perlu dilakukan pengujian stabilitas fisik dan kimia sediaan emulgel serta uji keamanan, seperti uji iritasi kulit, sebelum emulgel ekstrak etanol 96% kulit batang bakau minyak dikembangkan lebih lanjut sebagai sediaan topikal yang berpotensi diaplikasikan secara klinis.
5. Penelitian lanjutan disarankan untuk meningkatkan jumlah sampel atau melakukan replikasi sediaan emulgel guna memperkuat validitas dan konsistensi hasil penyembuhan luka sayat yang diperoleh

DAFTAR PUSTAKA

- Abdo J M, Sopko NA, Milner S.M. 2020. 'The applied anatomy of human skin: A model for regeneration', *Wound Medicine*. (28 December 2020), p. 100179. doi:10.1016/j.wndm.100179.
- Abubakar, A.R. dan Haque, M. (2020) 'Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes', *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12(1), pp. 1–10.
- Acnes V, Mabela P, Santoso J, Ardya H. 2024. Pengaruh formulasi sediaan gel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica Linn.*) terhadap penyembuhan luka sayat pada mencit (*Mus musculus*). *Effect of the formulation of gotu gotu leaf extract gel preparation (Centella asiatica Linn.) on the healing of cut wounds in mice (Mus musculus)*.
- Adjeng, A.N.T., Pratama, S.A., Lestari, F.G., Hasanah, A.N. dan Musfiroh, I. (2019) 'Review: Karakteristik Fisikokimia dan Aktivitas Farmakologi *Rhizophora apiculata*', *Farmaka*, 17(2), pp. 1–9.
- Agarwal, S. dan Krishnamurthy, P. (2022) 'Emulgel: A Novel Surrogate for Topical Drug Delivery System', *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 17(3), pp. 653–670.
- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Bahji, A., Ghosh, A. and Lightfoot, D.A. (2021) 'Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts', *Plants*, 10(11), pp. 1–23.
- Ali A, Rehman H, Khan GY, Bangash AG, Razaq N, Ullah E. 2025. *Comparison of the efficacy of honey dressing versus OxoFerrin dressing in the management of infected diabetic foot ulcers. The Research of Medical Science Review*. doi:10.5281/zenodo.14733188.
- Anastasia Yudistirani S, Bahrul Islam M. 2019. Metode ekstraksi untuk perolehan kandungan flavonoid tertinggi dari ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam*).
- Ahmad, N. (2023) 'In vitro and in vivo characterization methods for evaluation of modern wound dressings', *Pharmaceutics*, 15(1), pp. 3–10. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010042>

- Ananda Hasibuan, R. (2023) 'Ekstrak daun bidara laut (*Ziziphus mauritiana*) efektif terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar', *Jurnal Implementa Husada*, 4, pp. 171–176.
- Bakri A, Sinala S, Ratnah S, Farmasi J, Kemenkes Makassar P. 2023. Formulasi emulgel ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas (L.) Poiret*) dengan variasi gelling agent. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)*. 9(1):1–9. doi:10.35311/jmpi.v9i1.201. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. 2020. *Skin barrier immunity and ageing. Immunology*. 160(2):116–125. doi:10.1111/imm.13152.
- Ben Akacha, B. *et al.* (2025) "Accelerated wound healing with topical formulation based on Lobularia maritima essential oil: A rat model study," *Fitoterapia*, 185, pp. 2–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.106758>.
- Bigliardi, P.L., Alsagoff, S.A., El-Kafrawi, H.Y., Pyon, J.K., Tsai, Y.C. dan Villa, R.N. (2017) 'Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices', *International Journal of Surgery*, 44, pp. 260–268.
- Caesario, R., Marini, I., Sutrisna, E. dan Setyawan, A.D. (2019) 'Uji Efektivitas Ekstrak Daun Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley', *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(1), pp. 24–30.
- Chandra, A.G., Arisanti, N.L.P.S. dan Yustinawati, Y. (2023) 'Review Artikel: Formulasi Emulgel dari Bahan Alam sebagai Sediaan Farmasi Topikal', *Jurnal Farmasi Sandi Karsa*, 9(1), hlm. 167-175.
- de Moura Estevão, L.R. *et al.* (2019) 'Morphological evaluation of wound healing events in the excisional wound healing model in rats', *Bio-protocol*, 9(13), p. e3285. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3285>
- Dini, N.G. and Kurniawaty, E. (2022) 'Perbedaan waktu penyembuhan luka antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *Centella asiatica* pada tikus putih jantan', *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia (JIKSI)*.
- Djuwarno, E.N., Hiola, F. dan Isa, I. (2021) 'Formulasi Sediaan Emulgel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam) Dan Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Metode DPPH', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(1), hlm. 10–19.
- Ekowati, A.F., Pratiwi, L. dan Kusharyanti, I. (2024) 'Optimasi Formula *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* Ekstrak Daun Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*)', *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(1), pp. 45–56.

- Falcone, M., DeAngelis, B., Di Domenico, E.G., Farina, P., Stefanin, M., De Francesco, F. dan Cervelli, V. (2021) 'The role of biofilm in chronic wounds and new therapeutic approaches', *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), pp. 1–19.
- Federer, W.T. (1955) Experimental design: theory and application. Vol. 1. New York: Macmillan. Chapter 2, p. 544.
- Fernández-Guarino, M., Hernández-Bule, M.L. and Bacci, S. (2023) 'Cellular and molecular processes in wound healing', *Biomedicines*, 11(9), p. 2526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092526>
- Fitri A, Zakiah Z, Rafdinal R. 2025. *Leaf morphology and anatomy of Rhizophora apiculata Blume in different zonation of Sukadana Mangrove Tourism*. Jurnal Biologi Tropis. ;25(2):1231–1241. doi:10.29303/jbt.v25i2.8582.
- Fernández-Guarino, M., Hernández-Bule, M.L. and Bacci, S. (2023) 'Cellular and molecular processes in wound healing', *Biomedicines*, 11(9), p. 2526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092526>
- Ghanbari, M., Salkovskiy, Y. and Carlson, M.A. (2024) 'The rat as an animal model in chronic wound research: An update', *Life Sciences*, 343, p. 122783. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122783>
- Gillespie BM, Walker R, Lin F, Roberts S, Eskes A, Perry J, Birgan S, Nieuwenhoven P, Garrahy E, Probert R, Chaboyer W. 2020. *Wound care practices across two acute care settings: A comparative study*. *Journal of Clinical Nursing*. 29(5–6):831–839. doi:10.1111/jocn.15135.
- Gina Inggiyani C. 2022. Histofisiologi reseptor sensoris kulit. *Jurnal Sinaps*.5(3).
- Hadi AM, Irawati MH. 2016. Karakteristik morfo-anatomi struktur. 1688–1692.
- Hadi, S. dan Suhadi, S. (2016) 'Kajian Potensi Ekstrak Daun Mangrove (*Rhizophora apiculata*) sebagai Bahan Pengawet alami', *Jurnal Teknologi Pangan*, 7(2), pp. 120–128.
- Hasnaeni, Wisdawati and Usman, S. (2019) 'Pengaruh metode ekstraksi terhadap rendemen dan kadar fenolik ekstrak tanaman kayu beta-beta (*Lunasia amara Blanco*)', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 5(2), pp. 175–182. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2019.v5.i2.13149>.
- Henny, H., Setyawan, A.D. dan Setyowati, A. (2017) 'Potensi Ekstrak Daun Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai Bahan Antioksidan dan Antijamur', *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 4(2), pp. 78–86.
- Huelsboemer, L., Murphy, S.V., De Coppi, P. dan Atala, A. (2024) 'Recent advances in wound healing therapies: from basic biology to clinical

- application', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12(1), pp. 1–21.
- Istiqomah, N. dan Akuba, J. (2021) 'Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Daun Mangga Arumanis (*Mangifera indica L.*)', *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 4(2), hlm. 71–83.
- Karim PL, Inda Astri Aryani, Nopriyati. 2021. *Anatomy and histologic of intrinsic aging skin. Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*. 5(11):1165–1177. doi:10.32539/bsm.v5i11.417.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017) *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (p. 29)
- Khasanah N, Muslihin AM. 2025. Perbandingan metode ekstraksi terhadap kadar total flavonoid dan alkaloid daun batik Papua (*Graptophyllum pictum L. Griff.*). 3(1).
- Khiaoin M, Richardson K, Loewa A. 2018. *From porcine skin samples in situ to three-dimensional human skin construct in vitro*.
- Kolimi, P., Narala, S., Nyavanandi, D.N., Youssef, A.A.A. dan Dudhipala, N. (2022) 'Innovative Strategies for Treatment of Wound Healing: Mechanisms and Applications', *Molecules*, 27(9), pp. 1–25.
- Kurniawaty, E., Kurniati, I. dan Karima, N. (2021) *Laporan Penelitian DIPA FK Unila: Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Mangrove Bruguiera Gymnorhiza terhadap Proses Penyembuhan Luka*. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Lee H, Hong Y, Kim M. 2021. *Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. International Journal of Molecular Sciences*. 22(22):12489. doi:10.3390/ijms222212489.
- Losi, P., Briganti, E., Errico, A., Lisella, A., Sanguinetti, E., Chiellini, F. dan Soldani, G. (2019) 'Fibrin-based scaffold combining VEGF and bFGF loaded nanoparticles for therapeutic angiogenesis in chronic wound healing', *Biomaterials Science*, 7(7), pp. 2896–2907.
- Lotfollahi Z. 2024. *The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. Wound Practice and Research*. 32(1):6–10. doi:10.33235/wpr.32.1.6-10.
- Mamun A Al, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. 2024. *Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. Frontiers in Immunology*. 2024;15:1395479. doi:10.3389/fimmu.1395479.
- Matthews, H., Hanison, J. dan Nirmalan, N. (2023) 'Natural Product Drug Discovery: Modern Approaches to Environmental Selection, Probing Mechanisms of Action, and Unlocking Biosynthetic Pathways', *Microorganisms*, 11(6), pp. 1–28.

- Moalla Rekik, D., Ben Khedir, S., *et al.* (2016) 'Evaluation of Wound Healing Properties of Grape Seed, Sesame, and Fenugreek Oils', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–12.
- Moore, Z., Avsar, P., Conaty, L., Moore, D.H., Patton, D. & O'Connor, T. (2022) 'The aetiology of pressure ulcers and the role of infection: a review of current evidence', *Journal of Wound Care*, 31(2), pp. 110–118.
- Mustofa, S., Adli, F. K., Wardani, D. W. S. R., & Busman, H. 2022. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* Terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida *Rattus norvegicus* Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kesehatan*. 13(3): 472-478.
- Mustofa, S., Adjeng, A. N. T., Kurniawaty, E., Ramadhita, L., & Tamara, T. 2024. *Influence of Rhizophora apiculata Barks Extract On Cholesterol, Triglyceride, LDL, and HDL Levels of Rattus norvegicus (Sprague Dawley) Fed High-Cholesterol Diet. Research Journal of Pharmacy and Technology*. 17(1): 396-400.
- Mustofa, S., & Akbar, M. Y. 2024. *Comparison of Histology of The Kidneys of Rats Exposed To Cigarette Smoke After Administration of Ethanol Extract Methanol and N-Hexane Rhizophora apiculata Bark*. In *International Conference on Medical Science and Health (ICOMESH)*. Atlantis Press.
- Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., & Rakhmanisa, S. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Etanol 95% terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 3(1), 28-33.
- Mustofa, S., & Anisya, V. (2020). Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol *Rhizophora apiculata* Pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 4(1): 12-17.
- Mustofa S, Bahagia W, Kurniawaty E, Rahmanisa S, Audah KA. 2018. *The Effect of Mangrove (*Rhizophora apiculata*) Bark Extract Ethanol on Histopathology Pancreas of Male White Rats Sprague Dawley Strain Exposed To Cigarette Smoke*. *Acta Biochimica Indonesiana*. 1(1):7-13.
- Mustofa, S., Caesario, B., & Oktaria, D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipaparkan asap rokok. *Medula*. 9(1): 43-47.
- Mustofa, S, Ciptaningrum I, Zuya CS. 2020. *Subacute toxicity test of Rhizophora apiculata bark extract on liver and pancreas histopathology of rats*. *Acta Biochimica Indonesiana*. 3(2): 89-97.
- Mustofa S and Dewi SN. 2023. *Rhizophora apiculata Bark Ethanolic Extracts Prevent Kidney Damage Caused by Cigarette Smoke in Male Rats*. *Sriwijaya Journal Medicine*. 6(1): 17-23.

- Mustofa, S., & Fahmi, Z. Y. 2021. Efek Protektif Kardiovaskular Ekstrak *Rhizophora apiculata* Berbagai Pelarut Pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 5(1): 7-15.
- Mustofa, S., & Hanif, F. 2019. *The Protective Effect of Rhizophora apiculata Bark Extract Against Testicular Damage Induced by Cigarette Smoke in Male Rats*. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2(1): 23-31.
- Mustofa, S., & Namdes, F. C. 2024. Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit: Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit. *Medical Profession Journal of Lampung*. 14(1): 106-112.
- Mustofa, S., & Paleva, R. 2023. *A Subacute Toxicity Test of Rhizophora apiculata Stem Bark Ethanol Extract on the Number, Motility, and Morphology of Male Rattus Norvegicus Spermatozoa*. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 6(2): 72-78.
- Mustofa, S., & Tarigan, C. Y. 2023. Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Bakau *Rhizophora apiculata* Terhadap Kerusakan Histologi Paru *Rattus norvegicus* Yang Diinduksi Asap Rokok. *Jurnal Kesehatan*. 14(2): 241-250.
- Mustofa, S., Yunianto, A. E., Kurniawaty, E., & Kurniaji, I. 2024. *The Effect of Giving Mangrove Leaf Extract (Rhizophora apiculata) on the Healing of Burn Wounds in Male White Rats (Rattus novergicus) of the Sprague Dawley Strain*. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*. 25(19): 571-581.
- Nagaoka, I., Hirota, S., Nishioka, H., Hashida, K., Yomogida, S., Tamura, H. dan Tsutsumi, S. (2000) 'Evaluation of the effect of a chitin-derivative (N-acetylchitosamine) on the wound healing of rat skin', *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23(12), pp. 1461–1467.
- Nagar, H.K., Srivastava, A.K., Srivastava, R., Kurmi, B.D., Chandel, H.S. dan Ranawat, M.S. (2016) 'Pharmacological Investigation of the Wound Healing Activity of *Cestrum nocturnum* (L.) Ointment in Wistar Albino Rats', *Journal of Pharmaceutics*, 2016, pp. 1–8. doi: 10.1155/2016/9240656
- Najib A, Olli AT, Puspitasari Y. 2025. Optimasi ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) menggunakan metode konvensional dan *green extraction* serta profil kimia dan potensi antioksidannya. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 11(1):55–65. doi:10.35311/jmpi.v11i1.717.
- Naziyah N, Hidayat R, Maulidya M. 2022. Penyuluhan manajemen luka terkini dalam situasi pandemi *Covid-19* melalui kegiatan pesantren luka dengan menggunakan media Zoom Meeting bagi mahasiswa Prodi Keperawatan & Profesi Ners Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Nasional Jakarta. *Jurnal*

- Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM).* 5(7):2061–2070. doi:10.33024/jkpm.v5i7.6223.
- Nguyen HM, Ngoc Le TT, Nguyen AT, Thien Le HN, Pham TT. 2023. *Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications.* RSC Advances. 13(8):5509–5528. doi:10.1039/d2ra07673j.
- Nuridah N, Burhanuddin YE, Yodang Y. 2023. Penanganan awal pada berbagai jenis luka akut. *Jurnal Abdimas Kesehatan (JAK).* 5(2):312. doi:10.36565/jak.v5i2.515.
- Noer, S., Pratiwi, R.D. dan Gresinta, E. (2018) 'Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid) sebagai Kuersetin pada Ekstrak Daun Inai (*Lawsonia inermis L.*)', *Jurnal Sains dan Teknologi*, 7(2), pp. 110–116.
- Olutoye OO, Eriksson E, Menchaca AD, Kirsner RS, Tanaka R, Schultz G, Weir D, Wagner TL, Fabia RB, Naik-Mathuria B, Liu PY, Ead JK, Adebayo T, Armstrong DG, McMullin N, Samora JB, Akingba AG. 2024. *Management of acute wounds expert panel consensus statement. Advances in Wound Care.* doi:10.1089/wound.2023.0059.
- Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. 2017. *Surgical wound classification and surgical site infections in the orthopaedic patient. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons Global Research and Reviews.* doi:10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00022.
- Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, March L, Xue M. 2021. *Skin barrier dysregulation in psoriasis. International Journal of Molecular Sciences.* 22(19):10841. doi:10.3390/ijms221910841.
- Ouchi, J.D., Pereira, R.M.S. and Okuyama, C.E. (2023) “*Topical Intervention of Natural Products Applied in Patients with Pressure Injuries: A Scoping Review,*” *Advances in Skin and Wound Care.* Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000911996.22146.51>.
- Parikh R, Bakhshi G, Naik M, Gaikwad B, Jadhav K, Tayade M. 2016. *The efficacy and safety of tetrachlorodecaoxide in comparison with super-oxidised solution in wound healing. Archives of Plastic Surgery.* 43(5):395–401. doi:10.5999/aps.2016.43.5.395.
- Primadina, N.; B.A.; P.D. (2019) “Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler,” *Qanun Medika*, Vol. 3 No. 1.
- Raharjo, A.S., Pratiwi, L. dan Kusharyanti, I. (2024) 'Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Emulgel Ekstrak Etanol Daun Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap *Staphylococcus aureus*', *Jurnal Farmasi Klinik dan Sains*, 8(1), pp. 88–98.

- Raharjo D, Dwi Ningrum I, Listyani TA. 2024. Formulasi sediaan gel ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai terapi luka sayat pada kelinci *New Zealand White*. 6(3).
- Rizalar, S. dan Özker, E. (2022) 'Wound healing complications and their management', in *Wound Healing - Recent Advances and Future Perspectives*, IntechOpen, pp. 45–62.
- Rodriguez, M.S., Sanchez-Ponce, R., Hernandez-Gama, R. dan Lopez-Cano, M. (2020) 'Management of postoperative seroma and hematoma: a systematic review of current evidence', *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), pp. 1–15.
- Rosidah, R., Zainuddin, M. dan Santosa, D.A. (2020) 'Karakteristik Hewan Uji Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Wistar* dan Galur *Sprague Dawley* di Laboratorium Farmakologi Universitas Ahmad Dahlan', *Jurnal Farmakologi dan Toksikologi*, 7(1), pp. 15–24
- Satriawan, B. and Wijaya, A. (2023) 'Pengaruh perbedaan jenis pelarut terhadap nilai rendemen ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*)', *Jurnal Ilmiah Jophus: Journal of Pharmacy UMUS*, 5(1), pp. 10–17.
- Saepudin, S., Syumillah, S., dkk. (2024) 'Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Tabir Surya Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale var. Amarum*)', *Jurnal Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 12(1).
- Serra, M.B. *et al.* (2017) "From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing," *International Journal of Inflammation*. Hindawi Limited. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/3406215>.
- Sreevidya VS. 2019. *An overview on emulgel. International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research.* 9(1):92–97. www.eijppr.com.
- Shahbaz, H.M. (2017) "Comparative Wound Healing Efficacy of Neem Oil, Turmeric and Oxoferin® On Full Thickness Cutaneous Wounds in a Rabbit Model," *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 10(2), pp. 66–71. Available at: <https://doi.org/10.9790/2380-1002026671>.
- Simaremare, E.S. (2014) 'Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana Wedd*)', *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 11(1), hlm. 98–107.
- Singh, S., Young, A. dan McNaught, C.E. (2021) 'The physiology of wound healing', *Surgery (Oxford)*, 39(1), pp. 1–10.
- Subramanian, S. *et al.* (2023) "Wound healing properties of a new formulated flavonoid-rich fraction from *Dodonaea viscosa* Jacq. leaves extract,"

- Frontiers in Pharmacology*, 14, pp. 11–4. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1096905>.
- Suhendra, M.A., Pratiwi, L. dan Kusharyanti, I. (2019) 'Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sayat Emulgel Ekstrak Etanol Daun Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar', *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1).
- Sukmawati E, Mare ACB. 2023. Suhu dan lama penyembuhan luka di Rumah Luka Surabaya. *Malahayati Health Student Journal* (MAHESA). 3(9):2768–2773. doi:10.33024/mahesa.v3i9.11571.
- Telang P. 2017. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*. 4(2):143. doi:10.4103/2229-5178.110593.
- Triyanti SB, Lestari FP, Fitriana PAN, Rostiana HR, Silalahi DD, Syalsabina TD, Putri RY, Saputra IS. 2025. Pengaruh metode ekstraksi maserasi, sonikasi, dan sokletasi terhadap nilai rendemen sampel kulit buah naga (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Sains dan Edukasi Sains*. 8(1):71–78. doi:10.24246/juses.v8i1p71-78.
- Varkey, P. dan Smetana, K. (2024) 'Postoperative Complications: Hematoma and Seroma Management in Soft Tissue Surgery', *Journal of Wound Care and Regenerative Medicine*, 15(2), pp. 88–95.
- Wardina, A.M., Mustofa, S. dan Malarangeng, A.N.T.A. (2023) 'Review Article: Potensi *Rhizophora apiculata* Sebagai Fitofarmaka', *Medula Jurnal*, 13(2), hlm. 137–146.
- Watung EJ, Maarisit W, Sambou CN, Kanter JW. 2020. Uji efektivitas sediaan gel ekstrak batang pepaya (*Carica papaya L.*) sebagai penyembuh luka sayat pada tikus putih (*Rattus novergicus*). *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*. 2:1–7.
- Widyastutik, Y., Hardani, P.T. and Sari, D.P. (2022) 'Optimasi perbandingan pelarut dan lama maserasi terhadap kadar total antosianin ekstrak jantung pisang (*Musa acuminata* × *Musa balbisiana*)', *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(2), pp. 167–175.
- Widowati, I. dan Rinata, E. (2020) 'Buku Ajar Anatomi dan Fisiologi', Sidoarjo: Umsida Press, pp. 1–156. doi: 10.21070/2020/978-623-6833-49-0.
- Wijaya, M.D. and Indraningrat, A.A.G. (2021) 'Antibacterial activity of mangrove root extracts from Ngurah Rai Mangrove Forest, Denpasar-Bali', *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 10(2), pp. 117–121. <https://doi.org/10.14421/biomedich.2021.102.117-121>
- Wilkinson HN, Hardman MJ. 2023. *Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Advances in Surgical and Medical Specialties*. 341–370. doi:10.1098/rsob.200223.

- Wulandari, A., Jannah, M. dan Musfiroh, I. (2023) 'Review Artikel: Formulasi dan Evaluasi Sediaan Emulgel dari Berbagai Ekstrak Tanaman', *Farmaka*, 21(1), hlm. 101–112.
- Yulia, R. dan Leilani, I. (2019) 'Karakterisasi Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*)', *Jurnal Kimia dan Pendidikan*, 4(1), pp. 45–53.
- Yuliana, Y. dan Daerobi, A. (2019) 'Analisis Potensi Ekonomi dan Strategi Pengembangan Ekstrak Daun Mangrove sebagai Produk Unggulan di Indonesia', *Jurnal Ekonomi dan Kebijakan Publik*, 10(2), pp. 145–158.
- Zaini, M. dan Shofia, V. (2020) 'Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol Batang Bajakah (*Physalis angulata* L.)', *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 5(2), hlm. 284–291.
- Zega PD, Bui TL, Sembiring A. 2023. *Wounds care on patients during the Covid-19 pandemic era. Media of Health Research.* 1(1):28–32. doi:10.55681/mohr.v1i1.9.
- Zulkefli, N. *et al.* (2023) "Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective," *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), p. 2. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24054607>.