UJI EFEKTIVITAS EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* TERHADAP LUKA TERINFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA KULIT PUNGGUNG TIKUS PUTIH JANTAN *(Rattus norvegicus)* GALUR *Sprague Dawley*

(Skripsi)

Oleh:
ADRINA RIZKA RAHMANI
2218011052

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2026

UJI EFEKTIVITAS EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* TERHADAP LUKA TERINFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA KULIT PUNGGUNG TIKUS PUTIH JANTAN *(Rattus norvegicus)* GALUR *Sprague Dawley*

Oleh:
ADRINA RIZKA RAHMANI
2218011052

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2026

Judul Skripsi	:	**UJI EFEKTIVITAS EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* TERHADAP LUKA TERINFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA KULIT PUNGGUNG TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley***
Nama Mahasiswa	:	Adrina Rizka Rahmani
No. Pokok Mahasiswa	:	2218011052
Program Studi	:	Pendidikan Dokter
Fakultas	:	Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S. Ked., M. Biomed	**dr. Giska Tri Putri, S. Ked., M. Ling**
NIP. 198307132008121003	NIP. 231612900307201

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

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

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

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

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 28 Januari 2026

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama	: Adrina Rizka Rahmani
NPM	: 2218011052
Program Studi	: Pendidikan Dokter
Judul Skripsi	: UJI EFEKTIVITAS EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* TERHADAP LUKA TERINFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA KULIT PUNGGUNG TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) 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, 28 Januari 2026

siswa,

Adrina Rizka Rahmani

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 26 Juli 2004 sebagai anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Dr. Ricardo Indra dan Ibu Neila Marini, M.Si. Penulis menempuh pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) Jakarta Islamic School pada tahun 2008–2010, Sekolah Dasar (SD) Jakarta Islamic School pada tahun 2010–2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri 255 Jakarta pada tahun 2016–2019, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 81 Jakarta pada tahun 2019–2022.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menempuh pendidikan, penulis aktif dalam kegiatan organisasi sebagai anggota *Lampung University Medical Research Center* (LUNAR-MRC) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai tim *Competition and Achievement* pada periode 2023–2024, dan Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina divisi Akademik tahun 2024-2025.

Selain itu, penulis aktif dalam organisasi *Center for Indonesian Medical Students' Activities* (CIMSA) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, khususnya pada *Standing Committee on Public Health* (SCOPH) sebagai *Community Development Team* periode 2023–2024, *Project Officer* kegiatan *Enhancing Awareness Concerning the Possibility of Tuberculosis Occurrences and Its Preventions* (EAGLE) tahun 2024, serta *Vice Local Public Health Officer for External Affairs* periode 2024–2025. Pada tingkat nasional, penulis tergabung dalam CIMSA Indonesia sebagai anggota *Research and Development Team* periode 2023–2024 dan *Humanitarian Response Team* dalam kegiatan *National Training Disaster Medicine* tahun 2024. Penulis juga berpartisipasi dalam kegiatan internasional di bawah naungan *International Federation of Medical Students' Associations* (IFMSA) sebagai delegasi *Training Public Health Trainer* pada *Subregional Training* Taiwan tahun 2023 serta *SCORA X-Change* (*Standing Committee on Sexual and Reproductive Health and Rights*) di Türkiye pada tanggal 1–24 Juli 2024.

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 26 Juli 2004 sebagai anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Dr. Ricardo Indra dan Ibu Neila Marini, M.Si. Penulis menempuh pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) Jakarta Islamic School pada tahun 2008–2010, Sekolah Dasar (SD) Jakarta Islamic School pada tahun 2010–2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri 255 Jakarta pada tahun 2016–2019, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 81 Jakarta pada tahun 2019–2022.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menempuh pendidikan, penulis aktif dalam kegiatan organisasi sebagai anggota *Lampung University Medical Research Center* (LUNAR-MRC) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai tim *Competition and Achievement* pada periode 2023–2024, dan Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina divisi Akademik tahun 2024-2025.

Selain itu, penulis aktif dalam organisasi *Center for Indonesian Medical Students' Activities* (CIMSA) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, khususnya pada *Standing Committee on Public Health* (SCOPH) sebagai *Community Development Team* periode 2023–2024, *Project Officer* kegiatan *Enhancing Awareness Concerning the Possibility of Tuberculosis Occurrences and Its Preventions* (EAGLE) tahun 2024, serta *Vice Local Public Health Officer for External Affairs* periode 2024–2025. Pada tingkat nasional, penulis tergabung dalam CIMSA Indonesia sebagai anggota *Research and Development Team* periode 2023–2024 dan *Humanitarian Response Team* dalam kegiatan *National Training Disaster Medicine* tahun 2024. Penulis juga berpartisipasi dalam kegiatan internasional di bawah naungan *International Federation of Medical Students' Associations* (IFMSA) sebagai delegasi *Training Public Health Trainer* pada *Subregional Training* Taiwan tahun 2023 serta *SCORA X-Change* (*Standing Committee on Sexual and Reproductive Health and Rights*) di Türkiye pada tanggal 1–24 Juli 2024.

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful.

To my beloved Papa and Mama,
whose quiet sacrifices shaped my world and whose prayers guided every path I have taken.
These pages are a heartfelt offering of my gratitude and love…
for everything you have been to me, and everything you continue to be.

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا اسْتَعِينُوا بِالصَّبْرِ وَالصَّلَاةِ ۚ إِنَّ اللَّهَ مَعَ الصَّابِرِينَ

"O you who have believed, seek help through patience and prayer. Indeed, Allah is with the patient."

QS Al-Baqarah: 153

SANWACANA

Alhamdulillahi rabbil ‘alamin. Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya.

Melalui berbagai proses dengan segala kemudahan dan atas kehendak Allah SWT, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Efektivitas Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Luka Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada Kulit Punggung Tikus Putih Jantan **(***Rattus norvegicus***)”** sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis memperoleh berbagai masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan, serta kritik dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis dengan segala kerendahan hati menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, atas ridha dan nikmat kemudahan yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung;
5. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

6. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed., selaku Pembimbing I yang telah menjadi sosok pembimbing, pengarah, sekaligus teladan bagi penulis. Terima kasih atas kesabaran, ketegasan, serta waktu yang diluangkan dalam setiap proses bimbingan. Setiap nasihat, kritik, dan arahan yang diberikan tidak hanya membentuk karya ilmiah ini, tetapi juga membentuk cara berpikir dan karakter penulis dalam menapaki dunia kedokteran;
7. dr. Giska Tri Putri, S.Ked., M.Ling., selaku Pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan ketulusan senantiasa memberikan bimbingan, masukan, serta dorongan kepada penulis. Terima kasih atas kesabaran dalam mendampingi setiap tahap penulisan, serta atas pembelajaran berharga tentang ketenangan, sikap, dan kedewasaan dalam menghadapi proses akademik;
8. Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed., selaku Pembahas yang telah memberikan arahan, kritik, dan saran yang bermakna bagi penulis. Terima kasih atas ketelitian, ketegasan, serta ketajaman logika yang tidak hanya memperkaya kualitas skripsi ini, tetapi juga menjadi pengalaman akademik yang berharga dan membentuk cara berpikir penulis;
9. Pak Bayu Anggileo Pramesona, S.Kep., M.Kes, selaku Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberi masukan kepada penulis selama masa perkuliahan;
10. Pak Wahyu, Bu Dhiny, Bu Nur, Bu Yani, Bu Romi, Mba Eka, Mas Anggi, Dinas Kehutanan Provinsi Lampung, UPTD KPH Gunung Balak, dan Kelompok Tani Bapak Samsudin yang telah banyak memberikan arahan, bantuan dan dukungan selama proses penelitian dari awal hingga selesai;
11. Seluruh dosen, staf, dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu dan bantuan selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi penulis;
12. Kedua orang tua tercinta, Dr. Ricardo Indra dan Neila Marini, M.Si., yang menjadi rumah ternyaman dalam setiap lelah dan ragu. Terima kasih atas doa yang tak pernah terputus, kasih sayang yang tak pernah berkurang, serta pengorbanan yang tak pernah terucap. Setiap langkah yang penulis tempuh hari ini adalah buah dari cinta, kesabaran, dan keikhlasan Papa dan Mama.

13. Abang tersayang, Adrian Rizky Rabbani, yang selalu menjadi tempat berbagi, penopang dalam diam, dan penguat dalam setiap proses. Terima kasih atas perhatian, doa, serta kehadiran yang selalu membuat penulis merasa tidak pernah berjalan sendiri.
14. Seluruh keluarga besar yang selalu memberi dukungan dan doa kepada penulis;
15. Sahabat-sahabat terkasih, Nandini, Semi, Salsa, Michelle, Nesya, Gasela, Sabila, Azkiya, Shinta, Fairuz, Gita, Amanda, Naura, dan Micah, yang setia menemani perjalanan panjang masa pre-klinik dan penelitian. Terima kasih telah menjadi teman seperjuangan dalam suka dan duka, serta mewarnai hari-hari penulis sebagai mahasiswa kedokteran dengan tawa, semangat, dan kebersamaan.
16. Sahabat-sahabat tercinta, "LCERIA", Jedo, Reimma, Nabilah, Nindya, Naomi yang telah mewarnai kehidupan kampus dan perjalanan hidup penulis dengan keceriaan, kebersamaan, serta kenangan yang tak terlupakan.
17. Sahabat penelitian "Dokjil Fam", Regina, Salva, Nashwa, Aisyah, Latansa, Rijal, Alvin yang telah berjuang bersama sebagai satu tim dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih atas kerja keras, kekompakan, serta semangat yang selalu menguatkan penulis.
18. Sahabat mancanegara "The Real Squad" Bruno, Nacho, Alessia dan Samira yang menjadi tempat ternyaman untuk berbagi cerita, tawa, dan harapan. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis yang penuh warna.
19. Geng "KKN Desa Sri Minisori", Arya, Abriel, Adhiya, Della, Diah, Alysa, Manja, Teguh, Maul sebagai sahabat KKN hingga saat ini;
20. DPA 14 (D14ARTROSIS) Adin Virgi, Yunda Oka, Fairuz, Evan, Orlan, Gita, Nabilah, Echa, Alfi, Luthfi, Shae, Caca, Feby, Dewi yang sudah menjadi keluarga pertama penulis dan membantu penulis beradaptasi di FK Unila;
21. DPA 11 (MAXI11A) Adin Aga, Abrar, Jakwa, Nadira, Echa, Aul, Farah, Kezvia, Naila, Mulia, Salsa, Farsya yang sudah menjadi keluarga yang selalu hangat untuk kembali;

22. Seluruh teman-teman Angkatan 2022 “T2OPONIN”, terima kasih untuk kebersamaannya selama pre-klinik ini. Solid, cinta, tawa, dan sedih akan selalu menjadi pengalaman yang berharga bagi penulis;
23. Semua pihak yang ikut membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu;

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan berharap semoga skripsi ini dapat berguna untuk memberikan manfaat bagi semua pembaca yang membacanya. *Aamiin*.

Bandar Lampung, 28 Januari 2026

Adrina Rizka Rahmani

ABSTRAK

UJI EFEKTIVITAS EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG *Rhizophora apiculata* TERHADAP LUKA TERINFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA KULIT PUNGGUNG TIKUS PUTIH JANTAN *(Rattus norvegicus)*

Oleh

Adrina Rizka Rahmani

Latar Belakang: Luka sayat yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* dapat menghambat proses penyembuhan akibat peradangan berkepanjangan dan pembentukan biofilm bakteri. Penggunaan antibiotik topikal jangka panjang berisiko menimbulkan resistensi, sehingga diperlukan alternatif terapi berbasis bahan alam. Kulit batang *Rhizophora apiculata* diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid yang berpotensi sebagai antibakteri dan agen penyembuh luka.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post-test only control group design*. Hewan uji berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dibuat luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung. Tikus dibagi ke dalam beberapa kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif (klindamisin), dan kelompok perlakuan emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata dengan konsentrasi 1% (P1), 2,5% (P2), 5% (P3)*. Parameter yang diamati meliputi eritema, edema, perubahan panjang luka, penyusutan panjang luka, serta durasi penyembuhan luka. Data dianalisis menggunakan uji statistik sesuai distribusi data.

Hasil: Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* menunjukkan penurunan eritema dan edema yang lebih cepat, mempercepat penyusutan panjang luka, serta memperpendek durasi penyembuhan dibandingkan kelompok kontrol negatif, dan menunjukkan efektivitas kelompok P3 yang sebanding dengan kontrol positif.

Kesimpulan: Emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* efektif dalam mempercepat penyembuhan luka saya terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), sehingga berpotensi dikembangkan sebagai alternatif terapi topikal berbasis bahan alam untuk terapi luka infeksi.

ABSTRAK

EFFECTIVENESS TEST OF ETHANOL EXTRACT OF Rhizophora apiculata TRUNK BARK EMULGEL ON WOUNDS INFECTED BY Staphylococcus aureus ON THE BACK SKIN OF MALE WHITE RATS (Rattus norvegicus)

By

Adrina Rizka Rahmani

Background: Staphylococcus aureus-infected cuts can inhibit the healing process due to prolonged inflammation and bacterial biofilm formation. Long-term use of topical antibiotics carries the risk of developing resistance, necessitating alternative therapies based on natural ingredients. Rhizophora apiculata bark is known to contain bioactive compounds such as flavonoids, tannins, saponins, and alkaloids, which have the potential to act as antibacterials and wound healing agents.
Method: This was a laboratory experimental study with a post-test only control group design. The test animals were male white Sprague Dawley rats (Rattus norvegicus) with Staphylococcus aureus-infected cuts on their backs. The rats were divided into several treatment groups: a negative control group, a positive control group (clindamycin), and a treatment group containing an emulgel containing Rhizophora apiculata bark ethanol extract at concentrations of 1% (P1), 2.5% (P2), and 5% (P3). Observed parameters included erythema, edema, changes in wound length, reduction in wound length, and duration of wound healing. Data were analyzed using statistical tests based on the data distribution.
Results: Phytochemical tests showed that the ethanol extract of Rhizophora apiculata stem bark contains flavonoids, tannins, saponins, and alkaloids. Application of the Rhizophora apiculata stem bark ethanol extract emulgel showed a more rapid reduction in erythema and edema, accelerated wound length reduction, and shortened healing time compared to the negative control group. The effectiveness of the P3 group was comparable to that of the positive control.
Conclusion: The Rhizophora apiculata stem bark ethanol extract emulgel was effective in accelerating the healing of wounds infected with Staphylococcus aureus on the backs of male white rats (Rattus norvegicus), thus offering potential for development as an alternative natural-based topical therapy for infected wounds.

Keywords: Emulgel, Rhizophora *apiculata*, infected wounds, Staphylococcus *aureus*, white mice

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI .....

DAFTAR TABEL ..... **vi**

DAFTAR GAMBAR ..... **ix**

BAB I PENDAHULUAN **1**

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan Penelitian 4

1.3.1 Tujuan Umum 4

1.3.2 Tujuan Khusus 4

1.4 Manfaat Penelitian 5

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti 5

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat 6

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi 6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **7**

2.1 Kulit 7

2.1.1 Anatomi Kulit Manusia 7

2.1.2 Fisiologi Kulit 11

2.2 Luka 13

2.2.1 Definisi 13

2.2.2 Klasifikasi Luka 14

2.2.3 Faktor-faktor yang Memengaruhi Penyembuhan Luka 23

2.2.4 Fase Penyembuhan Luka 26
2.3 Luka Infeksi 32
2.3.1 Definisi dan Patogenesis Luka Infeksi 32
2.3.2 Tahapan Luka Infeksi 33
2.3.3 Manifestasi Klinis Luka Infeksi 36
2.3.4 Tatalaksana Luka Infeksi 37
2.4 *Staphylococcus aureus* 41
2.5 Klindamisin 43
2.6 Emulgel 44
2.6.1 Definisi Emulgel 44
2.6.2 Kelebihan Emulgel 45
2.6.3 Komponen Emulgel 46
2.7 *Rhizophora apiculata* 49
2.7.1 Definisi 49
2.7.2 Taksonomi 50
2.7.3 Morfologi 51
2.7.4 Kandungan Bioaktif 54
2.7.5 Penelitian Terdahulu *Rhizophora apiculata* 63
2.8 Tikus Putih 64
2.8.1 Anatomi Kulit Tikus 66
2.9 Kerangka Teori 69
2.10 Kerangka Konsep 71
2.11 Hipotesis Penelitian 72

BAB III METODE PENELITIAN 75
3.1 Metode Penelitian 75
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian 75
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian 76
3.3.1 Populasi Penelitian 76
3.3.2 Sampel Penelitian 76
3.4 Kelompok perlakuan 77
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian 78
3.5.1 Variabel Bebas (*independent variable*) 78

3.5.2 Variabel Terikat (*dependent variable*) 78
3.6 Kriteria Sampel 78
3.6.1 Kriteria Inklusi 78
3.6.2 Kriteria Eksklusi 79
3.7 Definisi Operasional 79
3.8 Alat dan Bahan Penelitian 81
3.8.1 Alat Penelitian 81
3.8.2 Bahan Penelitian 82
3.9 Prosedur dan Alur Penelitian 82
3.9.1 Ethical Clearance 82
3.9.2 Pengadaan Hewan coba 83
3.9.3 Aklimatisasi Hewan Percobaan 83
3.9.4 Determinasi Tanaman 84
3.9.5 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau 84
3.9.6 Uji Fitokimia 86
3.9.7 Formulasi Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau 87
3.9.8 Uji Evaluasi Fisik Sediaan Emulgel 89
3.9.9 Prosedur Identifiksi Bakteri 90
3.9.10 Pembuatan Suspensi Bakteri 93
3.9.11 Penentuan Dosis Infeksi 94
3.9.12 Pembuatan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada Kulit Punggung Tikus 94
3.9.13 Perawatan Luka Terinfeksi 95
3.9.14 Penilaian Luka Terinfeksi 95
3.9.15 Alur Penelitian 97
3.10 Manajemen Data 98
3.11 Etika Penelitian 99

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 101
4.1 Hasil Penelitian 101
4.1.1 Hasil Determinasi Tanaman 101
4.1.2 Hasil Rendemen Ekstrak 101
4.1.3 Hasil Skrining Fitokimia 102

4.1.4 Hasil Formulasi Emulgel 103
4.1.5 Hasil Identifikasi Bakteri Uji *Staphylococcus aureus* 112
4.1.6 Hasil Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus 115
4.1.7 Hasil Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Eritema Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih *(Rattus norvegicus)* 116
4.1.8 Hasil Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Edema Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih *(Rattus norvegicus)*..... 122
4.1.9 Hasil Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Panjang Luka 127
4.1.10 Hasil Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Penyusutan Panjang Luka..... 136
4.1.11 Hasil Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Waktu Penyembuhan Luka 143
4.2 Pembahasan..... 147
4.2.1 Hasil Determinasi Tanaman..... 147
4.2.2 Rendeman Ekstrak Etanol *Rhizophora apiculata*..... 147
4.2.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol *Rhizophora apiculata*... 149
4.2.4 Hasil Formulasi Emulgel 154
4.2.5 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Eritema Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* 156
4.2.6 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Edema Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* 158

4.2.7 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* 161
4.2.8 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Penyusutan Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* 164
4.2.9 Pengaruh Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* 168
4.3 Keterbatasan Penelitian 171

BAB V SIMPULAN DAN SARAN 173
5.1 Simpulan 173
5.2 Saran 174

LAMPIRAN 200

DAFTAR TABEL

Tabel **Halaman**

2.1.Taksonomi *Rhizophora apiculata* **51**
3.1 Kelompok Perlakuan **77**
3.2 Definisi Operasional **79**
3.3 Skrining Fitokimia **86**
3.4 Formulasi Emulgel **87**
4.1 Hasil Rendemen Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau (*Rhizophora apiculata*) **101**
4.2 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **102**
4.3 Hasil Pengamatan Uji Organoleptis Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **105**
4.4 Hasil Pengamatan Uji Homogenitas Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **105**
4.5 Hasil Pengamatan pH Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **107**
4.6 Hasil Pengamatan Daya Sebar Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **108**
4.7 Hasil Pengamatan Daya Lekat Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **110**
4.8 Hasil Pengamatan Viskositas Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **110**
4.9 Durasi Hilangnya Eritema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **118**
4.10 Uji Normalitas dan Homogenitas Durasi Hilangnya Eritema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **118**

4.11 Uji *Annova* Durasi Hilangnya Eritema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **119**
4.12 Uji *Post-hoc LSD* Durasi Hilangnya Eritema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **119**
4.13 Durasi Hilangnya Edema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **123**
4.14 Uji Normalitas dan Homogenitas Durasi Hilangnya Edema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **124**
4.15 Uji Annova Durasi Hilangnya Edema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **124**
4.16 Uji *Post-hoc LSD* Durasi Hilangnya Edema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **125**
4.17 Rerata Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* (mm) pada Hari ke-5, ke-9, dan ke-12, ke -16..... **129**
4.18 Uji Normalitas dan Homogenitas Data Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **130**
4.19 Uji *Kruskal-Wallis* Data Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **130**
4.20 Uji *Post-hoc Dunn* Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-5..... **131**
4.21 Uji *Post-hoc Dunn* Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-9..... **132**
4.22 Uji *Post-hoc Dunn* Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-12..... **134**
4.23 Uji *Post-hoc Dunn* Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-16..... **135**
4.24 Rerata Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* (mm) pada Hari ke-5, ke-9, dan ke-12, ke -16..... **138**
4.25 Uji Normalitas dan Homogenitas Data Penyusutan Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus*..... **139**
4.26 Uji *Kruskal-Wallis* Data Penyusutan Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **140**

4.27 Uji *Post-hoc Dunn* Penyusutan Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-5 ..... **141**
4.28 Uji *Post-hoc Dunn* Penyusutan Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-9 ..... **141**
4.29 Uji *Post-hoc Dunn* Penyusutan Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-12 ..... **142**
4.30 Uji *Post-hoc Dunn* Penyusutan Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Hari ke-16 ..... **143**
4.31 Data Waktu Penyembuhan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada Hari Luka Sembuh **144**
4.32 Uji Normalitas dan Homogenitas Data Waktu Penyembuhan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **145**
4.33 Uji *Kruskal-Wallis* Data Waktu Penyembuhan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **146**
4.34 Uji *Post-hoc Dunn* Waktu Penyembuhan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **146**

DAFTAR GAMBAR

Gambar **Halaman**

2.1 Struktur Anatomi Kulit Manusia **7**
2.2 Fase Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Manusia **27**
2.3 Kontinum Infeksi Luka **34**
2.4 *Staphylococcus aureus* **42**
2.5 Tahapan Pembuatan Emulgel **48**
2.6 Morfologi *Rhizophora apiculata* **52**
2.7 *Rattus norvegicus* **66**
2.8 Struktur Anatomi Kulit Tikus **66**
2.9 Kerangka Teori **70**
4.1 Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **103**
4.2 Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **104**
4.3 Hasil Uji Homogenitas Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*), ... **106**
4.4 Hasil Uji pH Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **107**
4.5 Hasil Uji Daya Sebar Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **109**
4.6 Hasil Uji Viskositas Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*), ... **111**
4.7 Hasil identifikasi *Staphylococcus aureus*: **113**
4.8 Morfologi *Staphylococcus aureus* pada Pewarnaan Gram (1000×, Imersi) **114**

4.9 Gambaran Makroskopis Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada Kulit Punggung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) **115**
4.10 Gambaran Makroskopis Eritema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* Sebelum dan Setelah Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata* **117**
4.11 Gambaran Makroskopis Edema pada Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada Hari Awal dan Hari Akhir Pengamatan **122**
4.12 Gambaran Makroskopis Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada Tikus Putih Jantan Setelah Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) pada Hari ke-5, ke-9, ke-12, dan ke-16 Pasca Pembuatan Luka. **128**
4.13 Grafik Panjang Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **128**
4.14 Gambaran Makroskopis Penyusutan Panjang Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan Setelah Pemberian Emulgel Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) **137**
4.15 Grafik Penyusutan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* **137**
4.16 Grafik Durasi Penyembuhan Luka infeksi **144**

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar tubuh manusia yang berperan sebagai pelindung utama antara organ dalam dan lingkungan eksternal (Walker, 2022). Struktur kulit yang kuat namun lentur memungkinkan kulit berfungsi sebagai penghalang efektif terhadap berbagai ancaman fisik, kimia, mikrobiologis, dan radiasi (McKnight *et al*., 2022). Namun, integritas kulit dapat terganggu akibat trauma sehingga menimbulkan luka, yang merupakan salah satu gangguan kesehatan paling sering dijumpai dalam praktik klinis (Malone & Schultz, 2022; Zegadło *et al*., 2023).

Luka didefinisikan sebagai terputusnya kontinuitas jaringan tubuh akibat trauma fisik, kimia, termal, maupun tindakan pembedahan (Gangwar *et al*., 2021). Proses penyembuhan luka merupakan mekanisme biologis kompleks yang melibatkan fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling yang harus berlangsung secara seimbang untuk mencapai regenerasi jaringan optimal (McKnight *et al*., 2022). Berbagai faktor sistemik dan lokal seperti usia, status nutrisi, penyakit kronis, perfusi jaringan, serta keberadaan biofilm mikroba dapat memengaruhi kecepatan dan kualitas penyembuhan luka. Gangguan pada keseimbangan proses ini meningkatkan risiko terjadinya luka infeksi (Malone & Schultz, 2022; Zegadło *et al*., 2023).

Luka infeksi menghambat proses regenerasi jaringan akibat aktivitas mikroorganisme patogen yang memicu respons inflamasi berkepanjangan serta meningkatkan risiko komplikasi klinis, termasuk nyeri, penurunan

kualitas hidup, dan peningkatan beban sistem kesehatan (Falcone *et al*., 2021; Nagle SM *et al*., 2023). Risiko infeksi luka dipengaruhi oleh daya tahan tubuh, kondisi lokal luka, dan beban mikroba, terutama *Staphylococcus aureus* yang memiliki kemampuan membentuk biofilm sehingga memperlambat proses penyembuhan (Hurlow & Bowler, 2022; Uberoi *et al*., 2024). Oleh karena itu, penatalaksanaan luka infeksi yang tepat menjadi sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

Penatalaksanaan luka infeksi berfokus pada pengendalian jumlah dan virulensi mikroorganisme melalui debridemen, pembersihan luka, serta pemberian agen antimikroba, termasuk antibiotik topikal yang mampu memberikan konsentrasi tinggi langsung pada lokasi luka dengan efek samping sistemik minimal (Kaiser *et al*., 2021; Rippon *et al*., 2021). Antibiotik topikal seperti klindamisin, mupirosin, dan gentamisin banyak digunakan dalam praktik klinis. Namun, efektivitasnya dipengaruhi oleh sensitivitas mikroorganisme dan kepatuhan pasien, serta penggunaan jangka panjang berpotensi menimbulkan resistensi antimikroba yang kini menjadi permasalahan global (Bandyopadhyay, 2021; DeBaun *et al*., 2021; Gangwar *et al*., 2021).

Tantangan resistensi antimikroba mendorong pencarian alternatif terapi berbasis bahan alam. Senyawa bioaktif dari tanaman telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional karena efek sampingnya relatif minimal dan ketersediaannya melimpah di alam. Indonesia memiliki ekosistem mangrove terbesar di dunia, termasuk spesies *Rhizophora apiculata*, yang kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antimikroba yang signifikan sehingga berpotensi dikembangkan sebagai antibiotik topikal berbasis bahan alam. Untuk memaksimalkan potensi tersebut, diperlukan pemahaman mekanisme kerja serta profil keamanan ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* sebelum diaplikasikan dalam formulasi farmasi modern (Made Ayu Wardina *et al*., 2023; Mitra *et al*., 2021; MULIA *et al*., 2023; Vittaya *et al*., 2022).

Beberapa penelitian terdahulu melaporkan bahwa ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki batas keamanan hingga dosis 300 mg/kgBB pada tikus tanpa menimbulkan toksisitas ginjal dan hati, sedangkan dosis 114 mg/kgBB menunjukkan efek toksisitas subkronik. Selain itu, salep ekstrak daun *Rhizophora apiculata* dengan konsentrasi 20–40% dilaporkan mampu mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus galur Sprague Dawley. Namun, hingga saat ini belum terdapat penelitian yang mengevaluasi efektivitas antibakteri ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam bentuk sediaan emulgel, sehingga masih terdapat celah pengetahuan yang perlu dikaji lebih lanjut (Made Ayu Wardina *et al*., 2023; Mustofa & Akbar, 2024).

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley sebagai model hewan untuk mengevaluasi efektivitas emulgel berbasis ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus*. Parameter yang diamati meliputi eritema, edema, perubahan panjang luka, penyusutan panjang luka serta durasi penyembuhan luka. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan sediaan farmasi topikal berbahan alam yang aman dan efektif untuk penatalaksanaan luka infeksi akibat bakteri patogen.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* mengandung metabolit sekunder berdasarkan hasil uji fitokimia?
2. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap eritema luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley?

3. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap edema luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley?

4. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap perubahan panjang luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley?

5. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap penyusutan panjang luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley?

6. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh terhadap durasi penyembuhan luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap proses penyembuhan luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley melalui pengamatan makroskopis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kandungan metabolit sekunder pada ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berdasarkan hasil uji fitokimia.

2. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap eritema luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

3. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap edema luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

4. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap perubahan panjang luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

5. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap penyusutan panjang luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

6. Mengetahui pengaruh pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap durasi penyembuhan luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas pemahaman peneliti mengenai potensi farmakologis dan mekanisme kerja sediaan emulgel berbahan dasar ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam proses penyembuhan luka sayat terinfeksi. Selain itu, penelitian ini memberikan pengalaman empiris dalam perancangan, pelaksanaan, serta analisis penelitian eksperimental di bidang farmakologi dan penyembuhan luka berbasis bahan alam.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah mengenai potensi pemanfaatan emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* sebagai alternatif terapi topikal berbasis bahan alam dalam penatalaksanaan luka sayat terinfeksi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap pemanfaatan sumber daya alam lokal secara rasional, aman, dan berbasis bukti ilmiah.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

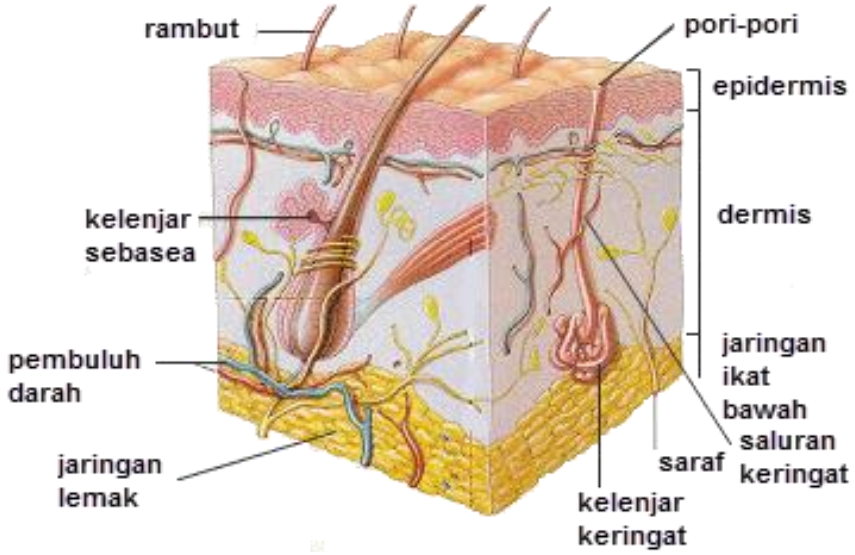
Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam pengembangan keilmuan di bidang *Agromedicine*, khususnya dalam pemanfaatan tanaman bakau (*Rhizophora apiculata*) sebagai sumber bahan baku sediaan farmasi berbasis bahan alam. Selain itu, penelitian ini mendukung visi dan misi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam penguatan riset berbasis potensi lokal serta peningkatan kualitas penelitian dan pengabdian kepada masyarakat.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

2.1.1 Anatomi Kulit Manusia

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang menutupi seluruh permukaan luar dengan luas sekitar 2 m² dan berat rata-rata 4,5–5 kg pada orang dewasa. Sebagai garis pertahanan utama, kulit berfungsi sebagai penghalang fisik terhadap berbagai faktor eksternal. Secara anatomi, kulit tersusun atas tiga lapisan utama, yakni epidermis sebagai lapisan terluar, dermis yang berada di bawahnya, serta lapisan subkutan yang terletak paling dalam. Setiap lapisan memiliki struktur, komposisi, dan fungsi yang berbeda sesuai dengan peran biologis yang dijalankannya (Todo *et al*., 2025; Vestita *et al*., 2022).



Gambar 2.1 Struktur Anatomi Kulit Manusia (Vestita *et al*., 2022)

Berdasarkan gambar 2.1, struktur kulit terdiri atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis merupakan lapisan terluar yang berfungsi sebagai pelindung terhadap lingkungan luar, terdiri atas beberapa sublapisan sel epitel yang mengalami keratinisasi. Dermis terletak di bawah epidermis, tersusun atas jaringan ikat padat tidak teratur yang mengandung serabut kolagen, elastin, pembuluh darah, saraf, serta berbagai struktur penunjang seperti kelenjar keringat, kelenjar sebasea, dan folikel rambut. Lapisan terdalam adalah hipodermis (jaringan subkutan), yang terutama tersusun dari jaringan adiposa dan berperan dalam penyimpanan energi, bantalan mekanis, serta isolasi termal. Ketiga lapisan ini bekerja secara sinergis untuk menjaga integritas, fungsi protektif, serta homeostasis kulit sebagai organ terbesar tubuh manusia (Todo *et al*., 2025; Vestita *et al*., 2022).

2.1.1.1 Epidermis

Epidermis adalah lapisan epitel skuamosa berlapis yang berfungsi sebagai garis pertahanan awal terhadap pengaruh lingkungan dan mikroba patogen. Lapisan ini terdiri dari keratinosit yang tersusun berlapis-lapis membentuk stratum basale, spinosum, granulosum, lusidum pada kulit tebal, serta stratum korneum yang menjadi penghalang terluar. (Lotfollahi, 2024; Zwirner & Hammer, 2024).

Stratum korneum merupakan lapisan terluar epidermis yang tersusun atas korneosit tanpa inti dan sitoplasma yang terisi keratin. Lapisan ini berfungsi sebagai barier utama kulit dalam mencegah kehilangan air berlebih dan melindungi tubuh dari masuknya mikroorganisme maupun zat kimia berbahaya. Stratum lusidum hanya terdapat pada kulit tebal seperti telapak tangan dan telapak kaki. Lapisan ini terdiri dari sel-sel keratinosit yang jernih, gepeng, dan kaya keratin, berperan

menambah ketahanan mekanik kulit di area yang sering mendapat tekanan (Jiao *et al*., 2022; Lotfollahi, 2024).

Stratum granulosum berisi keratinosit dengan granula keratohialin dan lamellar bodies, yang memegang peran penting dalam pembentukan barier lipid serta proses keratinisasi. Stratum granulosum merupakan zona transisi antara sel hidup dan sel mati pada epidermis. Stratum spinosum atau lapisan "*prickle cell layer"* tersusun atas keratinosit berbentuk poligonal dengan desmosom yang kuat, sehingga memberikan ketahanan mekanik pada kulit. Lapisan ini juga mengandung sel Langerhans yang penting untuk respons imun kulit (Lotfollahi, 2024; Matsui, 2023).

Stratum basal merupakan lapisan terdalam epidermis yang berisi sel basal berbentuk kuboid/kolumnar. Lapisan ini berfungsi sebagai pusat proliferasi keratinosit baru dan mengandung melanosit serta sel Merkel yang berperan dalam pigmentasi dan sensasi. Membran basalis adalah struktur tipis yang memisahkan epidermis dan dermis, terdiri dari lamina basalis dan lamina retikularis. Struktur ini berperan sebagai jangkar mekanik epidermis serta jalur difusi nutrisi dari dermis ke epidermis (Lotfollahi, 2024; Vestita *et al*., 2022).

2.1.1.2 Dermis

Dermis adalah lapisan tengah kulit yang terletak tepat di bawah epidermis, berperan sebagai jaringan penunjang sekaligus penyedia nutrisi dan proteksi mekanis. Secara struktur, dermis tersusun dari jaringan ikat padat tidak teratur yang mengandung serabut kolagen dan elastin, serta matriks ekstraseluler (ME) yang kaya akan glikosaminoglikan, proteoglikan, dan glikoprotein adhesif. Lapisan ini berfungsi

memberikan kekuatan tarik (*tensile strength*), elastisitas, serta fleksibilitas pada kulit. Selain itu, dermis mengandung pembuluh darah, saraf, dan berbagai struktur penunjang termasuk kelenjar keringat (ekrin dan apokrin), kelenjar sebasea, serta folikel rambut yang secara bersama-sama mempertahankan homeostasis kulit dan mendukung fungsi protektif terhadap lingkungan eksternal (Lotfollahi, 2024; McGrath & Uitto, 2024).

Ketebalan dermis berkisar mulai dari kurang dari 0,5 milimeter hingga lebih dari 5 milimeter tergantung pada lokasi kulit, dan terdiri dari matriks penyangga di mana polisakarida dan protein tertanam dalam jaringan, memberikan elastisitas pada kulit dan meningkatkan resistensi air. Kolagen dan jaringan elastis adalah dua jenis serat protein utama (Lotfollahi, 2024; McGrath & Uitto, 2024).

Meskipun dermis memiliki banyak pasokan darah, tidak ada pembuluh darah yang melewati batas dermal-epidermal. Baik pleksus vaskular dalam maupun superficial ditemukan. Inervasi motorik kulit terjadi secara mandiri dan mencakup bagian kolinergik dari kelenjar keringat ekrin, bagian adrenergik dari kelenjar keringat ekrin dan apokrin, arteriol, dan otot arrector pili. Ada beberapa jenis ujung saraf sensorik: sebagian bebas, sebagian berakhir di folikel rambut, dan lainnya memiliki ujung yang membesar (Lotfollahi, 2024; McGrath & Uitto, 2024).

Dermis terdiri dari dua lapisan yaitu dermis papiler dan dermis retikuler. Dermis papiler adalah lapisan atas yang tipis dan terdiri dari jaringan ikat longgar. Lapisan ini juga mengandung kapiler, ujung saraf, dan reseptor sentuhan. Dermis retikuler adalah lapisan yang lebih dalam dan tebal, terdiri dari jaringan

ikat padat yang memberikan kekuatan dan elastisitas pada kulit. Lapisan ini mengandung serat kolagen dan elastin, pembuluh darah, kelenjar keringat, kelenjar sebasea, folikel rambut, pembuluh limfatik, dan serat saraf (Prohic, 2024; Vestita *et al*., 2022).

2.1.1.3 Hipodermis

Hipodermis, yang juga dikenal sebagai jaringan subkutis atau subkutaneus, merupakan lapisan terdalam dari kulit dan terletak di bawah dermis. Lapisan ini terutama terdiri dari jaringan adiposa yang disusun dalam lobulus-lobulus, dipisahkan oleh septa jaringan ikat yang berisi pembuluh darah dan saraf. Struktur ini berfungsi sebagai bantalan mekanis yang melindungi organ internal dari trauma eksternal, serta sebagai cadangan energi dalam bentuk trigliserida. Selain itu, jaringan adiposa dalam hipodermis juga memiliki peran endokrin, karena mampu menghasilkan adipokin seperti leptin, adiponektin, dan resistin yang berperan dalam regulasi metabolisme dan respons imun (Lotfollahi, 2024; McKenna *et al*., 2024).

2.1.2 Fisiologi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar tubuh manusia dengan berat sekitar 16% dari total massa tubuh. Sebagai organ yang berhubungan langsung dengan lingkungan luar, kulit memiliki berbagai fungsi fisiologis penting yang berperan dalam menjaga homeostasis, melindungi tubuh dari bahaya, serta memungkinkan interaksi sosial. Secara umum, fungsi fisiologis kulit mencakup perlindungan, termoregulasi, sensasi, penyimpanan air, absorpsi, ekspresi, serta sintesis vitamin D. Berikut adalah beberapa fungsi utama kulit: (McKnight *et al*., 2022).

2.1.2.1 Perlindungan

Fungsi utama kulit adalah sebagai penghalang (barier) terhadap berbagai faktor merugikan, termasuk trauma fisik, zat kimia, mikroorganisme, dan radiasi ultraviolet. Lapisan epidermis yang terkeratinisasi memberikan sifat kedap air dan mencegah kehilangan cairan berlebihan. Selain itu, komponen imunologis kulit seperti peptida antimikroba, sel Langerhans, dan sel T epidermal berperan penting dalam pertahanan terhadap infeksi. Melanin yang diproduksi oleh melanosit juga melindungi kulit dari efek merusak sinar UV (Férnandez-Guarino *et al*., 2024).

2.1.2.2 Termoregulasi

Kulit berperan dalam menjaga kestabilan suhu tubuh melalui mekanisme umpan balik negatif yang dikendalikan hipotalamus. Saat suhu tubuh meningkat, terjadi vasodilatasi pembuluh darah dermal dan aktivasi kelenjar keringat untuk meningkatkan kehilangan panas. Sebaliknya, bila suhu tubuh menurun, vasokonstriksi arteriola kulit dan aktivitas menggigil otot rangka membantu mempertahankan panas. Mekanisme ini memungkinkan suhu inti tubuh tetap berada sekitar 37°C untuk menunjang fungsi metabolisme enzim (Kenny *et al*., 2016; Slominski *et al*., 2025).

2.1.2.3 Sensasi

Kulit memiliki berbagai reseptor sensorik yang berfungsi mendeteksi rangsangan dari lingkungan, seperti tekanan, sentuhan, suhu, dan nyeri. Reseptor ini meliputi ujung saraf bebas maupun reseptor terenkapsulasi, misalnya korpuskula Meissner (rangsangan sentuhan), korpuskula Pacini (tekanan dan vibrasi), serta ujung Ruffini (rangsangan regangan). Distribusi reseptor bervariasi pada tiap bagian tubuh, di mana

ujung jari memiliki densitas reseptor paling tinggi sehingga sangat sensitif terhadap rangsangan (Park, 2023).

2.1.2.4 Penyimpanan Air

Kulit menyimpan sekitar 18–20% dari total kandungan air tubuh. Kelembapan ini terutama dipertahankan oleh lapisan epidermis melalui mekanisme *transepidermal water loss* (TEWL)**,** sekresi kelenjar keringat, dan proses desorpsi. Keseimbangan kadar air penting untuk menjaga fungsi barier kulit. Kehilangan air yang berlebihan dapat menimbulkan kulit kering, pecah-pecah, dan meningkatkan risiko masuknya agen patogen (Green *et al*., 2022).

2.1.2.5 Sintesis Vitamin D

Kulit merupakan tempat utama sintesis vitamin D. Paparan sinar ultraviolet B (UVB) mengubah 7-dehidrokolesterol menjadi kolekalsiferol (vitamin D3). Proses ini berperan penting dalam metabolisme kalsium dan kesehatan tulang. Dengan bertambahnya usia, kemampuan kulit dalam memproduksi vitamin D menurun, sehingga meningkatkan risiko osteoporosis pada lansia (Bocheva *et al*., 2021)

2.2 Luka

2.2.1 Definisi

Luka secara umum dapat didefinisikan sebagai terputusnya kontinuitas jaringan tubuh yang dapat melibatkan kulit, mukosa, otot, pembuluh darah, hingga organ di bawahnya. Luka terjadi akibat adanya trauma fisik, kimia, termal, maupun akibat proses patologis tertentu, sehingga mengganggu fungsi normal jaringan. *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan luka sebagai kerusakan pada integritas anatomis dan fungsional jaringan, yang diikuti oleh respons

penyembuhan berupa serangkaian peristiwa biologis yang kompleks (WHO, 2018).

Selain itu, dalam praktik klinis, luka dapat dibedakan berdasarkan cara terjadi, kedalaman, dan tingkat kontaminasi. Luka kronis sering dikaitkan dengan diabetes mellitus, insufisiensi vena, atau gangguan vaskular lainnya. Sebaliknya, luka akut biasanya dikaitkan dengan trauma atau prosedur bedah (Sen *et al*., 2022). Oleh karena itu, luka berarti tidak hanya robekan kulit, tetapi juga kerusakan integritas jaringan yang membutuhkan pemulihan melalui proses fisiologis yang teratur (Froelich *et al*., 2023).

2.2.2 Klasifikasi Luka

Klasifikasi luka dalam praktik klinis memegang peranan penting dalam menentukan strategi penatalaksanaan, pemilihan terapi, serta memprediksi prognosis penyembuhan. Luka dapat dikategorikan berdasarkan berbagai aspek, mulai dari mekanisme terjadinya, tingkat kontaminasi, kedalaman dan luas jaringan yang terkena, hingga kondisi klinis yang menyertainya. Setiap klasifikasi berguna untuk standar dokumentasi medis dan membantu tenaga medis membuat pendekatan sistematis untuk perawatan luka (Hess, 2019; Sussman, 2023).

2.2.2.1 Berdasarkan Sifatnya

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan sifatnya menjadi luka akut dan kronis. Klasifikasi ini menitikberatkan pada perjalanan proses penyembuhan luka, yaitu apakah berlangsung sesuai tahapan fisiologis normal atau mengalami hambatan sehingga menjadi persisten. Pendekatan ini sangat relevan dalam praktik klinis karena sifat luka menentukan strategi manajemen, pilihan balutan, serta durasi intervensi medis yang diperlukan (Hess, 2019; Sussman, 2023).

Luka akut adalah luka yang terjadi secara tiba-tiba akibat trauma atau prosedur bedah, dengan jalur penyembuhan yang berlangsung sesuai fase fisiologis normal yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Contoh luka akut meliputi luka insisi bedah, luka laserasi akibat trauma tajam, atau luka bakar derajat ringan. Pada kondisi ideal, luka akut akan mengalami penyembuhan dalam rentang waktu 2–4 minggu, dengan komplikasi minimal bila tidak ada faktor penghambat seperti infeksi, perfusi yang buruk, atau gangguan sistemik (Hess, 2019; Sussman, 2023).

Sebaliknya, luka kronis adalah luka yang tidak dapat menyelesaikan proses penyembuhan normal dalam rentang waktu yang diharapkan, biasanya lebih dari 4–6 minggu. Luka jenis ini sering kali berhenti pada fase inflamasi sehingga tidak dapat berlanjut ke fase proliferasi dan maturasi. Kondisi kronis umumnya disebabkan oleh faktor predisposisi sistemik, seperti diabetes mellitus, insufisiensi vena, insufisiensi arteri perifer, tekanan berlebih yang berkepanjangan (ulkus dekubitus), maupun kondisi imunosupresi. Luka kronis ditandai dengan adanya jaringan nekrotik, eksudat berlebihan, biofilm bakteri, serta sering kambuh walaupun sudah ditatalaksana (Armstrong *et al*., 2017; Sen, 2021).

2.2.2.2 Berdasarkan Kehilangan Jaringan

Klasifikasi luka berdasarkan kedalaman jaringan yang terkena memberikan gambaran penting mengenai luas kerusakan anatomi dan berimplikasi langsung terhadap pilihan terapi. Secara umum, luka dapat dibedakan menjadi luka superfisial, luka ketebalan parsial (*partial thickness*), dan luka ketebalan penuh (*full thickness*). Kategori ini tidak hanya mendeskripsikan lokasi anatomis yang rusak, tetapi juga

menentukan kemampuan regenerasi jaringan serta kebutuhan intervensi medis tambahan, seperti balutan khusus atau tindakan bedah rekonstruktif (Alam *et al*., 2021; Carney *et al*., 2022).

Luka superfisial hanya mengenai lapisan epidermis tanpa kerusakan pada dermis. Contohnya adalah abrasi ringan atau luka bakar derajat satu. Luka jenis ini biasanya sembuh secara spontan melalui regenerasi keratinosit basal tanpa menimbulkan jaringan parut. Mekanisme penyembuhan berjalan relatif cepat, biasanya dalam hitungan hari, dengan minimal risiko komplikasi apabila tidak terkontaminasi (Alam *et al*., 2021; Carney *et al*., 2022).

Luka *partial thickness* mencakup kerusakan hingga dermis, baik superfisial maupun dalam. Luka ini masih memiliki kemampuan penyembuhan spontan karena struktur dermis mengandung vaskularisasi, fibroblas, dan matriks kolagen yang dapat mendukung proses re-epitelisasi. Contohnya adalah ulkus dekubitus derajat II atau luka bakar derajat dua superfisial. Namun, waktu penyembuhan lebih lama dibanding luka superfisial, berkisar antara 1–3 minggu, dengan kemungkinan terbentuk jaringan parut minimal hingga sedang tergantung kedalaman kerusakan (Alam *et al*., 2021; Carney *et al*., 2022).

Luka *full thickness* adalah kerusakan yang melibatkan seluruh lapisan kulit hingga jaringan subkutan, otot, atau bahkan tulang. Luka ini tidak dapat sembuh hanya dengan re-epitelisasi, tetapi membutuhkan proses penyembuhan sekunder melalui pembentukan jaringan granulasi, kontraksi luka, serta remodeling kolagen. Contoh luka *full thickness*

meliputi ulkus diabetikum derajat lanjut, luka bakar derajat tiga, atau luka trauma dalam. Penyembuhan luka ini memerlukan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan, sering kali membutuhkan intervensi bedah seperti *graft* kulit atau *flap* untuk mempercepat penutupan luka dan mencegah infeksi (Alam *et al*., 2021; Carney *et al*., 2022).

2.2.2.3 Berdasarkan Stadium

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan stadium atau derajat kedalaman dan kerusakan jaringan, yang sering diterapkan pada ulkus dekubitus dan luka tekanan lainnya. Sistem stadia ini berguna untuk menilai tingkat keparahan, memprediksi risiko komplikasi, serta menentukan intervensi yang sesuai (Kaya & Şimşek, 2025). Secara umum, klasifikasi ini dibagi menjadi Stage I sampai Stage IV, masing-masing menggambarkan tingkat kerusakan dari permukaan kulit hingga jaringan yang lebih dalam (Hess, 2020; Kottner *et al*., 2019).

Stage I ditandai oleh eritema kulit yang tidak memucat pada daerah dengan tekanan meskipun kulit masih utuh. Pada pasien dengan kulit gelap, perubahan warna dapat berupa *discoloration* atau perbedaan suhu lokal, tekstur, dan konsistensi kulit. Stage I merupakan tahap paling awal dari luka tekanan dan merupakan indikator risiko tinggi perkembangan luka lebih dalam jika faktor tekanan tidak dikontrol. Intervensi awal, termasuk reposisi dan penggunaan bantalan protektif, dapat mencegah progresi ke tahap lanjut (Hess, 2020; Kottner *et al*., 2019).

Stage II ditandai oleh hilangnya lapisan epidermis dan sebagian dermis, membentuk luka dangkal seperti ulcerasi

superfisial atau lepuh terbuka. Stage II menunjukkan kerusakan lebih lanjut daripada Stage I, tetapi belum menembus jaringan subkutan. Luka ini membutuhkan perawatan luka yang lebih aktif, termasuk pembersihan, balutan optimal, dan pemantauan tanda infeksi untuk mencegah progresi ke Stage III atau IV (Hess, 2020; Kottner *et al*., 2019).

Stage III adalah luka yang menembus lapisan dermis hingga jaringan subkutan, tetapi belum mencapai otot, tendon, atau tulang. Pada tahap ini, luka berbentuk crater dengan kemungkinan jaringan nekrotik atau fibrin pada dasar luka. Stage III menunjukkan kebutuhan intervensi yang lebih kompleks, termasuk manajemen eksudat, pencegahan infeksi, dan pemeliharaan kelembapan luka untuk mendukung granulasi dan re-epitelisasi (Hess, 2020; Kottner *et al*., 2019).

Stage IV merupakan luka tekanan yang paling parah, dengan kerusakan jaringan hingga otot, tendon, atau tulang. Luka Stage IV sering disertai nekrosis luas, eksudat berlebihan, dan risiko infeksi sistemik tinggi. Perawatan Stage IV memerlukan pendekatan multidisiplin, termasuk debridement bedah, kontrol infeksi, manajemen nutrisi, dan penggunaan balutan khusus atau intervensi rekonstruktif untuk mempercepat penyembuhan dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Hess, 2020; Kottner *et al*., 2019).

2.2.2.4 Berdasarkan Mekanisme Terjadinya

Klasifikasi luka berdasarkan mekanisme terjadinya menekankan penyebab langsung kerusakan jaringan, yang memengaruhi proses penyembuhan dan strategi manajemen luka. Luka dapat dibedakan menjadi luka insisi, luka kontusio, luka laserasi, luka tusuk (*puncture wound*), luka avulsi, luka abrasi, dan luka bakar (*combustio*). Pemahaman mekanisme ini sangat penting dalam praktik klinis, karena menentukan tingkat trauma jaringan, risiko infeksi, dan kebutuhan intervensi bedah (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Luka insisi merupakan luka dengan tepi bersih yang biasanya dihasilkan oleh benda tajam seperti pisau atau pisau bedah. Luka ini sering memiliki kerusakan minimal pada jaringan di sekitarnya dan cenderung sembuh cepat jika dijahit dengan teknik aseptik. Keuntungan utama luka insisi adalah potensi penyembuhan primer yang tinggi, sehingga risiko infeksi lebih rendah dibandingkan luka lain dengan mekanisme berbeda (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Luka kontusio timbul akibat trauma tumpul, seperti benturan atau jatuh, yang menyebabkan kerusakan jaringan di bawah kulit tanpa terputusnya permukaan kulit. Meskipun permukaan kulit tampak utuh, terjadi perdarahan subkutan dan edema yang dapat mempengaruhi proses penyembuhan. Penanganan luka kontusio memerlukan kontrol hematoma, pengurangan edema, dan pemantauan tanda infeksi untuk mencegah komplikasi lebih lanjut (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Luka laserasi merupakan luka robek pada kulit dan jaringan di bawahnya, biasanya akibat benda tumpul yang menimbulkan robekan tidak teratur. Luka ini sering menimbulkan kerusakan jaringan luas dan perdarahan signifikan, sehingga penyembuhannya lebih lambat dibanding luka insisi. Teknik pembersihan luka dan penjahitan dengan memperhatikan debridement jaringan nekrotik menjadi kunci keberhasilan penyembuhan (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Luka *puncture* terjadi ketika benda tajam menembus kulit hingga jaringan subkutan atau lebih dalam, misalnya tertusuk paku atau jarum. Meskipun luka kecil secara permukaan, luka *puncture* memiliki risiko infeksi tinggi karena benda tajam membawa mikroorganisme ke dalam jaringan. Penanganannya menekankan pembersihan mendalam, tetanus profilaksis, dan observasi tanda infeksi (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Luka avulsi ditandai oleh robekan kulit atau jaringan yang lepas, sering akibat trauma tumpul atau kecelakaan. Luka avulsi cenderung menimbulkan perdarahan luas dan kehilangan jaringan. Penyembuhan memerlukan debridement, reposisi jaringan, dan kadang rekonstruksi bedah untuk mencegah infeksi dan memperbaiki fungsi serta estetika (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Luka abrasi adalah pengikisan permukaan kulit akibat gesekan terhadap permukaan kasar. Abrasi memengaruhi epidermis dan kadang sebagian dermis superfisial. Luka ini umumnya sembuh spontan dengan regenerasi keratinosit, namun tetap

membutuhkan pembersihan luka untuk mencegah infeksi (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Luka combustio atau luka bakar merupakan kerusakan jaringan akibat paparan panas, kimia, listrik, atau radiasi. Kedalaman luka bakar menentukan stadium dan jenis perawatan. Luka bakar superfisial sembuh spontan, sementara luka bakar *full thickness* memerlukan intervensi bedah dan manajemen intensif. Proses inflamasi, edema, dan risiko infeksi menjadi faktor kunci dalam penanganan luka bakar (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

2.2.2.5 Berdasarkan Tingkat Kontaminasi

Klasifikasi luka berdasarkan tingkat kontaminasi menekankan pada derajat paparan mikroorganisme pada luka, yang secara langsung memengaruhi risiko infeksi, strategi penanganan, dan prognosis penyembuhan. Sistem ini membagi luka menjadi kelas I (bersih), kelas II (bersih terkontaminasi), kelas III (terkontaminasi), dan kelas IV (infeksi/kotor). Pemahaman tingkat kontaminasi sangat penting dalam praktik klinis, karena menentukan perlunya profilaksis antibiotik, pembersihan, dan tindakan aseptik yang tepat (Cho *et al*., 2025; Venkateswaran *et al*., 2023).

Kelas I (Bersih), merujuk pada luka bedah yang tidak terkena saluran pencernaan, pernapasan, atau urogenital, serta tanpa adanya inflamasi atau infeksi. Luka bersih memiliki risiko infeksi postoperatif rendah, biasanya <2%, dan penyembuhan dapat terjadi dengan *primer closure*. Contoh luka kelas I termasuk eksisi tumor kulit atau prosedur bedah elektif yang steril (Cho *et al*., 2025; Venkateswaran *et al*., 2023).

Kelas II (Bersih Terkontaminasi), mencakup luka bedah yang memasuki saluran tubuh dengan flora normal minimal atau luka traumatik bersih namun terjadi kontaminasi ringan. Risiko infeksi meningkat dibanding kelas I, sekitar 5–10%, sehingga pembersihan dan aseptik tetap diperlukan, kadang disertai profilaksis antibiotik. Contohnya termasuk operasi gastrointestinal non-infeksi dengan teknik aseptik atau luka insisi trauma kecil yang tidak terkontaminasi berat (Cho *et al*., 2025; Venkateswaran *et al*., 2023).

Kelas III (Terkontaminasi), mencakup luka dengan kontaminasi nyata, baik akibat trauma terbuka atau bedah darurat pada jaringan dengan flora normal banyak. Risiko infeksi signifikan, sehingga tindakan debridement, irrigasi, dan profilaksis antibiotik sangat dianjurkan. Penyembuhan sering memerlukan perawatan luka terbuka atau *delayed primary closure*. Contoh termasuk luka jatuh dengan tanah/debris atau prosedur bedah gastrointestinal darurat dengan perforasi minimal (Cho *et al*., 2025; Venkateswaran *et al*., 2023).

Kelas IV (Infeksi atau Kotor), merujuk pada luka yang sudah terinfeksi atau terkontaminasi berat, dengan adanya pus, nekrosis, atau benda asing. Penanganan kelas IV menekankan kontrol infeksi, debridement ekstensif, manajemen sistemik, dan terkadang terapi antibiotik kombinasi. Penyembuhan sering lambat dan berisiko komplikasi tinggi, termasuk sepsis. Contoh luka kelas IV adalah luka traumatik yang tertunda penanganannya atau luka bedah dengan abses purulen (Cho *et al*., 2025; Venkateswaran *et al*., 2023).

2.2.3 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Secara umum faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka dibedakan menjadi faktor lokal dan faktor sistemik.

2.2.3.1 Faktor Lokal

A. Temperatur

Suhu lokal pada luka merupakan faktor penting yang memengaruhi penyembuhan karena dapat memodulasi berbagai reaksi kimia dan aktivitas enzimatik serta fungsi seluler yang terlibat dalam proses regenerasi jaringan. Perubahan suhu kulit dapat dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal, termasuk suhu udara, kelembapan permukaan, posisi tubuh, dan aliran darah lokal. Suhu yang optimal akan mendukung perfusi darah, oksigenasi jaringan, aktivitas fibroblas, migrasi keratinosit, dan regulasi sitokin pro-inflamasi, sehingga mempercepat penyembuhan luka. Sebaliknya, suhu yang terlalu rendah atau fluktuatif dapat menghambat metabolisme sel dan memperlambat penyembuhan (Collins *et al*., 2025; Huang *et al*., 2024).

B. Aliran Darah

Aliran darah yang adekuat penting untuk menyediakan oksigen, nutrien, dan sel imun yang diperlukan dalam proses penyembuhan luka. Gangguan perfusi darah, baik karena trauma vaskular, kompresi jaringan, atau penyakit kronis seperti diabetes, dapat memperlambat migrasi sel inflamasi dan fibroblas, mengurangi sintesis kolagen, serta meningkatkan risiko infeksi. Perfusi yang baik memastikan distribusi sitokin, faktor pertumbuhan, dan elemen penting

lainnya ke area luka, sehingga mendukung proliferasi sel dan angiogenesis (Borges *et al*., 2024; Sharma *et al*., 2021).

C. Oksigenisasi

Oksigen adalah faktor esensial untuk hampir seluruh mekanisme penyembuhan luka, termasuk metabolisme sel, produksi energi atau Adenosin Trifosfat (ATP), angiogenesis, diferensiasi dan migrasi keratinosit, proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, serta kontraksi luka. Lingkungan luka awal biasanya hipoksik karena konsumsi oksigen oleh sel metabolik aktif. Kondisi sistemik seperti penuaan, diabetes, dan penyakit vaskular dapat menurunkan perfusi jaringan sehingga memperburuk hipoksia. Kekurangan oksigen kronis akan menghambat penyembuhan dan memperpanjang fase inflamasi (Borges *et al*., 2024; He *et al*., 2023).

D. Infeksi

Infeksi lokal pada luka merupakan hambatan utama penyembuhan. Mikroorganisme yang masuk melalui luka dapat memicu respons inflamasi berlebihan, menghasilkan sitokin pro-inflamasi (IL-1, TNF-α), dan meningkatkan aktivitas matriks metaloproteinase (MMP) yang merusak matriks ekstraseluler. Infeksi juga menurunkan oksigen lokal, memicu trombosis kecil, dan mengganggu sintesis kolagen. Jika tidak diatasi, luka dapat menjadi kronis karena fase inflamasi berkepanjangan dan degradasi faktor pertumbuhan meningkat (Borges *et al*., 2024; Falcone *et al*., 2021).

2.2.3.2. Faktor Sistemik

A. Usia

Usia merupakan faktor sistemik yang signifikan dalam penyembuhan luka. Individu muda cenderung memiliki aktivitas sel yang lebih tinggi, proliferasi fibroblas yang optimal, dan sintesis kolagen yang lebih efisien dibandingkan individu yang lebih tua. Seiring bertambahnya usia, kemampuan regeneratif menurun, vaskularisasi berkurang, dan respons imun melemah sehingga memperlambat proses inflamasi dan proliferasi pada penyembuhan luka. Hal ini juga berdampak pada keterlambatan epitelisasi dan peningkatan risiko komplikasi infeksi (Borges *et al*., 2024; Sharma *et al*., 2021).

B. Penyakit Kronis

Penyakit kronis, seperti diabetes mellitus, gangguan imun, atau penyakit kardiovaskular, dapat menghambat penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme. Diabetes, misalnya, menyebabkan hiperglikemia yang merusak fungsi sel imun, mengganggu angiogenesis, dan menurunkan perfusi darah lokal sehingga oksigenasi jaringan terganggu. Gangguan vaskular kronis juga menurunkan aliran darah, sehingga nutrien dan sel imun tidak efektif mencapai area luka. Kondisi ini meningkatkan risiko infeksi, memperlambat proliferasi fibroblas, dan menurunkan sintesis kolagen, sehingga luka cenderung menjadi kronis (Borges *et al*., 2024; Sharma *et al*., 2021).

C. Komponen Genetik

Faktor genetik juga memengaruhi penyembuhan luka, misalnya perbedaan respons inflamasi antara jenis kelamin atau variasi genetik tertentu yang mengatur ekspresi sitokin, faktor pertumbuhan, dan enzim matriks. Penelitian menunjukkan bahwa pria dan wanita memiliki profil inflamasi berbeda, di mana pria cenderung mengalami penyembuhan luka dermal lebih lambat dibanding wanita. Genetik juga dapat memengaruhi sintesis kolagen, migrasi keratinosit, dan aktivitas angiogenik, yang berimplikasi pada kecepatan dan kualitas penyembuhan luka (Borges *et al*., 2024; Sharma *et al*., 2021).

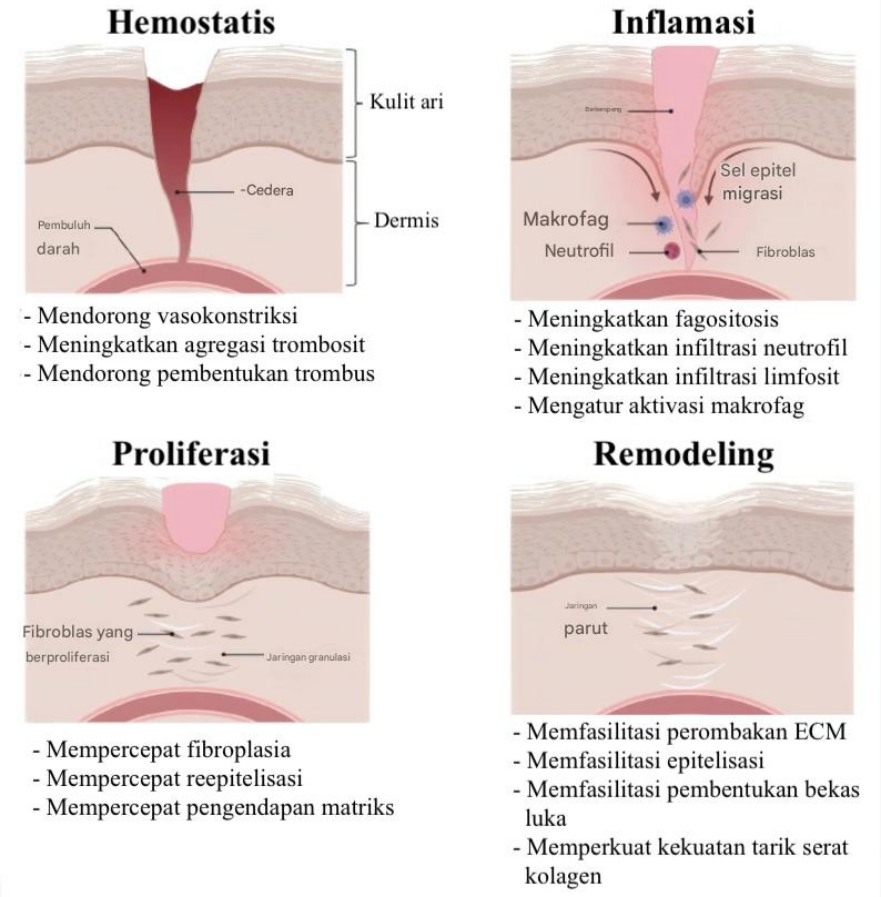
D. Stres dan Kondisi Mental

Stres psikologis dapat menghambat penyembuhan luka dengan memodulasi sistem imun dan meningkatkan kadar hormon stres, seperti kortisol, yang menekan proliferasi sel imun dan fibroblas. Sebaliknya, kondisi mental positif dapat meningkatkan respons imun, memperbaiki aliran darah lokal, dan mendukung angiogenesis serta kolagenisasi, sehingga mempercepat penyembuhan luka (Borges *et al*., 2024; Sharma *et al*., 2021).

2.2.4 Fase Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan reaksi tubuh terhadap cedera. Proses ini bekerja dengan menghentikan pendarahan dan memperbaiki penghalang pelindung untuk mencegah infeksi serta menjaga kestabilan kondisi dalam tubuh, sehingga organisme dapat bertahan hidup. Secara umum, penyembuhan luka digambarkan sebagai rangkaian fase yang sebagian saling tumpang tindih, dimulai dari hemostasis, lalu dilanjutkan dengan fase inflamasi (peradangan), proliferasi, dan akhirnya remodeling. Sebenarnya, setiap fase terdiri

dari beberapa peristiwa atau subfase (seperti peradangan tahap awal dan akhir), yang semuanya diatur oleh berbagai faktor biokimia dan fisik secara waktu, jumlah, dan kualitas (Férnandez-Guarino *et al*., 2024).



Gambar 2.2 Fase Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Manusia (Jin *et al*., 2026)

Berdasarkan Gambar 2.2, secara umum proses penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase penyembuhan yang dibagi menjadi tiga fase utama yaitu fase hemostatis dan inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi. Fase – fase penyembuhan luka yaitu sebagai berikut:

2.2.4.1 Fase Hemostasis dan Inflamasi

Peristiwa awal setelah cedera dirancang untuk mencapai hemostasis dalam beberapa menit hingga jam pertama setelah cedera melalui serangkaian reaksi protease serin yang

bertujuan mencegah kehilangan darah. Dalam kaskade ini, sejumlah *zymogen* (prekursor enzim) yang secara biologis tidak aktif diubah menjadi protease serin yang aktif secara katalitik, yang kemudian mengaktifkan trombosit dan membentuk bekuan fibrin. Aktivasi trombosit tidak hanya menghasilkan hemostasis, tetapi juga melepaskan faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) serta mediator imun yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan sistem kekebalan dan memicu transisi ke fase inflamasi dalam penyembuhan luka (Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Fase hemostasis dimulai ketika kerusakan jaringan memungkinkan darah merembes ke area luka, memicu kaskade pembekuan ekstrinsik dan melepaskan mediator yang menyebabkan vasokonstriksi lokal, seperti serotonin. Trombosit kemudian berkumpul dan diaktifkan pada kolagen subendotelial, membentuk sumbat hemostatik melalui pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan. Proses ini tidak hanya mengurangi perdarahan, tetapi juga membentuk matriks awal untuk migrasi sel dengan melepaskan protein *scaffold* seperti fibronectin, vitronectin, dan thrombospondin, sehingga memungkinkan migrasi keratinosit, sel imun, dan fibroblas. Degranulasi trombosit juga melepaskan mediator inflamasi seperti interleukin (IL)-8 atau CXCL8 (kemoatraktanttractant kuat bagi neutrofil), serta IL-1α, IL-1β, IL-6, dan tumor necrosis factor (TNF)-α, sekaligus mengaktifkan kaskade komplemen. Setelah hemostasis tercapai, histamin yang dilepaskan oleh aktivasi komplemen menyebabkan dilatasi kapiler dan kebocoran, mempercepat migrasi sel inflamasi ke dalam luka dan memicu transisi penuh ke fase inflamasi penyembuhan luka (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Fase inflamasi memiliki tumpang tindih yang cukup besar dengan hemostasis awal, terjadi dalam 72 jam pertama setelah cedera jaringan. Fase ini terutama ditandai oleh serangkaian sinyal molekuler kompleks yang akhirnya memfasilitasi infiltrasi neutrofil dan monosit ke dalam luka untuk mencegah kerusakan jaringan yang tidak perlu dan menghilangkan organisme patogen maupun debris asing (Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Rekrutmen sel inflamasi ke lokasi luka terjadi sebagai respons terhadap stimulus lokal. Pada luka akut, sel inang yang cedera mati dan melepaskan isi sel yang bertindak sebagai sinyal bahaya (misalnya, asam urat, DNA, RNA, komponen matriks ekstraseluler). Produk-produk ini secara kolektif dikenal sebagai *DSX09* (DAMPs)**.** Ketika luka terkontaminasi oleh patogen, pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) juga dilepaskan ke lingkungan luka. *Pattern recognition receptors* (misalnya, *toll-like receptors)* pada sel jaringan lokal mengenali sinyal bahaya ini, yang kemudian mengaktifkan sel-sel lokal tersebut. Selanjutnya, sel-sel ini mengekspresikan berbagai gen yang menghasilkan mediator kimia penting untuk memperluas respons inflamasi (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

2.2.4.2 Fase Proliferasi

Setelah fase inflamasi mereda, fase proliferasi dimulai. Fase ini melibatkan pemulihan saluran vaskular, pembentukan jaringan granulasi, dan re-epitelialisasi permukaan luka. Dalam proses penyembuhan luka fisiologis, keratinosit di tepi luka mulai bermigrasi menuju pusat luka dalam beberapa jam setelah cedera jaringan, sementara sel punca epidermis dari lapisan basal dan sel punca dari selubung akar folikel rambut mulai mengalami proliferasi 2–3 hari setelah cedera jaringan.

Pembentukan pembuluh darah baru dan re-epitelialisasi terjadi sebagai respons terhadap berbagai sinyal kimia dan fisik, sebagian berasal dari sel imun, termasuk makrofag anti-inflamasi dan pro-reparatif (Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Pemulihan jaringan vaskular merupakan bagian penting dari fase proliferasi. Pembentukan pembuluh darah baru, atau angiogenesis, terjadi melalui dua tahap: percabangan pembuluh (vessel sprouting) dan penghubungan pembuluh (vessel anastomosis). Makrofag anti-inflamasi dan pro-reparatif tidak hanya menghasilkan VEGF yang merangsang percabangan pembuluh, tetapi juga mengekspresikan dua protein transmembran yang berperan dalam memfasilitasi anastomosis vaskular. Fungsi makrofag ini sangat penting dalam penyembuhan luka, dan pada model yang kekurangan makrofag, angiogenesis mengalami gangguan (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Pembentukan jaringan granulasi, yang terutama terdiri dari kolagen tipe III, fibroblas, dan pembuluh darah baru, terjadi bersamaan dengan angiogenesis. Fibroblas merupakan sel utama dalam pembentukan jaringan granulasi, dan beberapa molekul yang dihasilkan makrofag, seperti *platelet-derived growth factor β-bb* (PDGF-bb), TNF-α, IL-1, dan IL-6, dapat menginduksi molekul yang mendukung re-epitelialisasi pada fibroblas. Luka yang kekurangan IL-6 menunjukkan respons inflamasi yang tidak memadai, serta mengalami hambatan dalam angiogenesis, akumulasi kolagen, dan re-epitelialisasi. Fibroblas juga sangat dipengaruhi oleh TGF-β, molekul yang sebagian besar dihasilkan oleh makrofag pro-reparatif yang terkait dengan luka (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Re-epitelialisasi keratinosit dipengaruhi baik oleh fibroblas dalam jaringan granulasi maupun oleh makrofag pro-reparatif. Proses re-epitelialisasi dimulai oleh *epidermal growth factor* (EGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), dan *transforming growth factor*-α (TGF-α), yang diproduksi oleh trombosit, keratinosit, dan makrofag pro-reparatif yang telah diaktifkan. Keratinosit sendiri selanjutnya dapat mengaktifkan fibroblas melalui *loop* umpan balik dengan menghasilkan fibronectin, tenascin C, dan laminin (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

2.2.4.3 Fase Remodeling

Fase remodeling luka dimulai beberapa minggu setelah terjadinya luka dan dapat berlangsung hingga satu tahun. Fase ini menandai transisi dari jaringan granulasi menjadi jaringan parut (*scar*), yang ditandai oleh perlambatan angiogenesis dan penggantian kolagen tipe III pada jaringan granulasi dengan kolagen tipe I yang lebih kuat. Jaringan parut yang telah matang hanya kembali memiliki sekitar 80% kekuatan tarik awalnya (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Fase remodeling sebagian besar dikendalikan oleh miofibroblas**,** yang berkembang dari fibroblas sebagai respons terhadap tegangan mekanik dan sinyal TGF-β, serta berperan dalam kontraksi luka. Miofibroblas mengekspresikan *smooth muscle actin* (SMA) yang menghasilkan gaya kontraksi khas sel ini. Selain berperan dalam kontraksi area luka dan produksi kolagen, miofibroblas juga berkontribusi dalam remodeling dengan melepaskan *matrix metalloproteinases* (MMPs) yang mendegradasi kolagen yang terbentuk selama fase jaringan granulasi (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

Secara konvensional, miofibroblas dianggap sebagai sel yang terdiferensiasi terminal dan akan mengalami apoptosis setelah remodeling luka selesai. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa miofibroblas pada dasar luka dapat terdiferensiasi lebih lanjut menjadi sel lemak, sehingga membantu pengisian kembali jaringan adiposa subkutan. Proses ini bergantung pada folikel rambut yang baru terbentuk, yang memicu sinyal *bone morphogenic protein* (BMP) dan aktivasi faktor transkripsi adiposit (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

2.3 Luka Infeksi

2.3.1 Definisi dan Patogenesis Luka Infeksi

Luka infeksi merupakan kondisi di mana mikroorganisme berkembang biak dalam luka hingga mencapai tingkat yang memicu respons lokal, meluas, atau sistemik pada tubuh inang. Mikroorganisme yang berproliferasi dalam luka akan menghasilkan berbagai faktor virulensi yang memungkinkan mereka untuk mengatasi mekanisme pertahanan inang, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan lokal dan menghambat proses penyembuhan luka (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

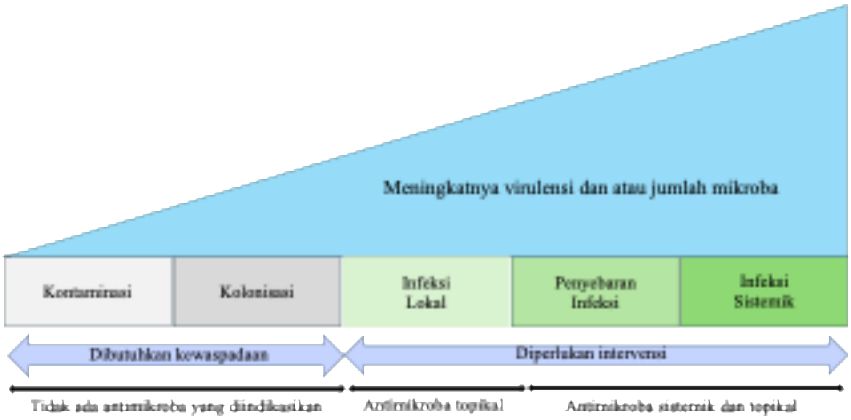
Secara umum, sistem imun inang mampu menghancurkan mikroorganisme patogen, kecuali jika sistem imun tersebut terganggu atau berhasil dielakkan oleh mikroorganisme melalui berbagai mekanisme. Infeksi luka ditandai oleh respons inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan, keterlambatan dalam sintesis kolagen dan epitelisasi, serta terjadinya kerusakan jaringan. Oleh karena itu, intervensi medis mungkin diperlukan untuk membantu sistem pertahanan inang dalam mengeliminasi atau menghancurkan mikroorganisme yang menyebabkan infeksi (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

Keanekaragaman mikrobiota kulit dan lingkungan mikro luka dapat mempermudah terjadinya infeksi kulit, sehingga memperlambat atau menghambat proses perbaikan kulit. Ketika kontinuitas kulit terganggu, flora kulit asli mendapatkan akses ke lingkungan yang hangat dan kaya nutrien, sehingga berpotensi berubah menjadi tipe mikroba yang lebih agresif. Mikroorganisme seperti *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, dan *Staphylococcus aureus* merupakan strain utama yang bertanggung jawab atas invasi bakteri pada luka (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023)

Setelah jaringan kulit yang rusak kehilangan fungsinya sebagai penghalang pelindung, luka dapat mengalami kolonisasi sederhana yang berpotensi berkembang menjadi infeksi, yang biasanya berujung pada terbentuknya luka kronis. Dampak patogenik terhadap luka sangat bergantung pada interaksi yang kompleks dan dinamis antara patogen, sistem imun inang, serta lingkungan di sekitar luka (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023)

2.3.2 Tahapan Luka Infeksi

Infeksi luka merupakan suatu proses dinamis yang berkembang secara bertahap seiring dengan meningkatnya jumlah mikroorganisme dan virulensinya pada jaringan luka. Perkembangan ini tidak terjadi melalui suatu spektrum yang dikenal sebagai kontinum infeksi luka, yang mencakup tahap kontaminasi, kolonisasi, infeksi lokal, penyebaran infeksi, hingga infeksi sistemik. Setiap tahap dalam kontinum tersebut menunjukkan karakteristik klinis yang berbeda serta memerlukan pendekatan penatalaksanaan yang berbeda pula (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).



Kontaminasi	Kolonisasi	Infeksi Lokal		Penyebaran Infeksi	Infeksi Sistemik
Semua luka dapat terinfeksi mikroorganisme. Jika kondisi nutrisi dan fisik yang sesuai tidak tersedia untuk setiap spesies mirobe, atau jika mereka tidak mampu menghindari pertahanan tubuh inang, maka mereka tidak akan berkembang biak atau bertahan: oleh karena itu, keberadaan mereka hanya bersifat sementara dan penyembuhan luka tidak tertunda.	Spesies mikroba berhasil tumbuh dan berkembang biak, tetapi tidak menyebabkan kerusakan pada inang atau memicu infeksi luka.	**Tanda-tanda infeksi lokal yang tersebubung halus:** • Hipergranulasi, jaringan vaskular yang berlebihan. • Granulasi rapuh yang berdarah • Jembatan epitel dan pembentukan kantung pada jaringan granulasi • Kerusakan dan pembusaran luka • Penyembuhan luka yang tertunda di luar dugaan, • Rasa sakit yang baru atau semakin parah • Meningkatnya bau busuk.	**Tanda-tanda infeksi lokal yang jelas: (Klasik)**: • Eritema • Kehangatan lokal • Pembengkakan • Kelunakya nanah • Penyembuhan luka yang tertunda di luar dugaan • Rasa sakit yang baru atau bertambah • Meningkatnya bau busuk	Indurasi atau eritema yang meluas: • Limfangitis • Krepitasi • Luka yang terbuka Indurasi atau penurunan kondisi umum yang tidak spesifik: • Kehilangan nafsu makan • Peradangan atau pembengkakan bening	• Sepsis parah • Syok septik • Kegagalan organ • Kematian

Gambar 2.3 Kontinum Infeksi Luka (Swanson *et al*., 2022)

Proses infeksi mikroorganisme terjadi ketika patogen masuk ke dalam tubuh melalui berbagai jalur seperti saluran gastrointestinal, urogenital, inhalasi, dan integument. Berdasarkan gambar 2.3, IWII-WIC (*International Wound Infection Institute – Wound Infection Continuum*) mengelompokkan infeksi luka ke dalam lima tahapan konseptual, yaitu kontaminasi, kolonisasi, infeksi lokal, infeksi yang menyebar, infeksi sistemik (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

Kontaminasi (*Contamination*) ditandai oleh adanya jumlah mikroorganisme yang rendah dan tidak mengalami proliferasi. Flora normal, yang umum dijumpai pada tahap kontaminasi ini, tidak memicu respons imun dan tidak menunda proses penyembuhan luka (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

Kolonisasi (*Colonization*) juga tidak memicu respons imun dan penyembuhan luka berlangsung normal tanpa keterlambatan. Bakteri pada tahap ini memiliki tingkat proliferasi yang terbatas, sehingga penggunaan antimikroba tidak diperlukan (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

Infeksi lokal (*Local Infection*) muncul ketika bakteri mulai berkembang lebih cepat, menembus lebih dalam ke dalam luka, dan memicu respons dari inang. Tahap ini ditandai oleh gejala yang halus dan memerlukan intervensi medis untuk mencegah perkembangan infeksi yang lebih serius (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

Infeksi yang menyebar (*Spreading Infection*) terjadi ketika jumlah bakteri meningkat dan patogen mulai menyerang jaringan di sekitar luka. Kondisi ini meningkatkan virulensi infeksi, sekaligus memperlambat penyembuhan luka, serta menyebabkan kerusakan jaringan dan eritema (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

Infeksi sistemik (*Systemic Infection*) merupakan tahap terakhir dan paling berbahaya dalam kontinuitas infeksi luka. Bakteri menyebar melalui jalur limfatik atau vaskular, yang biasanya berujung pada sepsis dan disfungsi organ (Swanson *et al*., 2022; Vivcharenko *et al*., 2023).

2.3.3 Manifestasi Klinis Luka Infeksi

Luka infeksi menimbulkan gejala yang meliputi perubahan lokal pada luka dan juga tanda sistemik yang mencerminkan respons tubuh terhadap invasi mikroba. Secara lokal, luka akan menunjukkan Secara klasik, tanda-tanda klinis dari infeksi luka terutama pada infeksi lokal dikenali melalui gejala kardinal inflamasi, yang meliputi kemerahan (*rubor*), nyeri (*dolor*), pembengkakan (*tumor*), dan rasa hangat (*kalor*) pada jaringan luka. Gejala-gejala ini muncul sebagai respons imunologi inang terhadap invasi dan proliferasi mikroorganisme di jaringan luka. Namun, pada kasus luka kronis, tanda-tanda infeksi ini seringkali tidak jelas atau terselubung (*covert signs*), yang menuntut kewaspadaan lebih dari klinisi (Swanson *et al*., 2022).

Selain tanda-tanda klasik, identifikasi infeksi luka juga melibatkan pengamatan terhadap beberapa perubahan pada luka itu sendiri dan jaringan di sekitarnya. Tanda-tanda yang mengindikasikan perkembangan dari kolonisasi kritis menuju infeksi meliputi: peningkatan jumlah dan/atau perubahan karakteristik eksudat (cairan luka) menjadi purulen (bernanah) atau berbau tidak sedap (*malodororour*), adanya jaringan granulasi yang rapuh (*friable*), mudah berdarah, atau berubah warna (merah tua atau kebiruan), serta adanya jaringan nekrotik/*slough* yang meningkat. Peningkatan rasa nyeri atau perubahan sifat nyeri pada luka, termasuk nyeri yang tidak proporsional dengan temuan fisik, juga merupakan indikator kuat adanya infeksi, karena pertumbuhan mikroorganisme menyebabkan kerusakan seluler dan respons inflamasi (Swanson *et al*., 2022).

Manifestasi klinis yang penting untuk diperhatikan, terutama dalam konteks luka kronis, adalah keterlambatan penyembuhan (*delayed healing*) atau tidak adanya progresi penyembuhan meskipun manajemen luka telah optimal. Infeksi menyebabkan lingkungan pro-inflamasi yang kronis, peningkatan stres oksidatif, dan pelepasan

protease yang berlebihan, sehingga menghambat pembentukan jaringan baru dan memicu nekrosis jaringan. Apabila infeksi menyebar, tanda-tanda sistemik dapat muncul, seperti demam (>38°C) atau hipotermia, takikardia, dan hipotensi, yang mengindikasikan perkembangan menuju infeksi sistemik seperti sepsis (Comino-Sanz *et al*., 2021; Swanson *et al*., 2022).

2.3.4 Tatalaksana Luka Infeksi

Penatalaksanaan luka infeksi bertujuan untuk membersihkan luka, mengendalikan infeksi, dan mempercepat proses penyembuhan dengan menjaga keseimbangan flora bakteri serta kondisi lokal luka. Pada kondisi luka yang sudah terinfeksi, prioritas pertama adalah menurunkan jumlah atau virulensi mikroorganisme di area luka melalui tindakan debridemen, pembersihan terapeutik, dan pemberian agen antimikroba (Kaiser *et al*., 2021; Swanson *et al*., 2022).

Langkah utama dalam manajemen lokal meliputi pembersihan luka secara menyeluruh dengan debridemen jaringan nekrotik. Jaringan nekrotik maupun material asing di dalam luka dapat menjadi media pertumbuhan infeksi, sehingga pengangkatannya melalui debridemen merupakan metode utama dan banyak digunakan untuk mencegah atau mengurangi kolonisasi bakteri. Dengan pembuangan jaringan yang tidak viabel, jaringan sehat yang tersisa dapat melanjutkan fase-fase normal penyembuhan luka. Selain debridemen bedah dan konservatif dengan teknik tajam, saat ini tersedia berbagai teknik alternatif seperti debridemen mekanik, autolitik, enzimatik, kimiawi, maupun biosurgical. Debridemen tajam sangat penting untuk mengangkat jaringan mati hingga mencapai jaringan sehat dan dapat dikombinasikan dengan prinsip DIME (*Debridement, Infection control, Moisture balance, dan Edge advancement*) dalam pengelolaan luka kronis (Kaiser *et al*., 2021; Swanson *et al*., 2022).

Namun, apapun teknik yang dipilih, menghilangkan seluruh beban bakteri (*bacterial bioburden*) dari luka sangat sulit, terutama bila sudah terbentuk biofilm. Hal ini karena biofilm melekat kuat pada jaringan sekitarnya dan tidak hanya terbatas pada permukaan luka, tetapi juga dapat menembus lapisan yang lebih dalam dari dasar luka. Selain itu, biofilm yang matang dapat kembali tumbuh hanya dalam waktu 72 jam setelah debridemen, sehingga tindakan debridemen berulang sangat dianjurkan. Meskipun demikian, debridemen saja tidak mampu menghilangkan semua mikroorganisme, tetapi gangguan biofilm yang ditimbulkan dapat meningkatkan kerentanan mikroorganisme terhadap faktor eksternal seperti antiseptik atau antibiotik. Oleh karena itu, debridemen yang dikombinasikan dengan pembersihan terapeutik serta aplikasi agen antimikroba topikal dinilai lebih efektif (Kaiser *et al*., 2021; Schultz *et al*., 2017).

Pembersihan terapeutik luka bertujuan untuk mengangkat eksudat yang berlebihan atau terinfeksi, kontaminan berupa benda asing, kotoran, maupun bakteri, serta jaringan nekrotik atau slough. Penggunaan larutan pembersih terapeutik bahkan berpotensi mengganggu biofilm dan membunuh bakteri planktonik serta mikroorganisme lain dengan tingkat sitotoksisitas yang rendah (Kaiser *et al*., 2021; Schultz *et al*., 2017).

Larutan pembersih luka yang umum digunakan meliputi air bersih yang layak minum, larutan saline steril, hingga larutan yang mengandung surfaktan dengan atau tanpa tambahan antimikroba. Namun, agen seperti saline steril dianggap kurang efektif dalam menghilangkan debris dan mengganggu biofilm, sehingga penggunaan larutan pembersih luka yang mengandung surfaktan, misalnya undecylenamidopropyl betaine atau phenoxyethanol, semakin banyak digunakan (Kaiser *et al*., 2021; Percival *et al*., 2017).

Karena memiliki struktur amfifilik, surfaktan mampu menurunkan tegangan permukaan antara dasar luka dan cairan pembersih. Kontak erat yang dihasilkan antara cairan dengan dasar luka mempermudah pemisahan jaringan tidak viabel serta partikel mikroba dari jaringan sehat. Selain itu, surfaktan dalam larutan dapat menangkap debris luka ke dalam struktur misel, sehingga meningkatkan efektivitas pembersihan luka (Kaiser *et al*., 2021; Percival *et al*., 2017).

Antimikroba mencakup antiseptik dan antibiotik, yang keduanya mampu menghambat pertumbuhan maupun membunuh mikroorganisme. Antiseptik merupakan agen nonselektif dengan spektrum aktivitas luas yang mencakup bakteri, jamur, hingga virus. Sebaliknya, antibiotik umumnya memiliki spektrum aktivitas yang lebih sempit karena bekerja pada target spesifik di dalam sel bakteri, sehingga relatif tidak toksik terhadap sel manusia. Namun, kelemahannya adalah efektivitas antibiotik lebih mudah menurun akibat perkembangan resistensi bakteri. Sementara itu, antiseptik biasanya memiliki banyak titik aksi terhadap sel target, sehingga kemungkinan timbulnya resistensi bakteri relatif jarang terjadi. Meski demikian, perlu diperhatikan bahwa antiseptik kerap menimbulkan efek toksik pada sel manusia, misalnya terhadap fibroblas maupun keratinosit (Kaiser *et al*., 2021; Swanson *et al*., 2022).

Pendekatan antiseptik pada perawatan luka mencakup metode fisik dan penggunaan agen kimia sintetis maupun bahan alam. Metode fisik seperti *cold plasma* dan terapi laser intensitas rendah bekerja dengan menurunkan beban bakteri secara langsung. Sementara itu, antiseptik kimiawi bertujuan menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme melalui berbagai mekanisme biokimia (de Sousa *et al*., 2016; Kaiser *et al*., 2021).

Penggunaan balutan antimikroba yang mengandung bahan seperti perak atau Polyhexamethylene biguanide (PHMB) membantu mengendalikan pertumbuhan bakteri pada luka. Ion perak (Ag^{+}) menunjukkan aktivitas antimikroba dengan merusak dinding sel, menghambat enzim, serta mengganggu replikasi Deoxyribonucleic Acid (DNA). Karena cepat terinaktivasi oleh cairan luka, diperlukan sistem pelepasan bertahap untuk mempertahankan efektivitasnya (Karinja & Spector, 2018). Iodofor seperti *povidone-iodine (PVP-I)* dan *cadexomer iodine* melepaskan iodin bebas secara perlahan sehingga menurunkan toksisitas dan risiko iritasi, meskipun efek sitotoksik dan gangguan fungsi tiroid masih menjadi perhatian (Kaiser *et al*., 2021; Kramer *et al*., 2018)

Octenidine dihydrochloride (ODC) bekerja dengan berinteraksi terhadap membran sel bakteri melalui muatan kationiknya, menghasilkan efek mikrobisidal tinggi dengan toksisitas rendah. PHMB atau polihexanida juga merusak membran dan metabolisme sel mikroba dengan keunggulan spektrum luas, toksisitas rendah, serta kompatibilitas jaringan yang baik (Bellingeri *et al*., 2016; Kaiser *et al*., 2021).

Selain itu, asam asetat (AA) dan asam hipoklorit (HOCl) menunjukkan aktivitas antimikroba fisiologis. AA efektif terhadap biofilm matang, sedangkan HOCl yang secara alami dihasilkan neutrofil bekerja dengan menginaktivasi enzim sulfur dan protein struktural bakteri sehingga menghambat respirasi sel Pendekatan antiseptik modern juga melibatkan sistem enzim oksidase peroksidase, seperti kombinasi *glucose oxidase* dan *lactoperoxidase* (GLG-system), yang menghasilkan radikal bebas untuk merusak membran, enzim, dan DNA bakteri (Bellingeri *et al*., 2016; Kaiser *et al*., 2021).

Terapi antibiotik pada luka terinfeksi dapat dilakukan secara topikal maupun sistemik. Antibiotik topikal yang umum digunakan meliputi aminoglikosida (neomisin, gentamisin), sulfonamida (mafenide asetat, silver sulfadiazine, sulfacetamide), antibiotik polipeptida (polimiksin B, bacitracin, tyrotricin), serta metronidazol, fusidic acid, mupirocin, dan retapamulin. Aminoglikosida dan fusidic acid bekerja dengan menghambat sintesis protein ribosom, efektif terhadap *Staphylococcus aureus* dan beberapa bakteri gram negatif, meski neomisin tidak aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Sulfonamida bersifat bakteriostatik melalui penghambatan sintesis asam folat, sedangkan antibiotik polipeptida merusak membran sel bakteri, dengan spektrum yang bervariasi antara gram positif dan negatif. Metronidazol menimbulkan kerusakan DNA pada patogen anaerob dan beberapa protozoa (Bellingeri *et al*., 2016; Kaiser *et al*., 2021).

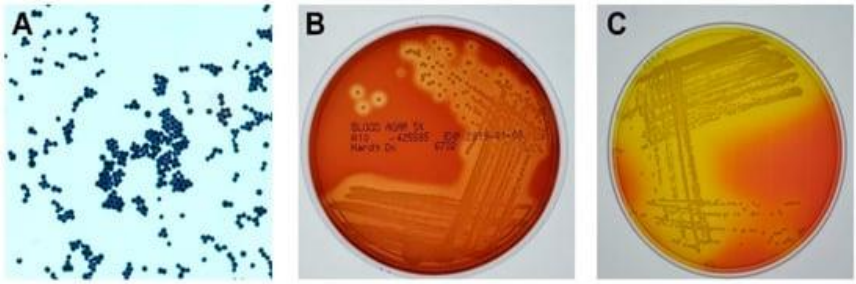
Selain itu, peptida antimikroba (*antimicrobial peptides/AMP*), molekul pertahanan alami organisme multiseluler, juga berperan mengendalikan proliferasi mikroba. AMP bersifat kationik dan amfipatik, bekerja melalui interaksi elektrostatik dengan fosfolipid anionik pada membran mikroba, sehingga menyebabkan disintegrasi sel dan kematian mikroba. Mekanisme aksi yang relatif nonspesifik membuat resistensi terhadap AMP lebih jarang muncul dibandingkan antibiotik konvensional Polyhexamethylene biguanide (PHMB) (Bellingeri *et al*., 2016; Kaiser *et al*., 2021).

2.4 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram-positif yang termasuk flora normal manusia dan banyak ditemukan pada kulit serta selaput mukosa. Meskipun bersifat komensal, bakteri ini memiliki potensi patogenik yang tinggi dan merupakan salah satu penyebab utama infeksi kulit dan jaringan lunak, termasuk infeksi luka akut maupun kronis. Dalam kondisi tertentu, seperti adanya trauma, tindakan pembedahan, atau

gangguan sistem imun, *Staphylococcus aureus* dapat berubah menjadi patogen oportunistik yang menimbulkan infeksi lokal hingga sistemik (Almuhayawi *et al*., 2023; Mansoor *et al*., 2024; Touaitia *et al*., 2025).

Pada luka terbuka, kolonisasi *Staphylococcus aureus* dapat berkembang menjadi infeksi aktif yang menghambat proses penyembuhan melalui pembentukan biofilm, produksi toksin, serta induksi respons inflamasi berkepanjangan. Oleh karena itu, *Staphylococcus aureus* merupakan patogen utama yang sering digunakan sebagai model bakteri dalam penelitian luka terinfeksi (Bagood *et al*., 2025; Cavallo *et al*., 2024; Goswami *et al*., 2023).



Gambar 2.4 *Staphylococcus aureus* (A) Pewarnaan Gram *Staphylococcus aureus* (perbesaran 100×); (B) Koloni *Staphylococcus aureus* pada agar darah; (C) Koloni *Staphylococcus aureus* pada agar garam manitol (MSA) (Astley *et al*., 2019).

Berdasarkan Gambar 2.4, *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram-positif berbentuk kokus dengan diameter sekitar 0,7–1,2 µm yang tersusun dalam kelompok tidak teratur menyerupai buah anggur. Bakteri ini bersifat fakultatif anaerob, non-motil, dan non-pembentuk spora, serta tumbuh optimal pada suhu 37°C. Koloni *Staphylococcus aureus* berbentuk bulat, halus, berkilau, dan menghasilkan pigmen kuning keemasan (staphyloxanthin) yang khas pada media kaya nutrien, serta menunjukkan hemolisis pada agar darah (Liu *et al*., 2024; Morguette *et al*., 2023).

Lebih dari 90% isolat klinis memiliki kapsul polisakarida yang berperan dalam virulensi dan kemampuan menghindari fagositosis. *Staphylococcus aureus* termasuk kelompok stafilokokus koagulase positif yang

membedakannya dari spesies *Staphylococcus* lain, serta mampu memfermentasi manitol sehingga tumbuh baik pada agar garam manitol yang mengandung 7,5% NaCl (Liu *et al*., 2024; Morguette *et al*., 2023).

Selain memiliki faktor virulensi yang kompleks, *Staphylococcus aureus* juga menunjukkan kemampuan tinggi dalam mengembangkan resistensi antibiotik melalui akuisisi elemen genetik bergerak dan mutasi target obat. Mekanisme resistensi meliputi inaktivasi enzimatik, modifikasi target, dan sistem efluks obat. Varian resisten seperti Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) dan Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) menjadi tantangan besar dalam terapi luka terinfeksi karena keterbatasan pilihan antibiotik yang efektif (Abebe & Birhanu, 2023; Morguette *et al*., 2023).

2.5 Klindamisin

Klindamisin merupakan antibiotik golongan lincosamid yang bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui ikatan dengan subunit ribosom 50S. Ikatan ini mengganggu proses translokasi peptida sehingga menghambat pertumbuhan dan replikasi bakteri. Mekanisme kerja klindamisin pada umumnya bersifat bakteriostatik, namun pada konsentrasi tinggi dapat menunjukkan aktivitas bakterisid terhadap beberapa spesies bakteri (Armengol Álvarez *et al*., 2022; Murphy *et al*., 2025)

Klindamisin memiliki aktivitas yang baik terhadap bakteri Gram positif aerob, terutama *Streptococcus* spp. dan *Staphylococcus aureus*, termasuk beberapa strain Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) komunitas, serta terhadap bakteri anaerob Gram positif dan Gram negatif seperti *Bacteroides fragilis*. Oleh karena itu, klindamisin banyak digunakan dalam terapi infeksi kulit dan jaringan lunak, abses, serta infeksi jaringan dalam yang melibatkan bakteri anaerob (Maisat *et al*., 2022)

Dalam praktik klinis, klindamisin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, baik oral, parenteral, maupun topikal. Sediaan topikal klindamisin, seperti gel atau krim, banyak digunakan pada infeksi kulit karena memiliki penetrasi jaringan yang baik, mampu mencapai konsentrasi terapeutik di jaringan lokal, serta meminimalkan efek samping sistemik. Oleh karena itu, klindamisin topikal sering digunakan sebagai terapi standar dan kontrol positif dalam penelitian luka terinfeksi oleh *Staphylococcus aureus* (Armillei *et al*., 2024).

2.6 Emulgel

2.6.1 Definisi Emulgel

Gel emulsi, atau yang lebih dikenal dengan emulgel, merupakan Emulgel merupakan sediaan topikal semi padat yang dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat berbasis kombinasi antara sistem emulsi dan sistem gel. Secara farmasetik, emulgel dirancang untuk mengatasi keterbatasan sediaan gel konvensional yang hanya sesuai untuk zat aktif hidrofilik, dengan memanfaatkan sistem emulsi sebagai pembawa zat aktif lipofilik yang kemudian terdispersi dalam matriks gel (Mohapatra *et al*., 2025; Talat *et al*., 2021).

Struktur emulgel terdiri atas tetesan emulsi yang terdistribusi homogen di dalam jaringan gel, sehingga membentuk sistem koloid kompleks yang stabil secara fisik dan kimia. Sistem ini memungkinkan zat aktif lipofilik dilarutkan terlebih dahulu dalam fase minyak, kemudian diemulsikan dalam fase air dan diinkorporasikan ke dalam basis gel. Dengan demikian, emulgel mampu meningkatkan stabilitas formulasi, memperbaiki profil pelepasan obat, serta menin gkatkan penetrasi zat aktif melalui lapisan stratum korneum (Vanpariya *et al*., 2021)

Dalam konteks sediaan topikal untuk terapi kulit dan luka, emulgel memiliki peran strategis sebagai sistem penghantaran obat yang mampu mempertahankan kelembapan luka, meningkatkan

bioavailabilitas lokal zat aktif, serta mendukung proses penyembuhan jaringan secara optimal (Goh *et al*., 2024; Sari *et al*., 2024).

2.6.2 Kelebihan Emulgel

Emulgel merupakan sediaan topikal yang memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan bentuk sediaan lain seperti krim, salep, maupun losion. Salah satu keunggulan utama emulgel adalah kemampuannya dalam menginkorporasikan obat yang bersifat hidrofobik ke dalam basis gel melalui sistem emulsi minyak dalam air (o/w). Hal ini memungkinkan zat aktif yang sukar larut air dapat dilarutkan terlebih dahulu dalam fase minyak, kemudian didispersi dalam fase air sehingga menghasilkan emulsi yang stabil dan mudah dicampurkan ke dalam basis gel. Proses ini meningkatkan stabilitas formulasi serta memperbaiki profil pelepasan obat, dibandingkan dengan gel konvensional yang hanya mengandung obat secara langsung dalam matriksnya (Vanpariya *et al*., 2021).

Dibandingkan dengan sediaan transdermal lain, emulgel menunjukkan stabilitas yang lebih baik. Sediaan seperti serbuk cenderung higroskopis, krim dapat mengalami inversi fase atau pemisahan, dan salep berisiko mengalami ketengikan akibat basis berminyak. Selain itu, emulgel memiliki kapasitas muat obat yang lebih tinggi dibandingkan sistem penghantaran obat modern seperti niosom atau liposom, karena struktur jaringan gel memungkinkan penjerapan obat dalam jumlah yang lebih besar (Vanpariya *et al*., 2021).

Dari segi produksi, emulgel mudah diformulasikan dan memiliki biaya pembuatan yang rendah**.** Prosesnya tidak memerlukan peralatan khusus maupun tahap sonikasi intensif, sehingga risiko degradasi atau kebocoran zat aktif dapat diminimalkan. Keunggulan lainnya adalah kemampuan mengontrol pelepasan obat, sehingga dapat memperpanjang efek farmakologis zat aktif dengan waktu paruh yang

relatif pendek. Dengan berbagai kelebihan tersebut, emulgel menjadi sistem penghantaran topikal yang menjanjikan dalam meningkatkan efektivitas dan kestabilan obat (Vanpariya *et al*., 2021).

2.6.3 Komponen Emulgel

Emulgel merupakan sistem penghantaran obat topikal yang menggabungkan sifat emulsi dan gel, sehingga membutuhkan berbagai komponen utama untuk memperoleh kestabilan dan efektivitas formulasi. Komponen dasar emulgel terdiri atas fase air, fase minyak, emulsifier, gelling agent, enhancer penetrasi, dan bahan penyesuai pH (Milutinov *et al*., 2023; Vanpariya *et al*., 2021).

Fase air (aqueous phase) berfungsi sebagai media dispersi utama dalam sistem emulsi minyak dalam air (*oil in water*). Bahan yang digunakan umumnya berupa air murni, air mawar, atau alkohol, yang berperan dalam melarutkan zat aktif atau bahan tambahan yang bersifat hidrofilik (Kalpesh *et al*., 2016; Vanpariya *et al*., 2021).

Fase minyak (oil phase) berfungsi sebagai pelarut bagi zat aktif yang bersifat lipofilik sekaligus memberikan efek oklusif dan emolien pada kulit. Minyak mineral, parafin lunak atau keras, serta minyak nabati seperti minyak jarak, minyak jagung, dan minyak kacang banyak digunakan dalam formulasi emulgel (Kalpesh *et al*., 2016; Vanpariya *et al*., 2021).

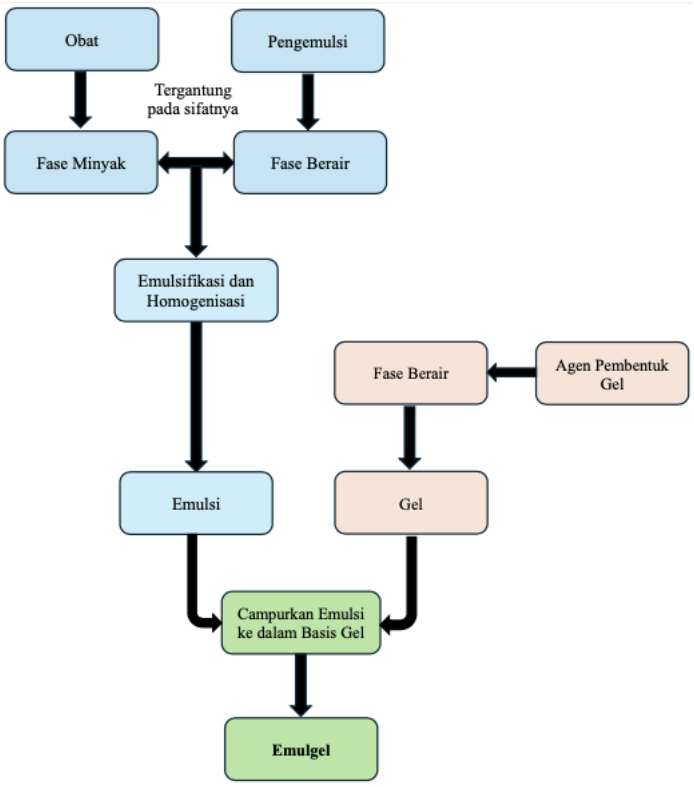
Emulsifier berperan penting dalam menstabilkan sistem emulsi dengan menurunkan tegangan antar muka antara fase minyak dan air. Bahan yang umum digunakan meliputi Tween (20, 40, 60, 80), Span (20, 40, 60), polietilen glikol (PEG 300–600), gliserin, stearat, Transcutol®-P, dan Sepineo™ SE 68. Pemilihan jenis emulsifier bergantung pada nilai *hydrophilic-lipophilic balance* (HLB) untuk memastikan kestabilan emulsi selama penyimpanan (Kalpesh *et al*., 2016; Vanpariya *et al*., 2021).

Gelling agent berfungsi membentuk struktur gel yang kental dan stabil. Bahan yang sering digunakan antara lain karbomer (Carbopol 934, 940), natrium alginat, hidroksipropil metilselulosa (HPMC), natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC), gellan gum, serta Sepineo™ P 600 (Kalpesh *et al*., 2016; Vanpariya *et al*., 2021).

Enhancer penetrasi (penetration enhancer) digunakan untuk meningkatkan permeabilitas kulit sehingga obat dapat menembus lapisan epidermis dengan lebih efisien. Contoh bahan yang sering digunakan antara lain propilen glikol, dimetil sulfoksida (DMSO), asam oleat, minyak zaitun, minyak cengkeh, laurakapram, isopropil miristat, dan urea (Kalpesh *et al*., 2016; Vanpariya *et al*., 2021).

Penyesuai pH (pH adjusting agent) seperti natrium hidroksida (NaOH) dan trietanolamin (TEA) berfungsi menyeimbangkan pH formulasi agar sesuai dengan pH kulit (sekitar 6–6,5), serta memastikan kestabilan bahan aktif dan kenyamanan penggunaan topikal (Kalpesh *et al*., 2016; Vanpariya *et al*., 2021).

Keseluruhan komponen ini bekerja sinergis untuk menghasilkan sediaan emulgel yang stabil, mudah diaplikasikan, memiliki kapasitas muat obat yang tinggi, dan mendukung pelepasan zat aktif secara efektif pada permukaan kulit (Kalpesh *et al*., 2016; Vanpariya *et al*., 2021).



Gambar 2.5 Tahapan Pembuatan Emulgel (Milutinov *et al*., 2023)

Berdasarkan Gambar 2.5, terdapat beberapa metode dalam pembuatan emulgel, namun secara umum prosesnya cukup sederhana dan terdiri dari tiga tahap utama. Pertama, dilakukan pembuatan emulsi baik tipe minyak dalam air (O/W) maupun air dalam minyak (W/O) dengan cara menyiapkan fase minyak dan fase air secara terpisah, kemudian mencampurkannya. Pada tahap ini, masing-masing fase biasanya dipanaskan, dan zat aktif obat dimasukkan ke dalam fase internal emulsi sesuai kebutuhan. Bahan yang bersifat hidrofobik dimasukkan ke dalam fase minyak, sedangkan bahan hidrofilik dimasukkan ke dalam fase air. Setelah emulsi terbentuk, tahap berikutnya adalah pembuatan gel dengan menambahkan bahan pengental (*gelling agent*) ke dalam air. Tahap terakhir adalah pencampuran dan homogenisasi antara emulsi dan gel hingga terbentuk emulgel yang stabil dan seragam (Milutinov *et al*., 2023; Talat *et al*., 2021).

2.7 *Rhizophora apiculata*

2.7.1 Definisi

Rhizophora apiculata merupakan tumbuhan yang mengandung berbagai macam kandungan aktif dan dapat ditemukan di seluruh bagian tumbuhan seperti batang, akar, dan daun. Kandungan yang dapat ditemukan dalam tumbuhan ini di antaranya seperti flavonoid, terpenoid, alkaloid, steroid, saponin, dan tanin. Berbagai bagian dari tumbuhan ini seperti batang, akar, dan kulit batang telah diketahui memiliki kandungan antioksidan alami yang cukup besar (Made Ayu Wardina *et al*., 2023; Mustofa *et al*., 2024)

Rhizophora apiculata, salah satu spesies mangrove yang banyak ditemukan di pesisir Indonesia, memiliki potensi besar sebagai agen antibakteri alami. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak dari berbagai bagian tanaman ini, seperti daun, kulit batang, dan akar, mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, terpenoid, dan fenolik yang berperan penting dalam aktivitas antibakteri (Mustofa & Anisya, 2020; Mustofa & Fahmi, 2021).

Ekstrak daun *Rhizophora apiculata*, terutama dengan pelarut metanol, menunjukkan kemampuan menghambat pertumbuhan berbagai bakteri patogen, seperti *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Listeria monocytogenes*. Diameter zona hambat yang dihasilkan bervariasi, tergantung pada konsentrasi ekstrak yang digunakan; semakin tinggi konsentrasi, semakin besar daya hambatnya. Ekstrak kasar kulit batang juga efektif menghambat pertumbuhan bakteri seperti *Bacillus cereus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, dengan diameter zona hambat tertinggi mencapai 16,79 mm pada *B. cereus*. Senyawa yang teridentifikasi dalam ekstrak ini antara lain

benzotriazol, acacetin, biochanin A, dan *catechin* (Wibowo *et al*., 2023).

Senyawa aktif dalam *Rhizophora apiculata* bekerja dengan berbagai mekanisme, antara lain merusak dinding dan membran sel bakteri, sehingga menyebabkan lisis sel; menghambat sintesis protein dan asam nukleat bakteri; serta mengganggu metabolisme enzim bakteri, sehingga pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Wibowo *et al*., 2023).

Ekstrak *Rhizophora apiculata* berpotensi dikembangkan sebagai bahan dasar fitofarmaka atau produk antibakteri alami, baik dalam bentuk sediaan topikal untuk luka maupun sebagai pengaw*et al*ami pada produk pangan. Selain kemampuan antibakteri, tanaman ini juga memiliki aktivitas antioksidan yang mendukung proses penyembuhan luka dan perlindungan sel dari kerusakan oksidatif (Mulia *et al*., 2023)

2.7.2 Taksonomi

Secara umum, mangrove termasuk dalam beberapa famili utama, yaitu *Rhizophoraceae*, *Avicenniaceae*, *Sonneratiaceae*, dan *Ceriops*. Salah satu kelompok utama dari genus *Rhizophora* adalah Indo-West Pacific stilt mangroves (IWP *Rhizophora* species) atau yang dikenal sebagai bakau akar jangkar. Jenis ini tersebar luas di berbagai wilayah pesisir tropis, mulai dari kawasan Pasifik bagian barat hingga Afrika bagian timur, dengan tiga spesies utama yaitu *Rhizophora mucronata*, *Rhizophora stylosa*, dan *Rhizophora apiculata* (Fitri *et al*., 2025; Mustofa & Tarigan, 2023) .

Tumbuhan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) termasuk dalam kingdom Plantae dan merupakan salah satu spesies dari famili *Rhizophoraceae*. Berdasarkan hasil kajian literatur, *Rhizophora apiculata* dikategorikan sebagai tumbuhan tingkat tinggi yang

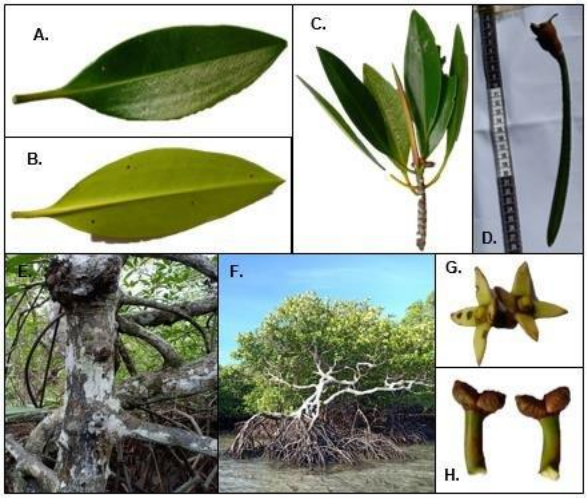
memiliki morfologi khas serta adaptasi khusus terhadap lingkungan mangrove. Secara sistematis, klasifikasi taksonomi *Rhizophora apiculata* dapat diuraikan mulai dari tingkat kingdom hingga spesies, yang menunjukkan hubungan kekerabatan dengan kelompok tumbuhan berbunga dikotil dalam ordo *Myrtales* dan famili *Rhizophoraceae.* Rincian klasifikasi taksonomi lengkapnya disajikan pada Tabel 2.1 (Fitri *et al*., 2025).

Tabel 2.1.Taksonomi *Rhizophora apiculata* (Fitri *et al*., 2025)

Taksonomi *Rhizophora apiculata sp:*	
Kingdom	Plantae
Divisio	Spermatophyta
Subdivisio	Angiospermae
Class	Dycotyledonae
Subclass	Dycotyledonae
Ordo	Myrtales
Famili	Rhicoporaceae
Genus	*Rhizophora*
Spesies	*Rhizophora apiculata*

2.7.3 Morfologi

Rhizophora apiculata merupakan salah satu spesies mangrove dari famili *Rhizophora*ceae yang memiliki ciri morfologi khas dibandingkan jenis mangrove lainnya. Spesies ini umumnya tumbuh di daerah intertidal kawasan Indo-Pasifik barat hingga Atlantik timur, termasuk wilayah Indonesia. Tumbuhan ini dapat mencapai tinggi antara 15–30 meter dengan diameter batang hingga 50 cm, serta dikenal memiliki pertumbuhan yang relatif cepat (Atok *et al*., 2016).



Morfologi *Rhizophora apiculata*
A. Tepi daun (permukaan adaxial);
B. Permukaan abaxial daun;
C. Susunan daun (berlawanan);
D. Propagul (25cm);
E. Batang pohon (hampir halus);
F. Bentuk pertumbuhan;
G. Perbungaan (raceme);
H. Kuncup bunga.

Gambar 2.6 Morfologi *Rhizophora apiculata* (Mariano & Dagoc, 2019)

Berdasarkan gambar 2.6, sistem perakaran *Rhizophora apiculata* terdiri atas akar napas atau pneumatofora yang bercabang dari batang utama dan menjulang seperti jangkar, dengan panjang akar dapat mencapai sekitar 5 meter. Struktur ini berfungsi untuk menopang tanaman dan membantu pertukaran gas pada kondisi tanah berlumpur yang tergenang air. Batangnya berkayu keras (*lignified wood*) dengan kulit berwarna abu-abu tua, sedangkan cabang mudanya berdiameter sekitar 0,3–0,9 cm (Fitri *et al*., 2025).

Daun *Rhizophora apiculata* tersusun berhadapan (*opposite*) dan berbentuk elips memanjang dengan ujung meruncing serta pangkal yang menyempit seperti baji. Ukuran daun bervariasi, dengan panjang sekitar 3–13 cm dan lebar 1–6 cm. Permukaan atas daun berwarna hijau tua mengilap, sedangkan bagian bawahnya berwarna putih kehijauan. Tangkai daun memiliki panjang 10–50 cm, dan pada setiap ujung tangkai terdapat stipula berwarna merah atau hijau yang mengandung kuncup memanjang. Secara anatomi, daun terdiri atas lapisan epidermis atas, jaringan palisade, jaringan spons, dan epidermis bawah yang menunjukkan kemampuan adaptasi terhadap lingkungan salin (Atok *et al*., 2016; Fitri *et al*., 2025).

Bunga *Rhizophora apiculata* termasuk bunga majemuk dengan empat kelopak berwarna kehijauan kekuningan dan panjang kelopak sekitar 12–14 mm. Proses pembungaan biasanya terjadi antara bulan April hingga Oktober. Sementara itu, buahnya berbentuk bulat memanjang berwarna cokelat dengan permukaan kulit kasar dan ukuran mencapai 25–30 cm (Atok *et al*., 2016; Fitri *et al*., 2025).

Secara anatomi, batang *Rhizophora apiculata* tersusun atas beberapa lapisan jaringan, mulai dari epidermis, hipodermis, korteks, endodermis, floem, xilem, hingga empulur di bagian tengah. Korteks berfungsi sebagai tempat penyimpanan cadangan makanan, floem mengangkut hasil fotosintesis, sedangkan xilem berperan dalam transportasi air dan mineral dari akar ke daun. Struktur anatomi ini menunjukkan adaptasi yang baik terhadap lingkungan pasang surut yang ekstrem (Atok *et al*., 2016; Fitri *et al*., 2025).

Sebagai tumbuhan halofitik, *Rhizophora apiculata* memiliki kemampuan beradaptasi terhadap kadar garam tinggi serta mampu tumbuh di berbagai jenis substrat, mulai dari lumpur halus hingga tanah berpasir. Habitat alaminya berada di perairan dangkal yang tergenang saat pasang harian, sebagaimana terlihat pada kawasan pesisir tropis (Atok *et al*., 2016; Fitri *et al*., 2025).

Selain karakter morfologisnya, berbagai penelitian menunjukkan bahwa hampir seluruh bagian tanaman *Rhizophora* mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, saponin, flavonoid, dan tanin, yang mendukung potensi farmakologisnya dalam berbagai bidang bioteknologi dan pengobatan alami (Atok *et al*., 2016; Fitri *et al*., 2025).

2.7.4 Kandungan Bioaktif

Rhizophora apiculata mengandung senyawa aktif yang berfungsi sebagai antimikroba. Penelitian terdahulu mengenai fitokimia ekstrak *Rhizophora apiculata* menunjukan bahwa *Rhizophora apiculata* mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan steroid (Akasia *et al.,* 2021).

2.7.4.1. Alkaloid

Alkaloid merupakan salah satu kelompok metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan pada tumbuhan, termasuk dalam jaringan *Rhizophora apiculata*. Senyawa ini dicirikan oleh keberadaan atom nitrogen di dalam struktur kimianya, yang umumnya berbentuk cincin heterosiklik dengan nitrogen sebagai heteroatom utama. Komposisi utama alkaloid terdiri atas unsur karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N), dan oksigen (O), meskipun beberapa jenis alkaloid tidak mengandung oksigen sama sekali (Ligina & Sudarmin, 2022).

Keberadaan atom nitrogen dalam struktur tersebut menyebabkan alkaloid bersifat basa (alkali). Secara umum, alkaloid mengandung ikatan N–H, C=C, dan C=O, serta membentuk kristal tidak berwarna yang bersifat optis aktif pada suhu kamar (Wahyuningsih *et al*., 2024). Beberapa contoh struktur kimia alkaloid antara lain atropin, nikotin, dan morfin, yang masing-masing memiliki gugus nitrogen dengan aktivitas kimia berbeda. Sifat basa senyawa ini ditentukan oleh pasangan elektron bebas pada atom nitrogen; semakin tinggi kemampuan nitrogen dalam menerima atau melepaskan elektron, maka semakin kuat sifat basa yang dihasilkan (Ligina & Sudarmin, 2022; Mustofa & Dewi, 2023)

Dalam tumbuhan, alkaloid berperan sebagai senyawa pertahanan terhadap serangan herbivora dan patogen, serta berfungsi dalam pengaturan pertumbuhan. Pada manusia dan hewan, senyawa ini menunjukkan berbagai aktivitas fisiologis dan farmakologis, antara lain sebagai analgesik, antispasmodik, anestetik lokal, antikanker, dan antihiperglikemik. Contoh aplikasinya dalam bidang medis meliputi morfin sebagai pereda nyeri, reserpin sebagai obat penenang, atropin sebagai antispasmodik, kokain sebagai anestetik lokal, serta striknin sebagai stimulan sistem saraf (Arif Santoso *et al*., 2025; Mustofa *et al*., 2022).

Secara farmakodinamik, mekanisme antibakteri alkaloid terjadi melalui beberapa jalur. Pertama, alkaloid dapat bertindak sebagai interkelator DNA dan penghambat enzim topoisomerase, yang berperan penting dalam proses replikasi DNA bakteri. Inhibisi terhadap enzim ini menyebabkan terhentinya proses pembelahan sel bakteri. Kedua, alkaloid juga dapat mengganggu sintesis peptidoglikan pada dinding sel dengan menghambat pembentukan jembatan silang antar komponen penyusunnya. Akibatnya, struktur dinding sel menjadi tidak stabil, mengalami lisis, dan akhirnya menyebabkan kematian bakteri (Ligina & Sudarmin, 2022; Mustofa & Dewi, 2023).

2.7.4.2. Flavonoid

Flavonoid merupakan kelompok senyawa metabolit sekunder yang termasuk dalam golongan fenolik dengan struktur dasar berupa cincin benzena yang tersubstitusi oleh gugus hidroksil (–OH). Senyawa ini merupakan salah satu kelompok senyawa alami terbesar yang tersebar luas di alam

dan memiliki berat molekul relatif rendah. Flavonoid dapat ditemukan hampir pada seluruh bagian tumbuhan seperti daun, batang, akar, kulit, bunga, buah, dan biji, terutama tersimpan dalam vakuola sel meskipun proses sintesisnya terjadi di luar vakuola (Caesario *et al*., 2019; Ningsih *et al*., 2023).

Secara struktural, flavonoid memiliki kerangka karbon dasar C6–C3–C6 yang terdiri dari dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh tiga atom karbon yang biasanya membentuk cincin heterosiklik (C). Struktur ini menjadikan flavonoid sebagai senyawa yang sangat beragam, meliputi subkelompok seperti flavon, flavonol, isoflavon, flavanon, dan antosianin (Mustofa *et al*., 2022; Noer *et al*., 2018)

Lebih dari dua ribu jenis flavonoid telah berhasil diidentifikasi dari berbagai sumber tumbuhan. Senyawa-senyawa ini diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis penting, salah satunya adalah sebagai antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif (Hanin & Pratiwi, 2017). Selain itu, flavonoid juga dilaporkan memiliki efek farmakologis yang luas, seperti antiinflamasi, antikanker, antibakteri, dan kardioprotektif. Aktivitas biologis tersebut sebagian besar dikaitkan dengan kemampuan flavonoid dalam mengalami proses metilasi yang meningkatkan efektivitas serta kestabilannya dalam sistem biologis (Arifin & Ibrahim, 2018).

Dalam konteks pengobatan infeksi, flavonoid berperan sebagai agen antibakteri dengan mekanisme yang melibatkan interaksi langsung dengan protein membran sel bakteri. Senyawa ini dapat membentuk kompleks melalui ikatan

hidrogen dengan protein ekstraseluler maupun intraseluler, yang mengganggu integritas membran dan menyebabkan perubahan permeabilitas sel. Akibatnya, terjadi kerusakan struktural pada dinding dan membran sel bakteri, disertai gangguan fungsi biologis yang berujung pada lisis atau kematian sel (Rahmawatiani *et al*., 2020; Rohama *et al*., 2023).

2.7.4.3. Saponin

Saponin merupakan senyawa metabolit sekunder yang termasuk dalam golongan glikosida, dengan aglikon berupa senyawa steroid atau triterpenoid. Struktur saponin umumnya terdiri atas gugus glikosil yang terikat pada atom karbon tertentu, terutama pada posisi C3, meskipun pada beberapa jenis saponin terdapat dua rantai gula yang melekat pada posisi C3 dan C17. Kombinasi antara bagian yang bersifat lipofilik (steroid atau triterpen) dan bagian yang bersifat hidrofilik (gula) menjadikan saponin memiliki karakteristik seperti sabun atau deterjen, sehingga dikenal sebagai surfaktan alami (Mustofa *et al*., 2019; Rahmawatiani *et al*., 2020)

Secara kimiawi, saponin mengandung gugus polar berupa glikosil yang dapat membentuk ikatan dengan atom C, O, S, maupun N, menghasilkan jenis glikosida seperti O-glikosida, C-glikosida, tioglikosida, atau aminoglikosida. Dalam struktur ini, bagian gula disebut glikon, sedangkan bagian non-gula disebut genin atau aglikon (Mustofa *et al*., 2019; Rahmawatiani *et al*., 2020)

Saponin tersebar luas di berbagai bagian tumbuhan, termasuk akar, batang, daun, umbi, biji, dan buah. Kandungan saponin umumnya lebih tinggi pada tanaman yang rentan terhadap

serangan hama, bakteri, atau jamur, yang menunjukkan perannya dalam mekanisme pertahanan alami tumbuhan. Selain bersifat antimikroba, saponin juga diketahui memiliki aktivitas biologis lain seperti antiprotozoa, antijamur, antivirus, serta bersifat toksik terhadap moluska. Namun, dalam konsentrasi tinggi, saponin dapat menimbulkan efek fisiologis tertentu seperti gangguan penyerapan vitamin dan mineral, serta efek hipoglikemik (Mustofa *et al*., 2019; Rahmawatiani *et al*., 2020)

Dari sisi farmakologis, saponin diketahui memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan. Mekanismenya melibatkan kemampuan saponin dalam menurunkan tegangan permukaan dinding sel bakteri melalui sifat surfaktannya. Saponin berinteraksi dengan protein membran, terutama porin, yaitu protein transmembran yang berfungsi sebagai saluran keluar-masuk molekul kecil. Ikatan saponin dengan porin menyebabkan kerusakan struktur membran, menurunkan permeabilitas sel, serta menghambat masuknya nutrien penting ke dalam sel bakteri. Gangguan integritas membran ini mengakibatkan kebocoran isi sitoplasma, denaturasi protein, dan inaktivasi enzim penting seperti lisozim, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel bakteri (Mustofa *et al*., 2019; Rahmawatiani *et al*., 2020).

2.7.4.4. Tanin

Tanin merupakan kelompok senyawa polifenol kompleks yang banyak dijumpai pada jaringan tumbuhan. Senyawa ini memiliki massa molekul relatif besar, umumnya melebihi 1000 g/mol, dan memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks dengan protein melalui interaksi hidrofobik maupun ikatan hydrogen. Secara umum, struktur dasar tanin terdiri atas cincin benzena (C_6) yang tersubstitusi oleh

beberapa gugus hidroksil (-OH), yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya, terutama sebagai antioksidan (Mustofa *et al*., 2020; Noer *et al*., 2018).

Gugus hidroksil pada tanin berfungsi sebagai donor elektron yang dapat menetralkan radikal bebas, seperti superoksida (O_2^-), hidroksil (OH^-), peroksil (ROO^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), singlet oksigen ($^1O_2$), nitrit oksida (NO^-), dan peroksinitrit ($ONOO^-$). Selain itu, tanin juga berperan sebagai *scavenger* terhadap H_2O_2, sehingga mencegah pembentukan radikal hidroksil yang sangat reaktif dan mencegah terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel (Mustofa *et al*., 2020; Noer *et al*., 2018).

Dari sisi struktur kimia, tanin merupakan senyawa organik kompleks yang tersusun atas unsur karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O). Berdasarkan karakteristik strukturnya, tanin dibedakan menjadi dua kelompok utama, yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin terhidrolisis umumnya mengandung asam galat atau asam elagat yang terikat pada inti gula, sedangkan tanin terkondensasi tersusun atas unit flavan-3-ol yang terhubung melalui ikatan antar-karbon pada posisi C4–C6 atau C4–C8 (Dewi Nofita & Rahmat Dewangga, 2022; Sunani & Hendriani, 2023).

Senyawa tanin banyak ditemukan pada bagian tanaman seperti kulit kayu, daun, biji, dan buah. Dalam bidang farmakologi, tanin memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain sebagai astringen**,** antiinflamasi**,** antiseptik**,** antioksidan, dan antibakteri. Ekstrak tanaman yang mengandung tanin juga digunakan secara tradisional untuk mengatasi diare, gangguan pencernaan, serta berbagai infeksi (Mustofa *et al*., 2020; Noer *et al*., 2018).

Mekanisme kerja tanin sebagai antibakteri melibatkan beberapa proses biokimia. Tanin dapat membentuk kompleks hidrofobik dengan protein dan menginaktivasi enzim serta protein transport yang terdapat pada membran sel bakteri. Hal ini menyebabkan gangguan permeabilitas membran, menghambat proses metabolik penting, dan menurunkan kemampuan bakteri untuk mempertahankan integritas sel. Selain itu, tanin juga mampu mengerutkan dinding sel bakteri, menghambat penyerapan nutrisi, serta merusak materi genetik bakteri, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel (Rahmawatiani *et al*., 2020; Sunani & Hendriani, 2023).

2.7.4.5. Steroid

Steroid merupakan kelompok senyawa triterpenoid yang secara struktural memiliki inti perhidrofenantren, yaitu rangka dasar yang tersusun atas tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana yang saling berikatan membentuk empat cincin karbon. Struktur khas ini menjadi ciri utama seluruh senyawa steroid (Darwati *et al*., 2019; Hidayah *et al*., 2016).

Dalam tumbuhan, steroid berasal dari turunan triterpene squalene dan berperan penting dalam berbagai proses fisiologis, termasuk pengaturan metabolisme dan keseimbangan ion, khususnya garam. Beberapa jenis sterol yang umum ditemukan pada tumbuhan antara lain campesterol, stigmasterol, dan β-sitosterol. Selain itu, struktur kimia steroid yang bersifat lipofilik menjadikannya mudah berinteraksi dengan membran sel, sehingga memiliki potensi aktivitas biologis yang luas (Darwati *et al*., 2019; Hidayah *et al*., 2016).

Senyawa steroid telah banyak dimanfaatkan dalam bidang farmasi karena memiliki berbagai aktivitas bioaktif, antara lain antibakteri, antifungi, antidiabetes, serta bioinsektisida. Dalam konteks antibakteri, steroid dapat bekerja secara mandiri maupun dikombinasikan dengan antibiotik untuk meningkatkan efektivitas penghambatan pertumbuhan bakteri (Darwati *et al*., 2019; Hidayah *et al*., 2016).

Mekanisme kerja steroid sebagai antibakteri umumnya melibatkan gangguan terhadap integritas membran sel bakteri**.** Sifat lipofilik steroid memungkinkan senyawa ini berinteraksi langsung dengan lipid membran, menyebabkan kebocoran liposom serta meningkatkan permeabilitas membran. Efek ini mengakibatkan keluarnya komponen sitoplasma dan gangguan homeostasis seluler. Mekanisme ini terutama efektif terhadap bakteri Gram negatif, yang memiliki struktur dinding sel bersifat nonpolar dan lebih rentan terhadap kerusakan membran akibat interaksi hidrofobik (Darwati *et al*., 2019; Hidayah *et al*., 2016).

2.7.4.6. Terpenoid

Terpen merupakan senyawa hidrokarbon alami yang banyak dihasilkan oleh tumbuhan, terutama tersimpan dalam getah dan vakuola sel. Senyawa hidrokarbon murninya disebut terpena, sedangkan bentuk yang mengalami oksigenasi dikenal sebagai terpenoid. Umumnya, terpenoid berbentuk cairan bening tanpa warna, memiliki aroma khas, berat jenis lebih ringan daripada air, mudah larut dalam pelarut organik, namun tidak larut dalam air (Guimarães *et al*., 2019; Mustofa *et al*., 2018).

Struktur dasar terpenoid tersusun dari satuan isoprena ($CH_2=C(CH_3)CH=CH_2$), dan rangka karbonnya terbentuk dari dua atau lebih satuan C_5 tersebut. Jumlah satuan isoprena dalam struktur dasarnya menentukan klasifikasi terpenoid, yang mencakup hemiterpene, monoterpene, seskuiterpene, diterpene, triterpene, tetrapene, hingga politerpene (Guimarães *et al*., 2019; Mustofa *et al*., 2018).

Terpenoid mencakup berbagai senyawa dengan sifat volatilitas berbeda, mulai dari monoterpene dan seskuiterpene yang mudah menguap, diterpene yang kurang volatil, hingga triterpene dan sterol yang tidak mudah menguap. Sebagian besar terpenoid bersifat lipofilik, dapat berbentuk rantai lurus maupun struktur polisiklik (cincin), dan seluruhnya disintesis melalui proses kondensasi unit dasar isoprena. Oleh karena itu, klasifikasi terpenoid didasarkan pada jumlah isoprena yang menyusun kerangkanya (Guimarães *et al*., 2019; Mustofa *et al*., 2018).

Secara fungsional, terpenoid berperan penting sebagai sumber aroma alami, komponen obat herbal, antibiotik, hormon, serta lipid penyusun membran sel. Aktivitas antibakteri terpenoid berasal dari sifat lipofiliknya yang mampu merusak membran sel bakteri. Mekanismenya melibatkan interaksi terpenoid dengan protein porin pada membran luar sel bakteri, membentuk ikatan polimer kuat yang mengganggu struktur porin. Akibatnya, permeabilitas dinding sel menurun, aliran nutrisi terhambat, dan pertumbuhan bakteri terganggu hingga menyebabkan kematian sel (Guimarães *et al*., 2019; Mustofa *et al*., 2018).

2.7.5 Penelitian Terdahulu *Rhizophora apiculata*

Beberapa studi eksperimental menunjukkan potensi farmakologis ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* pada berbagai model hewan. Penelitian awal melaporkan efek terapeutik ekstrak kulit bakau terhadap penyembuhan luka bakar dan perbaikan histologi jaringan pada model tikus, menunjukkan perbaikan tanda-tanda histopatologis pada perlakuan topikal dibanding kontrol (Mustofa, Hutami, *et al*., 2024; Mustofa & Anisya, 2020).

Selain itu, serangkaian penelitian tersebut di atas membandingkan efektivitas berbagai pelarut ekstraksi (etanol, metanol, n-heksana, dan air) terhadap aktivitas protektif organ (jantung, paru, hepar) pada tikus yang diinduksi paparan asap rokok. Hasilnya konsisten menunjukkan bahwa ekstrak etanol cenderung memberikan efek protektif terbaik terhadap kerusakan histologis paru, hepar, dan jaringan kardiovaskular, yang diinterpretasikan berkaitan dengan kandungan antioksidan dan senyawa fenolik pada kulit batang *Rhizophora apiculata*.(Mustofa & Fahmi, 2021; Mustofa & Tarigan, 2023).

Beberapa studi lebih spesifik menilai efek kardioprotektif dan vascular. Pemberian ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* mengurangi ketebalan dinding arteri koronaria dan memperbaiki gambaran histologis pada tikus yang terpapar asap rokok, mengindikasikan potensi perlindungan vaskular. Dosis dan rejimen berbeda diuji (misalnya rentang puluhan mg/kg BB), dan analisis histopatologi serta uji statistik *analysis of variance* (ANOVA) mendukung signifikansi perbedaan antar kelompok perlakuan (Mustofa, S. & Fahmi, Z. Y., 2021).

Aspek keamanan juga dikaji yaitu uji toksisitas akut/subakut terhadap ekstrak etanol kulit *Rhizophora apiculata* menunjukkan profile toksisitas yang relatif aman pada dosis tertentu dengan perubahan histologis organ yang terukur; hasil ini penting untuk menetapkan

rentang dosis terapeutik pada studi lanjutan (Mustofa, S. & Dewi, S. N., 2023).

Kajian lebih lanjut merangkum komponen fitokimia yang teridentifikasi (misalnya flavonoid, tanin, lignan) dan mengusulkan potensi *Rhizophora apiculata* sebagai kandidat fitofarmaka untuk aplikasi antioksidan, hepatoprotektif, kardioprotektif, dan penyembuhan luka, sekaligus menekankan kebutuhan studi mekanistik dan uji klinik lebih lanjut (Mustofa *et al*., 2019; Mustofa, Eka Yunianto, *et al*., 2024).

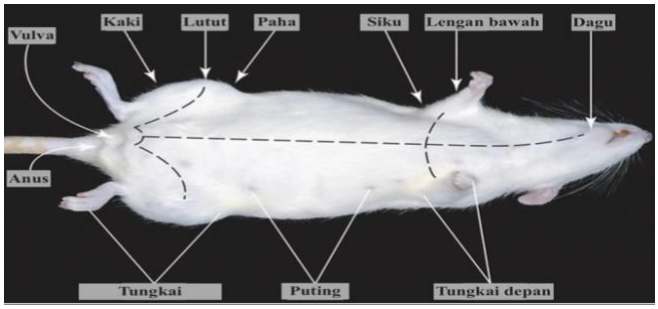
Implikasi untuk penelitian saat ini menunjukkan bukti pra-klinis yang kuat bahwa ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* khususnya fraksi etanol memiliki aktivitas protektif dan potensi penyembuhan luka yang relevan. Namun, heterogenitas pelarut, dosis, dan model hewan menuntut standarisasi preparat (profil fitokimia dan konsentrasi) serta penelitian mekanistik (antioksidan, antiinflamasi, angiogenesis) sebelum translasi ke uji klinis (Mustofa, S. & Dewi, S. N., 2023).

2.8 Tikus Putih

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu model hewan percobaan yang paling sering digunakan dalam penelitian biomedis. Popularitasnya disebabkan oleh kemiripan sejumlah aspek fisiologis dan biologis dengan manusia, termasuk pola makan omnivora serta sistem pencernaan monogastrik. Selain itu, tikus jarang mengalami muntah karena memiliki struktur sfingter kardia yang kuat, sehingga memudahkan pemberian zat secara oral dalam penelitian eksperimental. Secara morfologis, *Rattus norvegicus* memiliki ukuran tubuh sedang dengan panjang tubuh sekitar 18–26 cm dan berat badan berkisar antara 150–500 gram tergantung usia dan galur (Agung, 2021; Kurniaji, 2023).

Tikus albino yang sering digunakan dalam penelitian memiliki ciri khas berupa warna tubuh putih dengan mata merah, kepala tumpul, serta ekor yang lebih panjang dibandingkan panjang tubuhnya. Hewan ini bersifat nokturnal dan sosial, dengan kemampuan adaptasi yang baik terhadap lingkungan laboratorium. Meskipun memiliki daya penglihatan terbatas, tikus putih memiliki indra penciuman, pendengaran, dan peraba yang sangat berkembang, terutama melalui *vibrissae* (kumis) yang berperan penting dalam orientasi ruang (Nugroho *et al*., 2018).

Galur *Sprague-Dawley* merupakan salah satu galur yang paling banyak digunakan dalam penelitian *in vivo* karena memiliki sifat jinak, laju pertumbuhan cepat, serta kemudahan dalam penanganan. Tikus jantan dewasa galur ini memiliki berat badan berkisar 450–520 gram, sedangkan betina 250–300 gram, dengan usia hidup sekitar 3–3,5 tahun. Dalam penelitian eksperimental umumnya digunakan tikus jantan berumur 2–3 bulan dengan berat 180–250 gram. Pemilihan tikus jantan dilakukan untuk menghindari fluktuasi hormonal akibat siklus estrus pada tikus betina yang dapat memengaruhi respons imun, inflamasi, dan hasil perlakuan (Rowley *et al*., 2021).



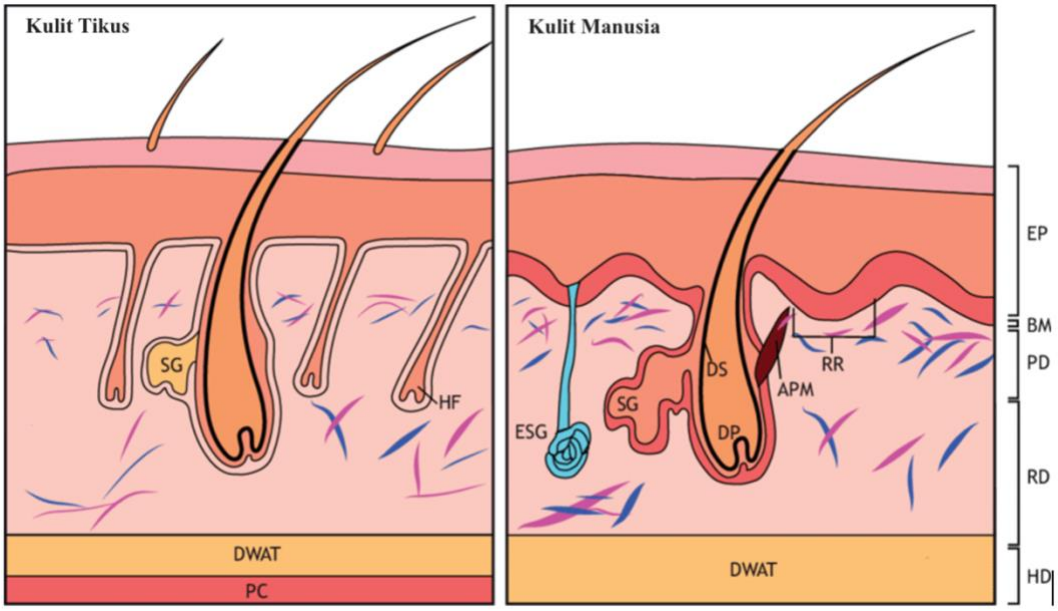
Gambar 2.7 *Rattus norvegicus* (Maheshwari *et al*., 2018)

Seperti ditunjukkan pada Gambar 2.7, berbagai galur *Rattus norvegicus* telah dikembangkan untuk keperluan penelitian biomedis, di antaranya *Sprague-Dawley*, Wistar, Long-Evans, dan Zucker. Dari berbagai galur tersebut, *Sprague-Dawley* banyak digunakan karena memiliki karakteristik fisiologis yang stabil dan respons biologis yang konsisten, sehingga sesuai

sebagai model dalam penelitian farmakologi dan biomedis (Maheshwari *et al*., 2018).

2.8.1 Anatomi Kulit Tikus

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan coba yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis, termasuk penelitian penyembuhan luka, karena memiliki struktur kulit dan mekanisme biologis penyembuhan luka yang relatif mirip dengan manusia. Kulit tikus berfungsi sebagai pelindung utama terhadap lingkungan eksternal, pengatur suhu tubuh, serta berperan dalam respon imun dan proses regenerasi jaringan.



Gambar 2.8 Struktur Anatomi Kulit Tikus (Vestita *et al*., 2022)

Berdasarkan gambar 2.8, Secara anatomi, kulit tikus tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan jaringan subkutan (hypodermis), yang masing-masing memiliki karakteristik struktural dan fungsi biologis tertentu (Ghanbari *et al*., 2024; Peng *et al*., 2024).

2.8.1.1 Epidermis

Epidermis kulit tikus merupakan lapisan paling luar yang tersusun atas epitel skuamosa berlapis dan berfungsi sebagai barier fisik terhadap agen infeksi, zat kimia, serta kehilangan cairan. Epidermis tikus terdiri dari beberapa lapisan sel, yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum. Dibandingkan dengan manusia, epidermis tikus memiliki ketebalan yang relatif lebih tipis dan lapisan stratum korneum yang kurang berkembang, namun tetap menjalankan fungsi protektif yang serupa (Brito *et al*., 2024; Ghanbari *et al*., 2024; Golderman *et al*., 2022)

Sel utama penyusun epidermis adalah keratinosit, yang mengalami diferensiasi bertahap dari lapisan basal menuju permukaan kulit. Selain keratinosit, epidermis tikus juga mengandung melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel yang berperan dalam pigmentasi, respon imun, serta persepsi sensorik. Dalam konteks penyembuhan luka, keratinosit berperan penting dalam proses re-epitelisasi dengan bermigrasi dari tepi luka untuk menutup permukaan luka yang terbuka (Calabrese *et al*., 2022; Coutant *et al*., 2024),

2.1.1.2 Dermis

Lapisan dermis terletak di bawah epidermis dan tersusun atas jaringan ikat yang kaya akan serabut kolagen dan elastin. Dermis kulit tikus dapat dibagi menjadi dua lapisan, yaitu dermis papiler dan dermis retikuler. Lapisan ini mengandung berbagai komponen penting seperti fibroblas, pembuluh darah, pembuluh limfatik, ujung saraf, serta sel-sel imun. Fibroblas merupakan sel dominan dalam dermis dan berperan utama

dalam sintesis matriks ekstraseluler, termasuk kolagen, elastin, dan proteoglikan (Boraldi *et al*., 2024; Zhang *et al*., 2024).

Pada proses penyembuhan luka, dermis memiliki peran sentral dalam fase proliferasi dan remodeling. Fibroblas akan bermigrasi ke area luka, berproliferasi, dan berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang memiliki kemampuan kontraktil. Miofibroblas mengekspresikan α-smooth muscle actin (α-SMA) dan bertanggung jawab terhadap kontraksi luka serta pemendekan panjang luka. Selain itu, pembuluh darah baru akan terbentuk melalui proses angiogenesis yang dimediasi oleh faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Abdollahzadeh *et al*., 2025; Firmansyah *et al*., 2024).

2.1.1.3 Hipodermis

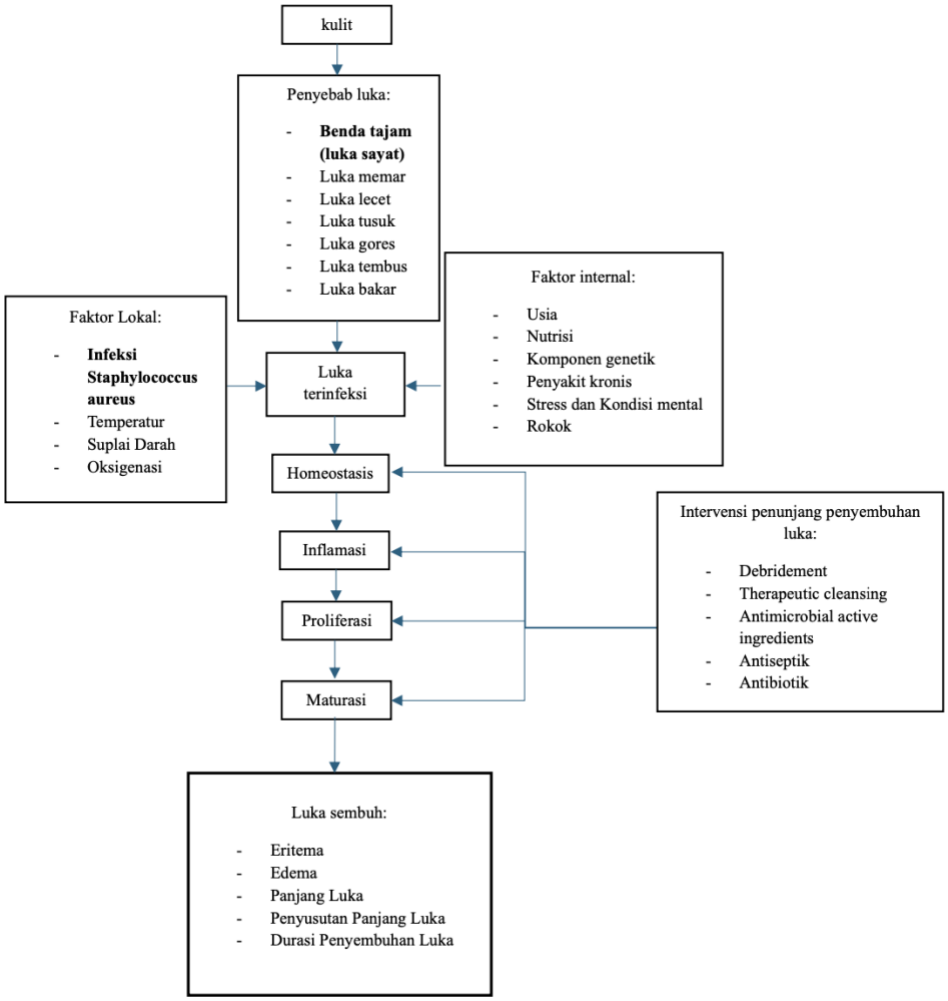
Jaringan subkutan merupakan lapisan terdalam kulit tikus yang tersusun terutama atas jaringan adiposa dan jaringan ikat longgar. Lapisan ini berfungsi sebagai bantalan mekanik, penyimpan energi, serta pengatur suhu tubuh. Pada tikus, jaringan subkutan relatif lebih longgar dibandingkan manusia, sehingga memungkinkan mobilitas kulit yang lebih tinggi. Karakteristik ini menyebabkan penyembuhan luka pada tikus lebih banyak dipengaruhi oleh mekanisme kontraksi luka dibandingkan re-epitelisasi, berbeda dengan manusia yang lebih mengandalkan epitelisasi (Börgeson *et al*., 2022; Ghanbari *et al*., 2024)

Meskipun demikian, secara molekuler dan seluler, jalur penyembuhan luka pada tikus dan manusia tetap menunjukkan kesamaan, terutama dalam regulasi fase inflamasi, proliferasi fibroblas, deposisi kolagen, dan remodeling jaringan. Oleh karena itu, tikus putih tetap dianggap sebagai model hewan

yang valid dan relevan untuk penelitian penyembuhan luka, termasuk penelitian luka terinfeksi (Choudhary *et al*., 2024; Ghanbari *et al*., 2024; Wang *et al*., 2024)

2.9 Kerangka Teori

Kerangka teori yang mendasari penelitian dari penelitian ini dijabarkan sebagai berikut:



Gambar 2.9 Kerangka Teori

Kerangka teori penelitan ini seperti terlihat pada gambar 2.9 diawali dengan kulit yang merupakan organ terluar tubuh yang berfungsi sebagai pelindung utama terhadap berbagai pengaruh eksternal, termasuk trauma fisik, agen kimia, dan mikroorganisme patogen. Ketika terjadi cedera pada kulit, baik akibat benda tajam, luka sayat, luka tusuk, luka bakar, maupun trauma lainnya, integritas jaringan kulit akan terganggu dan menimbulkan luka (*wound*). Proses penyembuhan luka merupakan respons biologis kompleks yang melibatkan interaksi antara sel, faktor pertumbuhan, mediator kimia, serta kondisi lokal dan sistemik tubuh (Olutoye *et al*., 2024; Zimmermann *et al*., 2023).

Secara umum, penyembuhan luka terbagi menjadi empat fase utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Pada fase hemostasis, tubuh berusaha menghentikan perdarahan melalui proses vasokonstriksi dan pembentukan bekuan darah. Selanjutnya pada fase inflamasi, terjadi infiltrasi leukosit, makrofag, dan mediator inflamasi yang berfungsi membersihkan jaringan nekrotik serta mikroorganisme. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, dan re-epitelisasi, sedangkan fase maturasi melibatkan remodeling kolagen dan peningkatan kekuatan jaringan parut hingga luka dinyatakan sembuh (Cialdai *et al*., 2022; Ellis *et al*., 2018; Rodrigues *et al*., 2019).

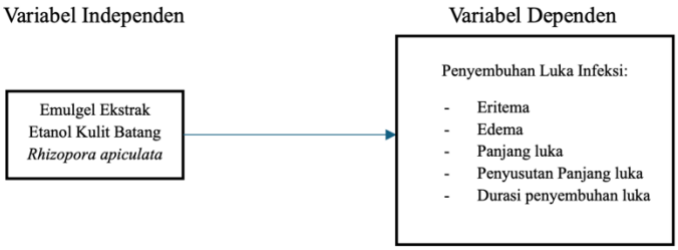
Namun, proses penyembuhan luka dapat terhambat oleh berbagai faktor lokal dan sistemik. Faktor lokal meliputi infeksi, temperatur, suplai darah, dan oksigenasi. Infeksi oleh *Staphylococcus aureus*, misalnya, dapat memperpanjang fase inflamasi akibat pelepasan toksin dan enzim destruktif yang merusak jaringan serta menurunkan efektivitas respons imun lokal. Gangguan suplai darah dan oksigenasi juga akan mengurangi nutrisi dan energi yang dibutuhkan sel untuk proliferasi dan sintesis kolagen. Selain itu, temperatur yang terlalu rendah dapat menurunkan aktivitas enzimatik dan memperlambat proses metabolisme seluler di area luka (Borges *et al*., 2024; Collins *et al*., 2025; Huang *et al*., 2024).

Sementara itu, faktor sistemik yang turut berperan meliputi usia, status nutrisi, penyakit kronis, komponen genetik, stres dan kondisi mental, serta kebiasaan merokok. Individu berusia lanjut umumnya mengalami penurunan aktivitas fibroblas dan angiogenesis. Kondisi malnutrisi dan defisiensi vitamin (terutama vitamin C, A, dan E) dapat menghambat sintesis kolagen dan diferensiasi epitel. Penyakit kronis seperti diabetes mellitus memperburuk perfusi jaringan melalui neuropati dan mikroangiopati, sedangkan stres psikologis dan kebiasaan merokok menginduksi vasokonstriksi serta mengurangi oksigenasi jaringan, sehingga memperlambat penyembuhan luka (Borges *et al*., 2024; Sharma *et al*., 2021).

Apabila luka mengalami infeksi, maka proses inflamasi dapat berlanjut menjadi kronis dan menyebabkan luka sulit sembuh. Infeksi oleh *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu penyebab tersering luka infeksi, yang ditandai oleh eksudat purulen, eritema, peningkatan suhu lokal, dan nyeri. Pada kondisi demikian, intervensi medis diperlukan untuk mempercepat penyembuhan, di antaranya melalui debridement, therapeutic cleansing, serta pemberian antimikroba aktif, antiseptik, dan antibiotik seperti klindamisin (Armillei *et al*., 2024; Kramer *et al*., 2018).

2.10 Kerangka Konsep

Penelitian ini menguji emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak *Rhizophora apiculata* yang mengandung berbagai metabolit sekunder dengan potensi aktivitas antibakteri. Kerangka konsep dari penelitian ini disajikan sebagai berikut:



Gambar 2.10 Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini pada Gambar 2.10 menggambarkan hubungan antara variabel independen dan variabel dependen yang diteliti. Variabel independen dalam penelitian ini adalah emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*, yaitu sediaan topikal berbentuk emulgel yang mengandung senyawa bioaktif hasil ekstraksi etanol dari kulit batang *Rhizophora apiculata*. Komponen bioaktif seperti tanin, flavonoid, dan triterpenoid dalam ekstrak tersebut diketahui memiliki aktivitas antibakteri, antiinflamasi, serta antioksidan yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka infeksi .

Variabel dependen pada penelitian ini adalah penyembuhan luka infeksi, yang diukur melalui beberapa parameter, yaitu eritema (kemerahan), edema dan durasi penyembuhan luka. Parameter tersebut merepresentasikan tahapan klinis penyembuhan luka yang mencakup fase inflamasi, proliferasi, hingga remodeling jaringan.

Hubungan antara kedua variabel tersebut didasarkan pada hipotesis bahwa pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dapat mempercepat proses penyembuhan luka infeksi melalui mekanisme penghambatan pertumbuhan bakteri patogen, pengurangan respons inflamasi, dan peningkatan regenerasi jaringan. Dengan demikian, semakin tinggi efektivitas emulgel yang digunakan, maka semakin cepat pula proses perbaikan jaringan luka yang tercermin dari menurunnya eksudat, berkurangnya eritema, serta memendeknya durasi penyembuhan luka.

2.11 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

1. Kandungan Metabolik Sekunder Ekstrak

H_0: Ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) tidak mengandung metabolit sekunder berdasarkan hasil uji fitokimia.

H_1: Ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mengandung metabolit sekunder berdasarkan hasil uji fitokimia.

2. Eritema pada Kulit Luka Infeksi

H_0: Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap eritema luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley.

H_1: Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap eritema kulit luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley.

3. Edema pada Luka Infeksi

H_0: Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap edema luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley.

H_1: Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap edema luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley

4. Perubahan Panjang Luka Infeksi

H_0: Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap perubahan panjang luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley.

H_1: Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap perubahan panjang luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley.

5. Penyusutan Panjang Luka Infeksi

H_0: Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penyusutan panjang luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley.

H_1: Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penyusutan panjang luka infeksi pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley.

6. Durasi Penyembuhan Luka Infeksi

H_0: Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap durasi penyembuhan luka infeksi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley.

H_1: Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap durasi penyembuhan luka infeksi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian *true experimental* untuk mempelajari fenomena dalam korelasi sebab akibat dengan memberikan perlakuan pada subjek penelitian dan kemudian mempelajari dampak dari perlakuan tersebut. Studi eksperimental ini menggunakan desain *post-test only control group design.*

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan September - November tahun 2025. Penelitian dilakukan di:

1. Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung untuk melakukan determinasi jenis tanaman bakau (*Rhizophora apiculata*).
2. Laboratorium Biokimia, Biologi Molekuer, dan Fisiologi FK Universitas Lampung dan Laboratorium Kimia FMIPA Universitas Lampung untuk melakukan pembuatan ekstrak dan emulgel kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*).
3. Laboratorium Mikrobiologi FK Universitas Lampung
4. *Animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk pemberian perlakuan hewan coba.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) Jantan galur Sprague Dawley berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor yang bekerja sama dengan IPB *University*.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley. Besar sampel dihitung dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) atau *Completely Randomized Design* (CRD) yang dapat menggunakan rumus Federer yaitu sebagai berikut (Rumus Frederer, 1963).

Rumus Frederer :

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

Keterangan :
t = Jumlah kelompok perlakuan
n = Jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok.

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

$$(t-1)\ (n-1) \geq 15$$
$$(6-1)(n-1) \geq 15$$
$$5(n-1) \geq 15$$
$$5n \geq 20$$
$$\mathbf{n \geq 4}$$

Untuk mencegah kekurangan sampel akibat *drop out* atau mati selama perlakuan, maka dilakukan pengoreksian rumus perhitungan yang

melibatkan perkiraan jumlah sampel *drop out* yang diasumsikan sebesar 10%. Maka jumlah sampel (n) di setiap kelompok perlakuan setelah dikoreksi sebagai berikut:

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

Sebagai konsekuensinya, pada tiap kelompok penelitian ditambahkan 1 ekor tikus guna mengantisipasi kemungkinan drop out. Berdasarkan hasil perhitunngan yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa penelitian ini digunakan total tikus sebanyak 30 ekor dan menggunakan 6 ekor tikus putih pada setiap kelompok.

3.4 Kelompok perlakuan

Kelompok perlakuan pada penelitian ini ditunjukan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Perlakuan
1.	Kelompok Kontrol Normal (KN)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diberikan luka sayat pada daerah punggung, diberikan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, lalu diberikan basis emulgel.
2.	Kelompok Kontrol Positif (K+)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diberikan luka sayat pada daerah punggung, diberikan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, diberikan *klindamisin* topikal.
3.	Kelompok Kontrol Negatif (K-)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diberikan luka sayat pada daerah punggung, diberikan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, diberikan aquades.
4.	Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diberikan luka sayat pada daerah, diberikan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, kemudian diberikan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi sebesar 1%.

5.	Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diberikan luka sayat pada daerah punggung, diberikan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, kemudian diberikan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi sebesar 2,5%
6.	Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diberikan luka sayat pada daerah punggung, diberikan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, kemudian diberikan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi sebesar 5%.

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas (*independent*) dalam penelitian ini adalah perlakuan yang diberikan berupa akuades, klindamisin, basis emulgel serta emulgel ekstrak kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan variasi konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5%.

3.5.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah penyembuhan luka infeksi pada kulit tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley menggunakan 5 paramater yaitu eritema, edema, perubahan panjang luka, penyusutan panjang luka dan durasi penyembuhan.

3.6 Kriteria Sampel

3.6.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi.

a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley

b. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok dan tidak tampak kusam, gerak, dan aktivitas aktif)
c. Berjenis kelamin jantan
d. Berusia 2-3 bulan
e. Berat badan 200-250 gram
f. Tidak memiliki kelainan anatomis bawaan atau didapat.

3.6.2 Kriteria Eksklusi

a. Mati selama perlakuan
b. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah 1 minggu masa aklimatisasi (Dewi, 2019).

3.7 Definisi Operasional

Definisi Operasional pada penelitian ini ditunjukan pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel bebas: Emulgel Ekstrak kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata)* formulasi konsentrasi F1 (1%), F2 (2,5%), F3 (5%)	Sediaan topikal yang dibuat dari ekstrak etanol hasil proses maserasi kulit batang bakau minyak lalu diformulasikan ke dalam basis emulsi dan gel, sehingga membentuk sediaan emulgel pada konsentrasi 1%, 2,5%, 5%	Pipet tetes	Dilakukan pengenceran emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan menimbang bahan formulasi disesuikan satuan (b/b)%	Dosis emulgel konsentrasi 1%, 2,5%, 5%	Rasio
Basis Emulgel (Kontrol negative)	Emulgel merupakan bentuk sediaan farmasi yang menggunakan kombinasi dari sediaan gel dan emulsi yang akan digabungkan dengan senyawa aktif (Puspitasari *et al* 2023)	Lembar Observasi	Pengukuran basis gel akan disesuaikan dengan yang dibutuhkan	Diberi / tidak diberi	Kategorik (Nominal)

Klindamisin gel (Kontrol positif)	Antibiotik yang bersifat bakteriostatik dan aktif terhadap bakteri gram positif dan bekerja dengan mengikat subunit 50S ribosom dan menghambat sintesis protein (Wijanti *et al*., 2024)	Lembar observasi	Pengukuran klindamisin akan disesuaikan dengan yang dibutuhkan	Klindamisin 1% dalam bentuk gel	Kategorik (Nominal)
Variabel Terikat: Edema	Edema adalah akumulasi abnormal cairan di dalam jaringan tubuh yang menyebabkan pembengkakan pada area luka akibat proses inflamasi, yang ditandai dengan peningkatan volume atau ketebalan kulit di sekitar luka (Mba *et al*., 2025).	Lembar observational	Dicatat berdasarkan kondisi makroskopik luka harian	Hari	Numerik
Eritema	Eritema adalah kemerahan pada kulit atau jaringan di sekitar luka yang terjadi akibat pelebaran pembuluh darah kapiler yang reversible sebagai bagian dari respons inflamasi lokal terhadap cedera atau infeksi. (Mba *et al*., 2025).	Lembar observational Jangka sorong	Dicatat berdasarkan kondisi makroskopik luka harian.	Hari	Numerik
Panjang Luka	Panjang linear luka sayat yang diukur pada permukaan kulit tikus sejak hari ke-0 (awal perlakuan) hingga hari ke-16 untuk	Jangka sorong	Panjang luka diukur secara langsung pada luka sayat setiap hari sekali selama 14 hari dengan posisi dan titik ukur	mm/ % perubahan	Numerik

	menilai proses penyembuhan luka. (Nager *et al*, 2016)				
Penyusutan panjang luka	Perubahan panjang luka sayat yang diukur dari hari ke-0 hingga hari ke-14. Rumus: L0– Ln (L0 = panjang luka hari ke-0, Ln = panjang luka hari ke-n).	Jangka sorong	Mengukur panjang luka setiap hari selama 14 hari.	mm/ % perubahan	Numerik
Durasi penyembuhan	Lama waktu penyembuhan lukam hari ke berapa luka dinyatakan sembuh total dengan tanda luka terututup sempurna , tanpa adanya eritema, tanpa edema, tanpa eksudat maupun inflamasi.	Lembar observasi	Dicatat berdasarkan kondisi makroskopik luka harian	Hari	Numerik

3.8 Alat dan Bahan Penelitian

3.8.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terbagi menjadi tiga kelompok utama, yaitu alat untuk pembuatan ekstrak, pembuatan emulgel, dan perlakuan terhadap hewan uji. Pada proses pembuatan ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*, digunakan mesin penggiling, kertas saring, rotary evaporator, serta peralatan laboratorium pendukung berupa labu Erlenmeyer, gelas ukur, dan pipet ukur. Sementara itu, dalam pembuatan emulgel digunakan neraca analitik, pH meter, *magnetic stirrer* atau *homogenizer*, *rotary evaporator*, serta peralatan gelas seperti gelas ukur, *beaker glass*, *spatula*, dan kertas saring Whatman No. 41. Adapun alat yang

digunakan selama perlakuan terhadap hewan coba antara lain kandang dan tempat pakan, kamera digital, *stopwatch*, bengkok, neraca elektronik, pisau cukur, jangka sorong, kassa steril, masker, *handscoon*, serta alat bedah minor.

3.8.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan meliputi bahan untuk pembuatan ekstrak, pembuatan emulgel, serta bahan yang diperlukan selama perlakuan hewan coba. Pada tahap pembuatan ekstrak, bahan utama adalah kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* dengan pelarut etanol 95%. Pada pembuatan emulgel, digunakan ekstrak etanol *R. apiculata* sebagai bahan aktif, basis gel berupa karbomer (Carbopol 940/980) atau HPMC, emulgator Tween 80 dan Span 80, minyak kelapa/mineral/biji bunga matahari sebagai fase dalam, etanol 70% dan air suling sebagai pelarut, trietanolamin (TEA) sebagai penetral, serta metilparaben atau propilparaben sebagai pengawet. Selama perlakuan terhadap hewan uji, digunakan tikus putih jantan dewasa galur Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) yang diinfeksi dengan bakteri *Staphylococcus aureus*, serta dipelihara dengan pakan standar, air minum, dan sekam sebagai alas kandang. Selain itu, digunakan antibiotic klindamisin gel sebagai kontrol positif, disinfektan etanol 70%, kombinasi xylazine dan ketamin sebagai agen anestesi, serta akuades dan NaCl 0,9% sebagai bahan pendukung.

3.9 Prosedur dan Alur Penelitian

3.9.1 Ethical Clearance

Penelitian ini dimulai dengan mengajukan *ethical clearance* ke Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan izin etik penelitian dalam penggunaan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley.

3.9.2 Pengadaan Hewan Coba

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini berupa 30 ekor tikus putih jantan dewasa (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley berusia 6–12 minggu dengan berat badan relatif seragam, yang diperoleh dari Animal Vet Bogor bekerja sama dengan IPB University. Seluruh hewan uji berasal dari fasilitas bersertifikat dengan status bebas penyakit (specific pathogen free/SPF) serta dilengkapi dokumen terkait asal-usul, status kesehatan, dan riwayat sanitasi. Tikus dipastikan bebas infeksi zoonotik, tidak cacat, dan tidak menunjukkan tanda stres maupun kelainan fisiologis.

3.9.3 Aklimatisasi Hewan Percobaan

Aklimatisasi tikus putih jantan dewasa galur Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) dilakukan selama tujuh hari di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk meminimalkan stres dan menstabilkan kondisi fisiologis sebelum perlakuan. Hewan dikelompokkan secara acak ke dalam enam kandang berukuran ±50 × 40 × 20 cm, masing-masing berisi enam ekor tikus dengan alas berupa campuran serbuk kayu dan sekam padi yang diganti setiap tiga hari serta ditutup kawat. Lingkungan pemeliharaan dijaga sesuai standar laboratorium hewan, meliputi suhu ruangan 22 ± 3°C, kelembapan relatif 30–70%, dan pencahayaan siklus terang-gelap 12 jam per hari. Pakan standar diberikan setiap pagi pukul 08.00 sebanyak 10% dari berat badan (±1,5–2 g/ekor/hari) melalui wadah berupa batok kelapa, sementara air minum tersedia secara ad libitum. Selama masa aklimatisasi, kesehatan hewan dipantau setiap hari melalui aktivitas, kondisi rambut, dan kebersihan tubuh, serta tikus yang menunjukkan tanda penyakit, stres berlebihan, atau kelainan fisiologis dieliminasi dari kelompok uji untuk menjaga validitas penelitian.

3.9.4 Determinasi Tanaman

Untuk memastikan bahwa kulit batang bakau yang digunakan sesuai dengan spesies tanaman yang diinginkan, bibit tanaman bakau (*Rhizophora apiculata*) dilakukan determinasi terlebih dahulu di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung agar klasifikasi tanaman secara spesifik dapat diketahui dan sesuai dengan kebutuhan peneliti. Hasil determinasi tanaman dilampirkan pada bagian lampiran dalam bentuk surat determinasi.

3.9.5 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau

Kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) sejumlah 10 kg diambil dari Wilayah KPH Gunung Balak di Kecamatan Pasir Sakti, Lampung Timur (Mustofa & Fahmi, 2021).

3.9.5.1 Proses Pembuatan Simplisia

1) Kulit batang bakau dicuci bersih dengan air kemudian dipotong-potong dan dikeringkan melalui proses penjemuran tanpa terkena sinar matahari secara langsung hingga kandungan air yang tersisa sedikit.
2) Kulit batang bakau yang telah dijemur masuk ke dalam oven untuk dipanaskan dalam suhu 60º C agar kandungan air yang tersisa setelah penjemuran dapat menguap dan tekstur kulit batang bakau semakin kering sehingga mudah untuk dihaluskan dengan mesin *chopper.*
3) Setelah kulit batang bakau sudah dioven, kulit batang bakau dihaluskan menggunakan mesin *chopper* sehingga terbentuk simplisia (Mustofa *et al.,* 2024).

3.9.5.2 Proses Maserasi

1) Timbang sejumlah 1000 gr simplisia dan masukkan ke dalam gelas erlenmeyer yang berukuran 5 L.

2) Masukan etanol 96% sejumlah 4 L untuk melakukan perendaman dengan rasio 1 : 10 (1 kg simplisia dalam 10L etanol).
3) Dalam 6 jam pertama perendaman, dilakukan pengadukan sesekali kemudian diamkan selama 18 jam.
4) Proses perendaman dilakukan selama 3 x 24 jam dengan sesekali pengadukan di setiap harinya.
5) Setelah 3 x 24 jam perendaman, hasil campuran simplisia dan etanol 96% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat ekstrak.

3.9.5.3 Proses Evaporasi

1) Filtrat ekstrak yang didapat kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu 40˚C hingga terbentuknya ekstrak kental.
2) Untuk mengetahui massa jenis ekstrak, 1 ml ekstrak kental diambil menggunakan pipet kemudian didiamkan di atas gelas objek selama 24 jam dalam keadaan suhu ruang (Mustofa dan Fahmi, 2021; Mustofa dan Dewi, 2023; Angraini *et al.,* 2023).

Bila hasil sudah mengering, filtrat kering ditimbang menggunakan neraca sehingga didapatkan massa jenis sejumlah 0,7 gr/ml. Selain itu, volume ekstrak kental hasil evaporasi didapatkan sejumlah 150 ml. Ekstrak kental juga dihitung hasil rendemennya dengan rumus sebagai berikut: (Angraini *et al.,* 2023).

$$Rendemen\ ekstrak = \frac{Berat\ ekstrak\ yang\ diperoleh\ (gr)}{Berat\ sampel\ awal\ (gr)} \times\ 100\%$$

Ekstrak yang dihasilkan selanjutnya diperiksa kualitasnya dengan skrining fitokimia.

3.9.6 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui secara kualitatif terhadap senyawa yang terkandung di dalam ekstrak kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*). Senyawa yang diuji adalah alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan fenol (Sirait dan Enriyani, 2021). Prosedur uji senyawa pada ekstrak dapat dilihat pada Tabel 3.3 di bawah ini:

Tabel 3.3 Skrining Fitokimia

Uji Fitokimia	**Proses Uji**	**Pengamatan Hasil Positif**
Flavonoid	Mencampurkan 1 mL ekstrak + 1 gram Mg + 1 mL HCL pekat	Jika terjadi perubahan warna kuning pada campuran
Saponin	Mencampurkan 2 mL ekstrak + aquadest 10 mL kemudian dikocok kuat selama 10 menit dan diamkan selama 10 menit	Jika buih/busa yang muncul stabil selama lebih dari 10 menit
Tanin	Mencampurkan 1 mL ekstrak + 3 tetes $FeCl_3$ 5%	Jika pada campuran terbentuk warna biru tua hingga kehitaman
Alkaloid	Mencampurkan 1 mL ekstrak + beberapa tetes pereaksi *Wagner*, kemudian 1 mL ekstrak + 2 tetes pereaksi *Mayer*	Jika pada pereaksi *Wagner* terbentuk endapan coklat dan pada pereaksi *Mayer* terbentuk endapan putih/kuning
Steroid	Menambahkan filtrat pada plat tetes dan dibiarkan hingga kering + 1 tetes asam asetat anhidrida + 1 tetes asam sulfat pekat (Perekasi *Lieberman Burchard*)	Jika larutan berwarna biru atau hijau
Terpenoid	Mencampurkan 0,05 g + kloroform + 5 tetes anhidrida asam asetat + 3 tetes asam sulfat 98%	Jika pada lapisan permukaan larutan terbntuk warna merah kecoklatan

Sumber: Angraini *et al*., 2023

3.9.7 Formulasi Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau

Sediaan emulgel penelitian ini dibuat dalam 4 formulasi, yaitu formulasi yang hanya berisi basis (F0) tanpa penambahan bahan aktif, formulasi emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* 1% (F1), formulasi emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* 2,5% (F2), formulasi emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* 5% (F3). Sediaan emulgel dibuat masing-masing formulasi sebanyak 100 g. Formulasi emulgel ini dapat dilihat secara lebih rinci pada tabel berikut.

Tabel 3.4 Formulasi Emulgel

Komponen Bahan	**Formulasi (%b/b)**				
	F0	**F1**	**F2**	**F3**	**Fungsi**
Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (g)	-	1	2,5	5	Zat aktif
Propilen Glikol (g)	10	10	10	10	Humektan
Tween 80 (g)	3,6	3,6	3,6	3,6	Emulsifier (air)
Span 80 (g)	1,4	1,4	1,4	1,4	Emulsifier (minyak)
Parafin Cair (g)	10	10	10	10	Emolien
Karbopol 940 (g)	1	1	1	1	Gelling agent
DMDM Hydantoin (g)	0,6	0,6	0,6	0,6	Pengawet
Trietanolamin (TEA) (g)	q.s	q.s	q.s	q.s	pH adjusment
Aquadest (g)	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	Pelarut

Sumber: (Istiqomah & Akuba, 2021)

Keterangan:

F0 : Basis emulgel
F1 : Emulgel dengan konsentrasi ekstrak 1%
F2 : Emulgel dengan konsentrasi ekstrak 2,5%
F3 : Emulgel dengan konsentrasi ekstrak 5%

Dalam penelitian ini, emulgel dibuat dengan berbagai dosis ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 1%, 2,5%, 5%, dan basis emulgel. Sediaan emulgel dibuat masing-masing formula sebanyak 100 g. Formulasi emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak ditunjukkan pada tabel. Formulasi emulgel dilakukan melalui tiga tahap utama, yaitu: (1) pembuatan basis gel, (2) pembuatan

emulsi, dan (3) pencampuran emulsi ke dalam basis gel (Milutinov *et al*., 2023; Talat *et al*., 2021).

3.9.7.1 Pembuatan Basis Gel

Gelling agent berupa Carbopol 940 didispersikan dalam air panas, kemudian didiamkan selama 30 menit dan diaduk hingga homogen. Setelah itu, ditambahkan triethanolamine (TEA) untuk menetralkan pH hingga mencapai kisaran 6–7. Pada beberapa formulasi, carrageenan juga digunakan sebagai gelling agent alternatif atau dikombinasikan dengan karbopol.

3.9.7.2 Pembuatan Emulsi

Fase minyak terdiri dari parafin cair, Span 80, dan propilparaben, yang dipanaskan hingga suhu 70°C. Fase air yang mengandung tween 80, sorbitol, metilparaben, dan sebagian aquadest juga dipanaskan hingga suhu yang sama. Kedua fase kemudian dicampurkan sambil dihomogenisasi hingga membentuk emulsi yang stabil.

3.9.7.3 Penggabungan emulsi dan gel

Emulsi yang telah terbentuk dimasukkan secara perlahan ke dalam basis gel sambil diaduk perlahan hingga tercampur sempurna. Setelah campuran menjadi homogen, ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* ditambahkan dan diaduk kembali hingga diperoleh sediaan emulgel yang homogen. Tahap ini diakhiri dengan penambahan zat tambahan seperti tokoferol dan pewangi, jika diperlukan.

3.9.8 Uji Evaluasi Fisik Sediaan Emulgel

Uji evaluasi fisik sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* bertujuan untuk menilai sifat fisik dan kimia sediaan. Uji evaluasi fisik ini terdiri atas uji organoleptik, uji pH, uji daya sebar, uji daya lekat, dan uji viskositas.

3.9.8.1 Uji Organoleptik

Pengujian dilakukan melalui observasi langsung secara visual terhadap karakteristik warna, dan konsistensi dari sediaan emulgel.

3.9.8.2 Uji Homogenitas

Pengujian dilakukan dengan mengolesi secara merata 0,2 gram sediaan pada kaca objek kemudian diamati secara visual untuk memastikan sediaan homogen dan ketiadaan partikel kasar.

3.9.8.3 Uji pH

Pengujian dilakukan menggunakan pH stik universal untuk memastikan kesesuaian dengan pH kulit yaitu antara 4,5 hingga 6,5.

3.9.8.4 Daya Sebar

Pengujian dilakukan dengan meletakkan 0,5 gram sediaan di antara dua kaca objek. Kemudian, diberikan beban seberat 976 gram selama 1 menit, lalu diukur diameternya. Rentang daya sebar sediaan emulgel yang baik berkisar antara 5–7 cm.

3.9.8.5 Daya Lekat

Pengujian dilakukan dengan meletakkan 0,5 gram sediaan di antara dua kaca objek. Kemudian, diberikan beban seberat 976 gram selama 1 menit, lalu dihitung waktu yang dibutuhkan kedua kaca saling terlepas. Rentang daya lekat sediaan emulgel yang baik lebih dari 1 detik.

3.9.8.6 Viskositas

Pengujian dilakukan menggunakan viskometer untuk mengetahui konsistensi dan aliran sediaan. Nilai viskositas emulgel berkisar antara 6.000–50.000 cP (Djuwarno *et al*., 2021).

3.9.9 Prosedur Identifiksi Bakteri

3.9.9.1 Sterilisasi Alat

Sterilisasi alat dan media penelitian dapat dilakukan dengan tiga metode yaitu sebagai berikut.

A. Metode sterilisasi basah

Sterilisasi dilakukan memakai autoklaf yang beroperasi menggunakan uap air di bawah tekanan pada suhu 121°C/15 psi selamana 10-15 menit. Dilakukan pada peralatan berbahan plastik berkualitas dan kaca seperti botol kultur, pipet, dan gelas beker.

B. Metode sterilisasi kering.

Menggunakan oven pengering laboratorium untuk sterilisasi dengan rekomendasi temperatur dan waktu pada suhu 160°C selama 45 menit, suhu 170°C selama 18 menit, dan suhu 180°C selama 7,5 menit. Dilakukan pada

peralatan berbahan kaca seperti pippet, cawan petri, botol kultur, tabung reaksi, dan peralatan berbahan logam.

C. Metode sterilisasi menggunakan api

Sterilisasi ini dilakukan dengan cara dibakar dengan api bunsen sebelum pemakaian untuk peralatan berbahan logam, seperti kawat ose dan pinset (S. Wulandari *et al*., 2022).

3.9.9.2 Identifikasi Bakteri

Bakteri yang akan diuji dilakukan identifikasi bakteri dengan uji pewarnaan gram, uji katalase, dan uji koagulase, serta uji *Mannitol salt agar* (MSA) untuk menentukan perbedaan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* dilakukan uji *Mannitol Salt Agar* (MSA) sebagai berikut.

A. Pewarnaan Gram

Uji pewarnaan Gram dilakukan untuk mengidentifikasi bakteri *Cutibacterium acnes, Staphylococcus aureus,* dan *Staphylococcus epidermidis*. Uji ini berfungsi membedakan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif berdasarkan kemampuan dinding selnya dalam menyerap zat warna. Pada bakteri Gram-positif kristal violet akan terserap sehingga koloni tampak berwarna ungu. Sebaliknya, bakteri Gram-negatif akan menyerap safranin yang memberikan warna merah. Agar hasil pewarnaan optimal, pengujian dilakukan pada biakan bakteri segar yang berumur 24 - 48 jam.

Prosedur pewarnaan Gram diawali dengan mengoleskan sampel bakteri pada kaca objek dengan ose yang sebelumnya telah disterilkan dengan api bunsen. Setelah itu, tetesi kaca objek dengan zat warna kristal violet dan tunggu selama 1 menit, lalu dibilas menggunakan air yang mengalir. Selanjutnya, tetesi kembali dengan larutan lugol dan tunggu selama 1 menit. Sediaan kemudian dibilas menggunakan air lalu dengan alkohol 96% sampai tidak terlihat ada zat warna terlarut dan kembali bilas dengan air hingga bersih. Pewarnaan dilanjut dengan meneteskan safranin dan tunggu selama 1 menit, lalu bilas menggunakan air bersih. Keringkan menggunakan kertas saring. Setelah kering, dapat dilakukan identifikasi pada preparat bakteri menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 1000 kali untuk proses identifikasi bakteri (Suarjana *et al*., 2017).

B. Uji Katalase

Pengujian katalase dilakukan dengan memanfaatkan reagen hidrogen peroksida (H_2O_2). Prinsip kerja uji ini didasarkan pada kemampuan enzim katalase dalam menguraikan H_2O_2 yang bersifat toksin menjadi air (H_2O) dan oksigen (O_2) yang tidak berbahaya. Prosedur pengujian diawali dengan pengambilan koloni bakteri menggunakan ose steril, kemudian diletakkan di atas permukaan kaca objek steril dan ditetesi reagen H_2O_2. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya aglutinat seperti buih-buih atau gelembung-gelembung menyerupai pasir dalam waktu sekitar 1-2 detik (Suarjana *et al*., 2017).

C. Uji Koagulase

Uji koagulase dilakukan dengan cara menghomogenkan koloni bakteri dengan plasma sitrat kelinci, domba atau manusia pada kaca objek, kemudian diamati terbentuknya gumpalan menyerupai pasir halus dalam 1-2 jam yang menandakan hasil positif. Reaksi tersebut menunjukkan aktivitas enzim koagulase yang mengubah fibrinogen pada plasma sitrat menjadi fibrin (Karimela *et al*., 2019).

D. Uji Mannitol Salt Agar (MSA)

MSA berfungsi sebagai media selektif diferensial yang digunakan untuk menguji kemampuan pada *Staphylococcus sp*. dalam memfermentasi mannitol. Koloni bakteri diinokulasi pada media MSA menggunakan teknik *streak T* diikuti inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Hasil positif ditunjukkan oleh perubahan warna media dan koloni merah menjadi kuning karena adanya asam organik yang dihasilkan (Manu *et al*., 2019).

3.9.10 Pembuatan Suspensi Bakteri

Pembuatan suspensi bakteri dilakukan dengan menggunakan standar kekeruhan McFarland No. 1, yang setara dengan konsentrasi bakteri sekitar 3 × 10^8 sel/ml. Standar McFarland No. 1 disiapkan melalui pencampuran 0,1 ml $BaCl_2$ 1% dengan 9,9 ml H_2SO_4 1%. Suspensi bakteri diperoleh dengan mengambil 4–5 koloni *Staphylococcus aureus* dari media padat (Manitol Salt Agar atau Mueller Hinton Agar), kemudian dimasukkan ke dalam 4–5 ml Mueller Hinton Broth. Suspensi tersebut diinkubasi pada suhu 37°C selama 2–5 jam hingga diperoleh tingkat kekeruhan yang sesuai (Rosmania & Yanti, 2020) No. 1 (Rosmania & Yanti, 2020).

3.9.11 Penentuan Dosis Infeksi

Penentuan dosis infeksi dilakukan untuk memperoleh tingkat pengenceran bakteri terendah yang mampu menginfeksi 100% hewan coba, yang selanjutnya digunakan untuk infeksi buatan pada perlakuan *in vivo*. Suspensi bakteri yang sesuai dengan standar McFarland No. 1 diencerkan secara seri (10^{-1}–10^{-6}) dengan menggunakan enam tabung reaksi, masing-masing berisi 9 ml NaCl fisiologis. Pada tabung pertama ditambahkan 1 ml suspensi bakteri, kemudian dilakukan pengenceran bertingkat hingga tabung keenam. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pengenceran 10^{-1} dan 10^{-2} mampu menginfeksi 100% hewan coba. Berdasarkan temuan tersebut, dosis infeksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pengenceran 10^{-2}, yang mengandung sekitar 3×10^{6} sel/ml atau setara dengan $1{,}5 \times 10^{5}$ sel per tetes pipet Pasteur (Ngassam-Tchamba *et al*., 2020).

3.9.12 Pembuatan Luka Sayat Terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada Kulit Punggung Tikus

Pembuatan model luka terinfeksi dilakukan pada daerah punggung tikus (*Rattus norvegicus*) dengan pertimbangan area ini sulit dijangkau sehingga tidak mudah digaruk atau dijilat oleh hewan. Sebanyak 36 ekor tikus dicukur bulunya pada area punggung ±2–3 cm di sekitar lokasi insisi untuk mempermudah prosedur pembedahan dan perawatan. Selanjutnya, kulit dibersihkan dan didesinfeksi dengan alkohol 70%. Luka insisi dibuat secara aseptik menggunakan skalpel steril dengan panjang 2 cm dan kedalaman 2 mm hingga mencapai lapisan dermis, yang ditandai dengan keluarnya perdarahan ringan. Insisi dibuat sejajar dengan tulang punggung untuk mengurangi risiko pergerakan otot mengganggu penyembuhan luka. Setelah itu, pada setiap luka diteteskan 0,05 ml suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi sesuai

standar inokulum infeksi (10^8 CFU/ml) guna menghasilkan kondisi luka terinfeksi yang seragam, sebagaimana digunakan dalam model penelitian luka infeksi sebelumnya (Sayogo *et al*., 2017).

3.9.13 Perawatan Luka Terinfeksi

Setelah luka sudah menunjukan gejala infeksi, selanjutnya perawatan luka terinfeksi diseusaikan dengan kelompok perlakuan yang telah ditentukan. Perawatan luka terinfeksi pada kelompok kontrol normal (KN) hanya diberikan basis emulgel. Kontrol negatif (K-) hanya diberikan akuades. Kontrol Positif (K+) diberikan gel klindamisin 1%. Tikus pada kelompok perlakuan, kelompok perlakuan 1 (P1) dengan emulgel ekstrak kulit batang bakau dengan konsentrasi 1%, kelompok perlakuan 2 (P2) dengan emulgel ekstrak kulit batang bakau dengan konsentrasi 2,5%, dan kelompok perlakuan 3 (P3) dengan emulgel ekstrak kulit batang bakau dengan konsentrasi 5%. Emulgel ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* diberikan sebanyak 2 kali dalam sehari. Pemberian obat dan ekstrak diberikan secara topikal ke kulit tikus yang mengalami luka infeksi (Mendes, A. I., *et al*., 2022).

Teknik pengobatan yang dilakukan adalah pengobatan secara topikal. Sebelumnya luka dibersihkan dengan menggunakan akuades steril, baru kemudian diberikan bahan obat pada luka tersebut. Pengobatan dilakukan dua kali sehari dengan interval 12 jam, yaitu pada pukul 06.00 dan jam 18.00. Frekuensi pemberian emulgel dilakukan hingga luka sembuh.

3.9.14 Penilaian Luka Terinfeksi

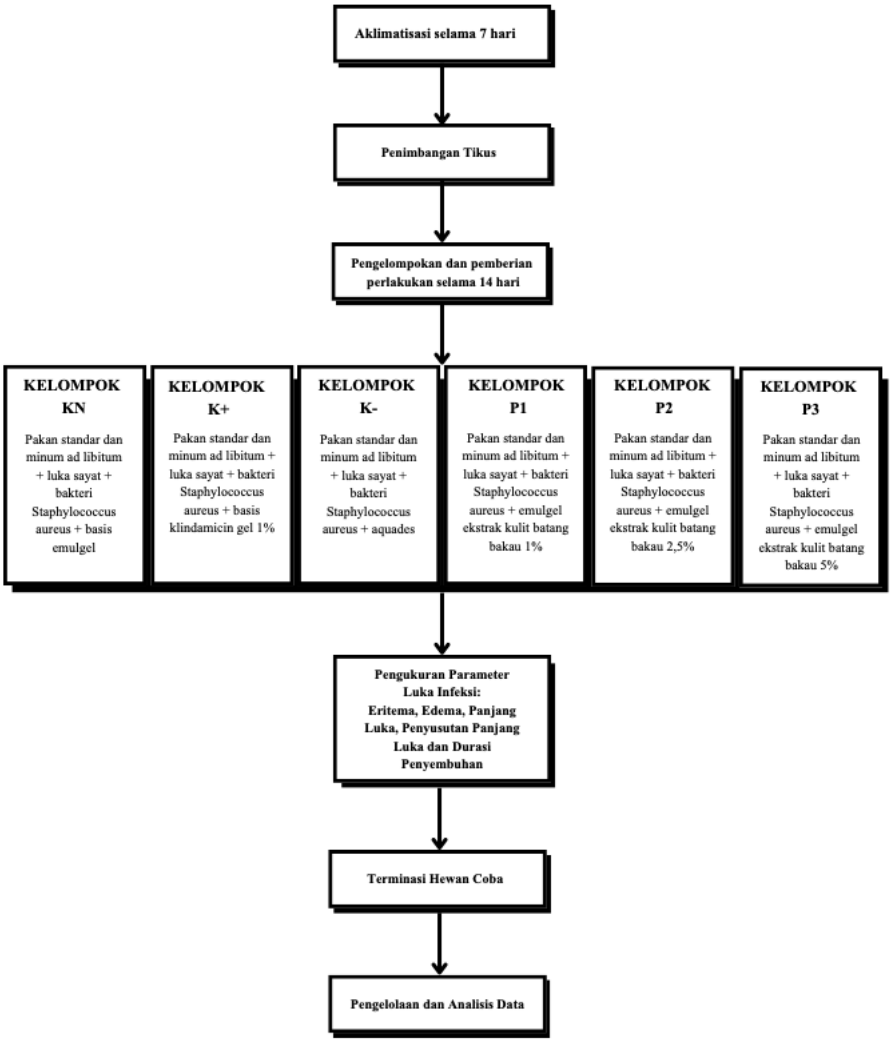
Penilaian penyembuhan luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* dilakukan selama 14 hari. Penilaian luka dilakukan 24 jam setelah inokulasi *Staphylococcus aureus* untuk mengamati terbentuknya

infeksi. Secara umum, gejala klinis luka infeksi dapat dinilai melalui tanda klasik yaitu *rubor* (eritema), *calor* (peningkatan suhu), *tumor* (edema), *dolor* (nyeri), dan *functio laesa*. Dalam penelitian ini digunakan penilaian makroskopis sebagai sistem skoring objektif untuk menilai tingkat infeksi luka sayat yang diinduksi oleh *Staphylococcus aureus* (Mba *et al*., 2025; Towfigh, 2011).

Penilaian luka dilakukan 48 jam setelah inokulasi *Staphylococcus aureus* untuk mengamati terbentuknya infeksi. Secara umum, gejala klinis luka infeksi dapat dinilai melalui tanda klasik yaitu *rubor* (eritema), *calor* (peningkatan suhu), *tumor* (edema), *dolor* (nyeri), dan *functio laesa*. Dalam penelitian ini digunakan peniaian makroskopis untuk menilai tingkat infeksi luka sayat yang diinduksi oleh *Staphylococcus aureus*.

Penilaian makroskopis memberikan penilaian terhadap karakteristik luka dan konsekuensi klinis infeksi, Dalam penelitian ini digunakan penilaian makroskopis dengan parameter utama yaitu: (1) serous exudate (cairan jernih), (2) erythema (kemerahan), (3) purulent exudate (nanah), dan (4) separation of deep tissue (tepi luka memisah). Untuk memastikan infeksi tersebut disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* maka diambil sampel nanah untuk uji identifikasi dan uji biokimia. Kriteria luka sembuh juga yaitu ketika tidak adanya eksudat serosa, eritema, nanah, serta tertutupnya luka (Mba *et al*., 2025; Towfigh, 2011).

3.9.15 Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

Penelitian ini berdasarakan Gambar 3.1, menggunakan 6 kelompok tikus dengan setiap kelompok terdiri atas 5 tikus. Tikus dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari untuk memastikan terhadap kondisi kesehatan dan berat badan tikus agar dapat digunakan sesuai dengan kriteria penelitian. Selain itu, aklimatisasi juga berguna untuk proses adaptasi tikus dengan lingkungan barunya (Agung, 2021).

Kelompok Kontrol Negatif (K-) diberikan aquades dengan pakan standar dan minum selama 14 hari. Kelompok Positif (K+) diberi klindamisin gel dengan pakan standar dan minum, selama 14 hari. Kelompok Normal (KN) diberi basis emulgel, pakan standar, dan minum selama 14 hari . Kelompok (P1) diberi pakan standar, minum, kemudian diberikan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi 1% secara topikal selama 14 hari. Kelompok (P2) diberi pakan standar, minum, kemudian diberikan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi 2,5% secara topikal selama 14 hari. Kelompok (P3) diberi pakan standar, minum, kemudian diberikan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi 5% secara topikal selama 14 hari.

Setelah proses pemberian emulgel ekstrak kulit batang bakau, *klindamisin gel*, dan aquades selama 14 hari, dilakukan pengukuran terhadap parameter luka infeksi yaitu eritema, edema, perubahan panjang luka infeksi serta durasi peyembuhan luka infeksi pada tikus.

3.10 Manajemen Data

Analisis Data berupa analisis statistik untuk mengolah data yang diperoleh menggunakan program komputer. Uji statistika yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

Data hasil penelitian menggunakan analisis bivariat. Pertama dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* karena sampel berjumlah ≤ 50. Jika nilai $p \geq 0,05$ maka data terdistribusi normal. Jika nilai $p < 0,05$ maka data tidak terdistribusi normal (Notoadmodjo, 2010).

Jika data penelitian terdistribusi normal, maka berikutnya dilakukan uji varians data penelitian dengan *levene's test.* Jika nilai p≥0,05 maka varians data penelitian adalah sama. Jika nilai p<0,05 maka varians data penelitian tidak sama. Apabila uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal dan uji varians adalah sama, maka syarat penggunaan uji parametrik *One-Way Anova* dapat dilakukan (Dahlan, 2011).

Jika hasil uji parametrik *One-Way Anova* terdapat perbedaan bermakna dengan menunjukan hasil data signifikan p<0,05 maka dilanjutkan dengan analisis *Post-hoc Tukeys Honestly Significant Difference* (HSD) untuk mengetahui perbedaan hasil antar kelompok perlakuan (Notoadmodjo, 2010).

Jika data tidak terdistribusi normal atau varians data tidak sama, maka dilanjutkan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Jika hasil uji bermakna menunjukkan data signifikan p<0,05 maka dilanjutkan dengan uji *Post-hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan hasil antar kelompok perlakuan (Notoadmodjo, 2010).

3.11 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 /UN26.18/PP.05.02.00/ 2025.

Penelitian ini telah diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, dengan menerapkan prinsip 3R dalam protokol penelitian, yaitu:

1. *Replacement*, adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan yang sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu

maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh mahluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.

2. *Reduction*, adalah pemanfaat hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap dapat mendapatkan hasil yang optimal. Dalam penelitian ini sampel dihitung berdasarkan rumus Federer yaitu (t –1) (n-1) ≥ 15 dengan n adalah banyak jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan.

3. *Refinement*, adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi dengan prinsip dasar membebaskan hewan coba dalam seperti:
   A. Bebas dari rasa lapar dan haus, pada penelitian ini hewan coba diberikan pakan standar dan minum secara *ad libitum*.
   B. Bebas dari ketidaknyamanan, pada penelitian hewan coba ditempatkan di *Animal house* dengan suhu 27-30ºC, kemudian hewan coba terbagi menjadi 5 ekor tiap kandang. *Animal house* berada jauh dari gangguan bising dan aktivitas manusia serta kendang dijaga kebersihannya sehingga mengurangi rasa stres pada hewan coba.

Terbebas dari rasa nyeri dan penyakit dengan menjalankan program kesehatan, pencegahan, dan pemantauan. serta pengobatan terhadap hewan percobaan jika diperlukan. Prosedur pengambilan sampel pada akhir penelitian telah dijelaskan dengan mempertimbangkan tindakan manusiawi dan *anasthesia* serta *euthanasia* dengan metode yang manusiawi dan didampingi orang yang berkompeten seperti dokter untuk meminimalisir atau bahkan tidak menghasilkan penderitaan hewan coba.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai uji efektivitas mulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* pada luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley, maka dapat ditarik beberapa kesimpulan sebagai berikut.

1. Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh signifikan terhadap penurunan eritema pada luka sayat tikus putih jantan yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*, dibandingkan dengan kelompok kontrol
2. Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh signifikan terhadap penurunan edema pada luka infeksi, yang menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi dari senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak.
3. Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh dalam mempercepat pemendekan panjang luka pada tikus putih jantan yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*, dibandingkan dengan kontrol negatif.
4. Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh dalam mempercepat penyusutan panjang luka, yang menunjukkan percepatan proses kontraksi luka dan regenerasi jaringan.
5. Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berpengaruh dalam mempercepat durasi penyembuhan luka terinfeksi, terutama pada konsentrasi 5% yang menunjukkan efektivitas terbaik dibandingkan konsentrasi 1% dan 2,5%.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian mengenai uji efektivitas mulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* pada luka sayat terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley, maka saran yang dapat diberikan peneliti untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut.

1. Analisis kandungan senyawa aktif ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* perlu dilakukan secara kuantitatif menggunakan metode analisis yang lebih spesifik, seperti kromatografi, agar kadar senyawa bioaktif dapat diketahui secara pasti dan hubungannya dengan efektivitas penyembuhan luka dapat dianalisis secara objektif dan terukur.
2. Perlu ditambahkan pemeriksaan histopatologis jaringan, seperti penilaian jumlah fibroblas, deposisi kolagen, angiogenesis, dan proses re-epitelisasi, untuk memperoleh gambaran proses penyembuhan luka secara mikroskopis serta memahami mekanisme penyembuhan luka pada tingkat seluler dan jaringan secara lebih komprehensif.
3. Uji keamanan sediaan, seperti uji iritasi kulit dan uji toksisitas dermal, baik akut maupun subkronik, perlu dilakukan guna memastikan keamanan penggunaan emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* sebelum diaplikasikan.

DAFTAR PUSTAKA

Abdollahzadeh, N., Vatanchian, M., Oroojalian, F., Enderami, S. E., Amani, A., & Salarinia, R. 2025. Fibromodulin-overexpressing fibroblast cells increase wound contraction, improve scar quality and enhance angiogenesis: an in-vivo study. BMC Biotechnology. 25(1):40.

Abebe, A., & Birhanu, A. 2023. Methicillin Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat. Infection and Drug Resistance. Volume 167641–7662.

Akasia, A. I., Nurweda Putra, I. D. N., & Giri Putra, I. N. 2021. Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Mangrove Rhizophora mucronata dan Rhizophora apiculata yang Dikoleksi dari Kawasan Mangrove Desa Tuban, Bali. Journal of Marine Research and Technology. 4(1):16.

Alam, W., Hasson, J., & Reed, M. 2021. Clinical approach to chronic wound management in older adults. Journal of the American Geriatrics Society. 69(8):2327–2334.

Almuhayawi, M. S., Alruhaili, M. H., Gattan, H. S., Alharbi, M. T., Nagshabandi, M., Al Jaouni, S., *et al*. 2023. Staphylococcus aureus Induced Wound Infections Which Antimicrobial Resistance, Methicillin- and Vancomycin-Resistant: Assessment of Emergence and Cross Sectional Study. Infection and Drug Resistance. Volume 165335–5346.

Alsareii, S. A., Manaa Alamri, A., AlAsmari, M. Y., Bawahab, M. A., Mahnashi, M. H., Shaikh, I. A., *et al*. 2022. Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles from Rhizophora apiculata and Studies on Their Wound Healing,

Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Cytotoxic Activity. Molecules. 27(19):6306.

Aprilliani, A., Fhatonah, N., & Ashari, N. A. 2021. Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Dewa (Gynur pseudochina (L.) DC.) Pada Luka Bakar Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Jurnal Farmagazine. 8(2):52.

Arif Santoso, Choirul Huda, Sulastri, Pera Amelia, Rissa Laila Vifta, Melati Aprilliana Ramadhani, *et al*. 2025. Potensi Antioksidan Biji Pepaya terhadap Parameter Oksidatif Jantung pada Tikus Jantan Model Diet Tinggi Lemak. Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product. 8(01):101–109.

Arifin, B., & Ibrahim, S. 2018. Struktur, Bioaktivitas, dan Antioksidan Flavonoid. Jurnal Zarah. 6(1):21–29.

Armengol Álvarez, L., Van de Sijpe, G., Desmet, S., Metsemakers, W.-J., Spriet, I., Allegaert, K., *et al*. 2022. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. Antibiotics. 11(5):701.

Armillei, M. K., Lomakin, I. B., Del Rosso, J. Q., Grada, A., & Bunick, C. G. 2024. Scientific Rationale and Clinical Basis for Clindamycin Use in the Treatment of Dermatologic Disease. Antibiotics. 13(3):270.

Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. 2017. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. New England Journal of Medicine. 376(24):2367–2375.

Astley, R., Miller, F. C., Mursalin, M. H., Coburn, P. S., & Callegan, M. C. 2019. An Eye on Staphylococcus aureus Toxins: Roles in Ocular Damage and Inflammation. Toxins. 11(6):356.

Atok Masofyan Hadi, Mimien Henie Irawati, & Suhadi. 2016. Karakteristik Morfo-Anatomi Struktur Vegetatif Species Rhizopra Apiculata (Rhizoporaceae). Jurnal Pendidikan. 1(9):1688–1692.

Bagood, M. D., Marjanovic, J., Jiang, N., Chan, H., Dokoshi, T., Cavagnero, K. J., *et al*. 2025. Staphylococcus aureus accessory gene regulator quorum-sensing system inhibits keratinocyte lipid enzymes and delays wound repair. Journal of Clinical Investigation. 135(20):.

Balasubramanian, G. V., Chockalingam, N., & Naemi, R. 2021. The Role of Cutaneous Microcirculatory Responses in Tissue Injury, Inflammation and Repair at the Foot in Diabetes. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 9.

Bandyopadhyay, D. 2021. Topical Antibacterials in Dermatology. Indian Journal of Dermatology. 66(2):117–125.

Barbarossa, A., Rosato, A., Tardugno, R., Carrieri, A., Corbo, F., Limongelli, F., *et al*. 2025. Antibiofilm Effects of Plant Extracts Against Staphylococcus aureus. Microorganisms. 13(2):454.

Barrientos, S., Brem, H., Stojadinovic, O., & Tomic-Canic, M. 2014. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. Wound Repair and Regeneration. 22(5):569–578.

Bartold, M., & Ivanovski, S. 2025. Biological processes and factors involved in soft and hard tissue healing. Periodontology 2000. 97(1):16–42.

Bellingeri, A., Falciani, F., Traspedini, P., Moscatelli, A., Russo, A., Tino, G., *et al*. 2016. Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflammation in chronic wounds: a single-blind RCT. Journal of Wound Care. 25(3):160–168.

Bocheva, G., Slominski, R. M., & Slominski, A. T. 2021. The Impact of Vitamin D on Skin Aging. International Journal of Molecular Sciences. 22(16):9097.

Boraldi, F., Lofaro, F. D., Bonacorsi, S., Mazzilli, A., Garcia-Fernandez, M., & Quaglino, D. 2024. The Role of Fibroblasts in Skin Homeostasis and Repair. Biomedicines. 12(7):1586.

Borges, A., Calvo, M. L. M., Vaz, J. A., & Calhelha, R. C. 2024a. Enhancing Wound Healing: A Comprehensive Review of Sericin and Chelidonium majus L. as Potential Dressings. Materials. 17(17):4199.

Borges, A., Calvo, M. L. M., Vaz, J. A., & Calhelha, R. C. 2024b. Enhancing Wound Healing: A Comprehensive Review of Sericin and Chelidonium majus L. as Potential Dressings. Materials. 17(17):4199.

Börgeson, E., Boucher, J., & Hagberg, C. E. 2022. Of mice and men: Pinpointing species differences in adipose tissue biology. Frontiers in cell and developmental biology. 101003118.

Breslin, J. W. 2023. Edema and lymphatic clearance: molecular mechanisms and ongoing challenges. Clinical Science. 137(18):1451–1476.

Brito, S., Baek, M., & Bin, B.-H. 2024. Skin Structure, Physiology, and Pathology in Topical and Transdermal Drug Delivery. Pharmaceutics. 16(11):1403.

Bull, R. H., Staines, K. L., Collarte, A. J., Bain, D. S., Ivins, N. M., & Harding, K. G. 2022. Measuring progress to healing: A challenge and an opportunity. International Wound Journal. 19(4):734–740.

Caesario, B., Mustofa, S., & Oktaria, D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (Rhizophora apiculata) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok.

Calabrese, E. J., Dhawan, G., Kapoor, R., Agathokleous, E., & Calabrese, V. 2022. Hormesis: Wound healing and keratinocytes. Pharmacological Research. 183106393.

Carney, B. C., Oliver, M. A., Erdi, M., Kirkpatrick, L. D., Tranchina, S. P., Rozyyev, S., *et al*. 2022. Evaluation of healing outcomes combining a novel polymer formulation with autologous skin cell suspension to treat deep partial and full thickness wounds in a porcine model: a pilot study. Burns. 48(8):1950–1965.

Cavallo, I., Sivori, F., Mastrofrancesco, A., Abril, E., Pontone, M., Di Domenico, E. G., *et al*. 2024. Bacterial Biofilm in Chronic Wounds and Possible Therapeutic Approaches. Biology. 13(2):109.

Chandra, D., & Rahmah, R. 2022. Uji Fisikokimia Sediaan Emulsi, Gel, Emulgel Ekstrak Etanol Goji Berry (Lycium barbarum L). MEDFARM: Jurnal Farmasi dan Kesehatan. 11(2):219–228.

Chen, H., Song, Y., Peng, Y., Wang, M., Dessie, W., Duns, G. J., *et al*. 2023. Hydrogel Complex Containing the Antimicrobial Peptide HX-12C Accelerates Healing of Infected Wounds. Macromolecular Bioscience. 23(4):.

Chen, H., Zhang, J., He, Y., Lv, Z., Liang, Z., Chen, J., *et al*. 2022. Exploring the Role of Staphylococcus aureus in Inflammatory Diseases. Toxins. 14(7):464.

Cho, E., House, H., Marten, A., Feffer, M., Agel, J., Scolaro, J., *et al*. 2025. Does the CDC Surgical Wound Classification adequately predict postoperative infection in lower extremity fracture surgery? OTA International. 8(1):.

Choudhary, V., Choudhary, M., & Bollag, W. B. 2024. Exploring Skin Wound Healing Models and the Impact of Natural Lipids on the Healing Process. International Journal of Molecular Sciences. 25(7):3790.

Cialdai, F., Risaliti, C., & Monici, M. 2022. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 10.

Collins, A. R., O'Connor, G. M., Ryan, D. A., Parmeter, M., Dinneen, S., & Gethin, G. 2025. Wound Bed Temperature has Potential to Indicate Infection Status: A Cross-Sectional Study. Wound Repair and Regeneration. 33(4):.

Comino-Sanz, I. M., López-Franco, M. D., Castro, B., & Pancorbo-Hidalgo, P. L. 2021. The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. Journal of Clinical Medicine. 10(16):3558.

Coutant, K., Magne, B., Ferland, K., Fuentes-Rodriguez, A., Chancy, O., Mitchell, A., *et al*. 2024. Melanocytes in regenerative medicine applications and disease modeling. Journal of Translational Medicine. 22(1):336.

Da Silva, J., Calheiros, D., Gonçalves, T., Silva, E. A., Carvalho, E., & Leal, E. C. 2025. Alginate-based hydrogels loaded with human β-defensin-2 promote healing of MRSA-infected wounds in a diabetic model: a preclinical proof-of-concept study. Clinical and Experimental Medicine. 25(1):250.

Darwati, D., Nurlelasari, N., & Mayanti, T. 2019. Senyawa Steroid Dari Akar Tumbuhan Asam Kandis (Garcinia Cowa) Sebagai Obat Penurun Demam. Jurnal Penelitian Hasil Hutan. 37(1):51–57.

de Sousa, N. T. A., Gomes, R. C., Santos, M. F., Brandino, H. E., Martinez, R., & de Jesus Guirro, R. R. 2016. Red and infrared laser therapy inhibits in vitro growth of major bacterial species that commonly colonize skin ulcers. Lasers in Medical Science. 31(3):549–556.

DeBaun, M. R., Lai, C., Sanchez, M., Chen, M. J., Goodnough, L. H., Chang, A., *et al*. 2021. Antibiotic resistance: still a cause of concern? OTA International: The Open Access Journal of Orthopaedic Trauma. 4(3S):e104.

Dewi Nofita, & Rahmat Dewangga. 2022. Optimasi Perbandingan Pelarut Etanol Air Terhadap Kadar Tanin pada Daun Matoa (Pometia pinnata J.R & G. Forst) Secara Spektrofotometri. Chimica et Natura Acta. .

Djuwarno, E. N., Hiola, F., & 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):10–19.

Ellis, S., Lin, E. J., & Tartar, D. 2018. Immunology of Wound Healing. Current Dermatology Reports. 7(4):350–358.

Fadilah, N. I. M., Phang, S. J., Kamaruzaman, N., Salleh, A., Zawani, M., Sanyal, A., *et al*. 2023. Antioxidant Biomaterials in Cutaneous Wound Healing and Tissue Regeneration: A Critical Review. Antioxidants. 12(4):787.

Falcone, M., De Angelis, B., Pea, F., Scalise, A., Stefani, S., Tasinato, R., *et al*. 2021. Challenges in the management of chronic wound infections. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 26140–147.

Férnandez-Guarino, M., Naharro-Rodriguez, J., & Bacci, S. 2024. Disturbances in the Skin Homeostasis: Wound Healing, an Undefined Process. Cosmetics. 11(3):90.

Firmansyah, Y., Sidharta, V. M., Wijaya, L., & Tan, S. T. 2024. Unraveling the Significance of Growth Factors (TGF-β, PDGF, KGF, FGF, Pro Collagen, VEGF) in the Dynamic of Wound Healing. Asian Journal of Medicine and Health. 22(3):49–61.

Firoozbahr, M., Kingshott, P., Palombo, E. A., & Zaferanloo, B. 2023. Recent Advances in Using Natural Antibacterial Additives in Bioactive Wound Dressings. Pharmaceutics. 15(2):644.

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.

Focken, J., Scheurer, J., Jäger, A., Schürch, C. M., Kämereit, S., Riel, S., *et al*. 2023. Neutrophil extracellular traps enhance S. aureus skin colonization by oxidative stress induction and downregulation of epidermal barrier genes. Cell Reports. 42(10):113148.

Froelich, A., Jakubowska, E., Wojtyłko, M., Jadach, B., Gackowski, M., Gadziński, P., *et al*. 2023. Alginate-Based Materials Loaded with Nanoparticles in Wound Healing. Pharmaceutics. 15(4):1142.

Gangwar, A., Kumar, P., Singh, R., & Kush, P. 2021. Recent Advances in Mupirocin Delivery Strategies for the Treatment of Bacterial Skin and Soft Tissue Infection. Future Pharmacology. 1(1):80–103.

Gao, M., Guo, H., Dong, X., Wang, Z., Yang, Z., Shang, Q., *et al*. 2024. Regulation of inflammation during wound healing: the function of mesenchymal stem cells and strategies for therapeutic enhancement. Frontiers in Pharmacology. 15.

Ghanbari, M., Salkovskiy, Y., & Carlson, M. A. 2024. The rat as an animal model in chronic wound research: An update. Life Sciences. 351122783.

Goh, M., Du, M., Peng, W. R., Saw, P. E., & Chen, Z. 2024. Advancing burn wound treatment: exploring hydrogel as a transdermal drug delivery system. Drug Delivery. 31(1):.

Golderman, V., Berkowitz, S., Guly Gofrit, S., Gera, O., Aharoni, S. A., Zohar, D. N., *et al*. 2022. Thrombin Activity in Rodent and Human Skin: Modified by Inflammation and Correlates with Innervation. Biomedicines. 10(6):1461.

Goswami, A. G., Basu, S., Banerjee, T., & Shukla, V. K. 2023. Biofilm and wound healing: from bench to bedside. European Journal of Medical Research. 28(1):157.

Green, M., Kashetsky, N., Feschuk, A., & Maibach, H. I. 2022. Transepidermal Water Loss (TEWL): Environment and Pollution—A Systematic Review. Skin Health and Disease. 2(2):.

Guimarães, A. C., Meireles, L. M., Lemos, M. F., Guimarães, M. C. C., Endringer, D. C., Fronza, M., *et al*. 2019. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. Molecules. 24(13):2471.

Hanin, N. N. F., & Pratiwi, R. 2017. Kandungan Fenolik, Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Paku Laut (Acrostichum aureum L.) Fertil dan Steril di Kawasan Mangrove Kulon Progo, Yogyakarta. Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology. 2(2):51.

He, Y., Chang, Q., & Lu, F. 2023. Oxygen-releasing biomaterials for chronic wounds breathing: From theoretical mechanism to application prospect. Materials Today Bio. 20100687.

Hess, C. T. 2019. Comprehensive Patient and Wound Assessments. Advances in Skin & Wound Care. 32(6):287–288.

Hess, C. T. 2020. Classification of Pressure Injuries. Advances in Skin & Wound Care. 33(10):558–559.

Heydarian, N., Ferrell, M., Nair, A. S., Roedl, C., Peng, Z., Nguyen, T. D., *et al*. 2024. Neutralizing Staphylococcus aureus PAMPs that Trigger Cytokine Release from THP-1 Monocytes. ACS Omega. 9(9):10967–10978.

Hidayah, W. W., Kusrini, D., & Fachriyah, E. 2016. Isolasi, Identifikasi Senyawa Steroid dari Daun Getih-Getihan (Rivina humilis L.) dan Uji Aktivitas sebagai Antibakteri. Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi. 19(1):32.

Hinz, B., & Lagares, D. 2020. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. Nature Reviews Rheumatology. 16(1):11–31.

Huang, J., Fan, C., Ma, Y., & Huang, G. 2024. Exploring Thermal Dynamics in Wound Healing: The Impact of Temperature and Microenvironment. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Volume 171251–1258.

Hunt, M., Torres, M., Bachar-Wikstrom, E., & Wikstrom, J. D. 2024. Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. Communications Biology. 7(1):1534.

Hurlow, J., & Bowler, P. G. 2022. Acute and chronic wound infections: microbiological, immunological, clinical and therapeutic distinctions. Journal of Wound Care. 31(5):436–445.

Ikhtiyarini, T. A., & Sari, A. K. 2022. Efektivitas Penggunaan Basis Gel pada Sediaan Emulgel. Camellia (Clinical, Pharmaceutical, Analytical, and Pharmacy Community Journal) . 1(1):.

Istiqomah, N., & Akuba, J. 2021. FORMULASI EMULGEL DARI EKSTRAK DAUN KELOR (Moringa oleifera LAM) SERTA EVALUASI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DENGAN METODE DPPH. Journal Syifa Sciences and Clinical Research. 3(1):9–18.

Jiang, D., Guo, R., Machens, H.-G., & Rinkevich, Y. 2023. Diversity of Fibroblasts and Their Roles in Wound Healing. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 15(3):a041222.

Jiao, Q., Yue, L., Zhi, L., Qi, Y., Yang, J., Zhou, C., *et al*. 2022. Studies on stratum corneum metabolism: function, molecular mechanism and influencing factors. Journal of Cosmetic Dermatology. 21(8):3256–3264.

Jin, H., Huang, K., Zhou, R., Chen, P., Zhang, M., & Jin, Y. 2026. Recent progress of collagen-based hydrogels for wound healing: a review. Collagen and Leather. 8(1):1.

Kaiser, P., Wächter, J., & Windbergs, M. 2021. Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems. Drug Delivery and Translational Research. 11(4):1545–1567.

Kalpesh Ashara, Moinuddin Soniwala, & Ketan Shah. 2016. Emulgel: A novel drug delivery system . Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 26(3):244–249.

Kaya, F. O., & Şimşek, S. 2025. Clinical and systemic factors associated with pressure ulcer development: a retrospective evaluation of 339 patients in a palliative care unit. Frontiers in Medicine. 12.

Kenny, G. P., Sigal, R. J., & McGinn, R. 2016. Body temperature regulation in diabetes. Temperature. 3(1):119–145.

Kientzy, M., Bursztejn, A.-C., Allaudeen, A. P., Chenuel, B., Hamroun, A., & Allado, E. 2024. Accuracy of digital measurement for quantitative and qualitative indicators of wound healing and repair: a systematic review protocol. BMJ Open. 14(5):e085969.

Kottner, J., Cuddigan, J., Carville, K., Balzer, K., Berlowitz, D., Law, S., *et al*. 2019. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. Journal of Tissue Viability. 28(2):51–58.

Kramer, A., Dissemond, J., Kim, S., Willy, C., Mayer, D., Papke, R., *et al*. 2018. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. Skin Pharmacology and Physiology. 31(1):28–58.

Kustiawan, P. M., Hanifa, D. N. C., Batistuta, M. A., & Zulfa, A. F. 2023. Evaluasi Stabilitas Formulasi Krim Ekstrak Propolis Geniotrigona thoracica. Journal Syifa Sciences and Clinical Research. 4(3):.

Lang, J. C., Shahata, M., & Melican, K. 2024. Towards sustainable antimicrobial therapies for Staphylococcus aureus skin infections. Sustainable Microbiology. 1(1):.

Ligina, A. S., & Sudarmin, S. 2022. Isolation and Identification of Secondary Metabolic Compounds from Mangrove (Rhizophora mucronata) and their Bioactivity Against Escherichia coli and Staphylococcus aureus Bacteria. Indonesian Journal of Chemical Science. 11(1):62–68.

Liu, A., Garrett, S., Hong, W., & Zhang, J. 2024. Staphylococcus aureus Infections and Human Intestinal Microbiota. Pathogens. 13(4):276.

Liu, Z., Liu, G., Lin, Z., Chen, Y., Chen, P., Hu, Y., *et al*. 2024. Effects of Staphylococcus aureus on stem cells and potential targeted treatment of inflammatory disorders. Stem Cell Research & Therapy. 15(1):187.

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):.

Madden, L., Low, S. H., Phillips, A. R. J., Kline, K. A., & Becker, D. L. 2021. The effects of *Staphylococcus aureus* biofilm conditioned media on 3T3 fibroblasts. FEMS Microbes. 2.

Made Ayu Wardina, Syazili Mustofa, & Andi Nafisah Tendri Adjeng Malarangeng. 2023. Review Article: Potential of Rhizophora apiculata As Phytopharmaca. Medical Profession Journal of Lampung. 13(2):137–146.

Maheshwari, R., Gupta, A., Ganeshpurkar, A., Chourasiya, Y., Tekade, M., & Tekade, R. K. 2018. Guiding Principles for Human and Animal Research During Pharmaceutical Product Development. Dalam *Dosage Form Design Parameters* (hlm. 621–664). Elsevier.

Maisat, W., Bermudez, M., & Yuki, K. 2022. Use of clindamycin as an alternative antibiotic prophylaxis. Perioperative Care and Operating Room Management. 28100278.

Malone, M., & Schultz, G. 2022. Challenges in the diagnosis and management of wound infection. British Journal of Dermatology. 187(2):159–166.

Mansoor, T., Angmo, D., & Nehvi, N. 2024. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Wound Pathogens in a Tertiary Care Hospital in Kashmir: A Cross-sectional Study. Infection & Chemotherapy. 56(4):502.

Mariano, H., & Dagoc, F. L. S. 2019. Mangrove diversity, taxonomic classification, and morphological characteristics of natural and reforested mangrove forests in selected municipalities of Zamboanga Del Sur, Mindanao Island, Philippines. Journal of Biodiversity and Environmental Sciences. 15(4):86–89.

Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A. M., Caetano, G. F., Guimaraes, F. R., Leite, M. N., Leite, S. N., *et al*. 2020. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. International Journal of Experimental Pathology. 101(1–2):21–37.

Mathew-Steiner, S. S., Roy, S., & Sen, C. K. 2021. Collagen in Wound Healing. Bioengineering. 8(5):63.

Matsui, T. 2023. Epidermal Barrier Development via Corneoptosis: A Unique Form of Cell Death in Stratum Granulosum Cells. Journal of Developmental Biology. 11(4):43.

Mba, U. C., Mba, S. G., & Yiltok, S. J. 2025. Proposal for Modification and Clinical Adaptation of the ASEPSIS Wound Scoring System. International Journal of Medicine and Health Development. 30(1):67–74.

McGrath, J. A., & Uitto, J. 2024. Structure and Function of the Skin. Dalam *Rook's Textbook of Dermatology* (hlm. 1–50). Wiley.

McKenna, M., Allman, M., & Hargest, R. 2024. Surgical anatomy of the skin. Surgery (Oxford). 42(11):781–787.

McKnight, G., Shah, J., & Hargest, R. 2022a. Physiology of the skin. Surgery (Oxford). 40(1):8–12.

McKnight, G., Shah, J., & Hargest, R. 2022b. Physiology of the skin. Surgery (Oxford). 40(1):8–12.

Md Idris, M. H., Mohd Amin, S. N., Mohd Amin, S. N., Nyokat, N., Khong, H. Y., Selvaraj, M., *et al*. 2022. Flavonoids as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX): molecular docking and in vitro studies. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. 11(1):117.

Melo, L. F. M. de, Aquino-Martins, V. G. de Q., Silva, A. P. da, Oliveira Rocha, H. A., & Scortecci, K. C. 2023. Biological and pharmacological aspects of tannins and potential biotechnological applications. Food Chemistry. 414135645.

Milutinov, J., Krstonošić, V., Ćirin, D., & Pavlović, N. 2023. Emulgels: Promising Carrier Systems for Food Ingredients and Drugs. Polymers. 15(10):2302.

Mitra, S., Naskar, N., & Chaudhuri, P. 2021. A review on potential bioactive phytochemicals for novel therapeutic applications with special emphasis on mangrove species. Phytomedicine Plus. 1(4):100107.

Mohapatra, D., Yang, E., & Corson, T. W. 2025. Emulsion and Emulgel-Based Ophthalmic Drug Delivery Systems. Pharmaceutics. 17(12):1504.

Morguette, A. E. B., Bartolomeu-Gonçalves, G., Andriani, G. M., Bertoncini, G. E. S., de Castro, I. M., de Almeida Spoladori, L. F., *et al*. 2023. The Antibacterial and Wound Healing Properties of Natural Products: A Review on Plant Species with Therapeutic Potential against Staphylococcus aureus Wound Infections. Plants. 12(11):2147.

Mukhopadhyay, N., Shukla, A., Makhal, P. N., & Kaki, V. R. 2023. Natural product-driven dual COX-LOX inhibitors: Overview of recent studies on the development of novel anti-inflammatory agents. Heliyon. 9(3):e14569.

Mulia, D. S., Rahayu, S. D., Suyadi, A., Mujahid, I., & Isnansetyo, A. 2023. Antibacterial activity of mangrove plant extract of Rhizophora apiculata in inhibiting the growth of various strains of Aeromonas hydrophila. Biodiversitas Journal of Biological Diversity. 24(9):.

MULIA, D. S., RAHAYU, S. D., SUYADI, A., MUJAHID, I., & ISNANSETYO, A. 2023. Antibacterial activity of mangrove plant extract of Rhizophora apiculata in inhibiting the growth of various strains of Aeromonas hydrophila. Biodiversitas Journal of Biological Diversity. 24(9):.

Murphy, P. B., Bistas, K. G., Patel, Preeti., & Le, J. K. 2025. Clindamycin. StatPearls Publishing LLC. .

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., & 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 (hlm. 183–189).

Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., & Rahmanisa, S. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (Rhizophora apiculata) Etanol 95 % terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (Rattus novergicus) 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. Dalam *JK Unila* | (Vol. 4).

Mustofa, S., Bahagia, W., Kurniawaty, E., Rahmanisa, S., & Audah, K. A. 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. 7–13.

Mustofa, S., Ciptaningrum, I., & Zuya, C. S. 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., & Dewi, S. N. 2023. Rhizophora apiculata Bark Ethanolic Extracts Prevent Kidney Damage Caused by Cigarette Smoke in Male Rats. Sriwijaya Journal of Medicine. 6(1):17–23.

Mustofa, S., Eka Yunianto, A., 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):.

Mustofa, S., & Fahmi, Z. Y. 2021. Efek Protektive Kardiovaskular Ekstrak Rhizophora Apiculata Berbagai Pelarut pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. Jurnal Kedokteran Universitas Lampung. 5(1):7–15.

Mustofa, S., Hutami, I. P., & Sarwindah, D. 2024. Acute toxicity test of Rhizophora apiculata bark extract on rat liver and kidney histology using fixed dose method. Acta Biochimica Indonesiana. 6(2):144.

Mustofa, S., & Namdes, F. C. 2024. Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit. Medula. 14(1):106–112.

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., Tendri Adjeng, A. N., 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. 396–400.

Nabila, D. M., Rudiyanto, W., & Busman, H. 2022. Efek Potensial Ekstrak Kulit Batang Bakau (Rhizophora apiculata) . Jurnal Agromedicine Unila: Jurnal Kesehatan dan Agromedicine. 9(1):.

Nagle SM, Stevens KA, & Wilbraham SC. 2023. *Wound Assessment*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482198/

Ngassam-Tchamba, C., Duprez, J. N., Fergestad, M., De Visscher, A., L'Abee-Lund, T., De Vliegher, S., *et al*. 2020. In vitro and in vivo assessment of phage therapy against Staphylococcus aureus causing bovine mastitis. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 22762–770.

Ningsih, Chatri, & Advinda. 2023. Senyawa Aktif Flavonoid yang Terdapat Pada Tumbuhan. Jurnal Serambi Biologi. 8(2):257–263.

Noer, S., Pratiwi, R. D., & Gresinta, E. 2018. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid) sebagai Kuersetin Pada Ekstrak Daun Inggu (Ruta angustifolia L.). Jurnal Eksakta. 18(1):19–29.

Nugroho, S. W., Fauziyah, K. R., Sajuthi, D., & Darusman, H. S. 2018. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar dan Sprague-Dawley. Acta VETERINARIA Indonesiana. 6(2):32–37.

Olutoye, O. O., Eriksson, E., Menchaca, A. D., Kirsner, R. S., Tanaka, R., Schultz, G., *et al*. 2024. Management of Acute Wounds—Expert Panel Consensus Statement. Advances in Wound Care. 13(11):553–583.

Oronsky, B., Caroen, S., & Reid, T. 2022. What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). International Journal of Molecular Sciences. 23(23):14905.

Palanisamy, C. P., Poompradub, S., Sansanaphongpricha, K., Jayaraman, S., Subramani, K., & Sonsudin, F. 2024. Increased expression levels of PDGF and VEGF magnify the wound healing potential facilitated by biogenic synthesis of silver nanoparticles. Nano-Structures & Nano-Objects. 39101236.

Papadopoulou, V., Sidders, A. E., Lu, K.-Y., Velez, A. Z., Durham, P. G., Bui, D. T., *et al*. 2023. Overcoming biological barriers to improve treatment of a Staphylococcus aureus wound infection. Cell Chemical Biology. 30(5):513-526.e5.

Park, K. S. 2023. Sensory Receptors. Dalam *Humans and Electricity* (hlm. 123–145). Cham: Springer International Publishing.

Pastar, I., Balukoff, N. C., Marjanovic, J., Chen, V. Y., Stone, R. C., & Tomic-Canic, M. 2023. Molecular Pathophysiology of Chronic Wounds: Current State and Future Directions. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 15(4):a041243.

Pawarti, N., Iqbal, M., Ramdini, D. A., & Yuliyanda, C. 2023. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Persen Rendemen dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman yang Berpotensi sebagai Antioksidan. Medula. 13(4):590–593.

Percival, S. L., Mayer, D., Malone, M., Swanson, T., Gibson, D., & Schultz, G. 2017. Surfactants and their role in wound cleansing and biofilm management. Journal of Wound Care. 26(11):680–690.

Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. Qanun Medika. 3(1):31–41.

Prohic, A. 2024. Skin Structure and Functions of the Skin. Dalam *Dermatovenerology Textbook* (hlm. 3–15). Cham: Springer Nature Switzerland.

Qin, J., Li, Z., Feng, Y., Guo, Y., Zhao, Z., Sun, S., *et al*. 2024. Reactive Oxygen Species-Scavenging Mesoporous Poly(tannic acid) Nanospheres Alleviate Acute Kidney Injury by Inhibiting Ferroptosis. ACS Biomaterials Science & Engineering. 10(9):5856–5868.

Rahmawatiani, A., Mayasari, D., & Narsa, A. C. 2020. Kajian Literatur: Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Suruhan (Peperomia pellucida L.). Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences. 12117–124.

Rippon, M. G., Rogers, A. A., & Ousey, K. 2021. Antimicrobial stewardship strategies in wound care: evidence to support the use of dialkylcarbamoyl chloride (DACC)-coated wound dressings. Journal of Wound Care. 30(4):284–296.

Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. 2019. Wound Healing: A Cellular Perspective. Physiological Reviews. 99(1):665–706.

Rohama, R., Melviani, M., & Rahmadani, R. 2023. Aktivitas Antibakteri dan Penetapan Kadar Flavonoid Fraksi Daun Kalangkala (Litsea angulata) Serta Profil Kromatografi Lapis Tipis. Jurnal Surya Medika. 9(1):267–276.

Rosmania, & Yanti, F. 2020. Perhitungan jumlah bakteri di Laboratorium Mikrobiologi menggunakan pengembangan metode Spektrofotometri. Jurnal Penelitian Sains . 22(2):76–86.

Rowley, N. L., Ramos-Rivera, E., Raiciulescu, S., Lee, S. H., & Christy, A. C. 2021. Comparison of Two Hair Removal Methods in Sprague–Dawley Rats (Rattus norvegicus). Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. 60(2):213–220.

Sari, T. A., Adi, A. C., & Rachmawati, H. 2024. Development of nanoemulgel containing nanobentonite-purified catfish oil for candidate of a wound healing dosage form. Journal of Applied Pharmaceutical Science. .

Satriawan, B., & Wijaya, A. 2023. Pengaruh Perbedaan Jenis Pelarut Terhadap Nilai Rendemen Ekstrak Daun Pepaya. Jurnal Ilmiah Jophus : Journal of Pharmacy UMUS. 5(01):10–17.

Sayogo, W., Dwi, A., Widodo, W., & Dachlan, Y. P. 2017. Potensi +Dalethyne Terhadap Epitelisasi Luka Pada Kulit Tikus yang Diinfeksi Bakteri MRSA. Dalam *Jurnal Biosains Pascasarjana* (Vol. 19, Nomor 1).

Schilrreff, P., & Alexiev, U. 2022. Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. International Journal of Molecular Sciences. 23(9):4928.

Schultz, G., Bjarnsholt, T., James, G. A., Leaper, D. J., McBain, A. J., Malone, M., *et al*. 2017. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. Wound Repair and Regeneration. 25(5):744–757.

Sen, C. K. 2021. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. Advances in Wound Care. 10(5):281–292.

Sharma, A., Khanna, S., Kaur, G., & Singh, I. 2021a. Medicinal plants and their components for wound healing applications. Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 7(1):53.

Sharma, A., Khanna, S., Kaur, G., & Singh, I. 2021b. Medicinal plants and their components for wound healing applications. Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 7(1):53.

Shi, Z., Yao, C., Shui, Y., Li, S., & Yan, H. 2023. Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound repair and regeneration. Frontiers in Physiology. 14.

Silva, L. N., Zimmer, K. R., Macedo, A. J., & Trentin, D. S. 2016. Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. Chemical Reviews. 116(16):9162–9236.

Slominski, R. M., Raman, C., Jetten, A. M., & Slominski, A. T. 2025. Neuro–immuno–endocrinology of the skin: how environment regulates body homeostasis. Nature Reviews Endocrinology. 21(8):513–513.

Sunani, S., & Hendriani, R. 2023. Review Jurnal : Klasifikasi dan Aktivitas Farmakologi dari Senyawa Aktif Tanin. Indonesian Journal of Biological Pharmacy. 3(2):130.

Sussman, G. 2023. An update on wound management. Australian Prescriber. 46(2):29–35.

Swanson, T., Ousey, K., Haesler, E., Bjarnsholt, T., Carville, K., Idensohn, P., *et al*. 2022. IWII Wound Infection in Clinical Practice consensus document: 2022 update. Journal of Wound Care. 31(Sup12):S10–S21.

Talat, M., Zaman, M., Khan, R., Jamshaid, M., Akhtar, M., & Mirza, A. Z. 2021. Emulgel: an effective drug delivery system. Drug Development and Industrial Pharmacy. 47(8):1193–1199.

Todo, H., Oshizaka, T., Komatsu, S., & Sugibayashi, K. 2025. Effect of the barrier function of stratum corneum and viable epidermis and dermis on the skin concentration of topically applied chemicals. The Journal of Toxicological Sciences. 50(4):187–198.

Touaitia, R., Mairi, A., Ibrahim, N. A., Basher, N. S., Idres, T., & Touati, A. 2025. Staphylococcus aureus: A Review of the Pathogenesis and Virulence Mechanisms. Antibiotics. 14(5):470.

Towfigh, S. 2011. Significant Reduction of Wound Infections With Daily Probing of Contaminated Wounds. Archives of Surgery. 146(4):448.

Uberoi, A., McCready-Vangi, A., & Grice, E. A. 2024. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. Nature Reviews Microbiology. 22(8):507–521.

Vanpariya, F., Shiroya, M., & Malaviya, M. 2021. Emulgel: A Review. International Journal of Science and Research (IJSR). 10(3):847–852.

Venkateswaran, R., Bhagvat, S., Dutt, A., Padekar, H. D., Mirkhushal, N., & Chetan, A. A. 2023. Primary Closure Versus Delayed Primary Closure of Class III and IV Surgical Wounds Following Emergency Laparotomy: A Prospective Comparative Study. Cureus. .

Versey, Z., da Cruz Nizer, W. S., Russell, E., Zigic, S., DeZeeuw, K. G., Marek, J. E., *et al*. 2021. Biofilm-Innate Immune Interface: Contribution to Chronic Wound Formation. Frontiers in Immunology. 12.

Vestita, M., Tedeschi, P., & Bonamonte, D. 2022. Anatomy and Physiology of the Skin. Dalam *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery* (hlm. 3–13). Cham: Springer International Publishing.

Vittaya, L., Charoendat, U., Janyong, S., Ui-eng, J., & Leesakul, N. 2022. Comparative analyses of saponin, phenolic, and flavonoid contents in various parts of Rhizophora mucronata and Rhizophora apiculata and their growth inhibition of aquatic pathogenic bacteria. Journal of Applied Pharmaceutical Science. .

Vivcharenko, V., Trzaskowska, M., & Przekora, A. 2023. Wound Dressing Modifications for Accelerated Healing of Infected Wounds. International Journal of Molecular Sciences. 24(8):7193.

Walker, M. 2022. Human skin through the ages. International Journal of Pharmaceutics. 622121850.

Wang, M., Zhang, J., Qiao, C., Yan, S., & Wu, G. 2024. Comparative analysis of human and mouse transcriptomes during skin wound healing. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 12.

Wibowo, M. A., Sari, N. K., Ardiningsih, P., & Jayuska, A. 2023. Daya Hambat Ekstrak Daun Mangrove (Rhizophora apiculata) Asal Pesisir Sukadana Terhadap Bakteri Escherichia coli (Inhibition The Leaf Ectract of Rhizophora apiculata From Sukadana Coast Against Escherichia coli). Indonesian Journal of Pure and Applied Chemistry. 6(3):114.

Wijaya, H., Jubaidah, S., & Rukayyah. 2022. Perbandingan Metode Esktraksi Maserasi Dan Sokhletasi Terhadap Rendemen Ekstrak Batang Turi (Sesbania Grandiflora L.). Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product. 5(1):.

Wilkinson, H. N., Stafford, A. R., Rudden, M., Rocha, N. D. C., Kidd, A. S., Iveson, S., *et al*. 2024. Selective Depletion of Staphylococcus aureus Restores the Skin Microbiome and Accelerates Tissue Repair after Injury. Journal of Investigative Dermatology. 144(8):1865-1876.e3.

Wu, S., Wu, B., Liu, Y., Deng, S., Lei, L., & Zhang, H. 2022. Mini Review Therapeutic Strategies Targeting for Biofilm and Bone Infections. Frontiers in Microbiology. 13.

Xu, W., Dielubanza, E., Maisel, A., Leung, K., Mustoe, T., Hong, S., *et al*. 2021. Staphylococcus aureus impairs cutaneous wound healing by activating the expression of a gap junction protein, connexin-43 in keratinocytes. Cellular and Molecular Life Sciences. 78(3):935–947.

Xue, M., & Jackson, C. J. 2015. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. Advances in Wound Care. 4(3):119–136.

Yan, Y., Xia, X., Fatima, A., Zhang, L., Yuan, G., Lian, F., *et al*. 2024. Antibacterial Activity and Mechanisms of Plant Flavonoids against Gram-Negative Bacteria Based on the Antibacterial Statistical Model. Pharmaceuticals. 17(3):292.

Ysrafil, Y., Sapiun, Z., Slamet, N. S., Mohamad, F., Hartati, H., Damiti, S. A., *et al*. 2023. Anti-inflammatory activities of flavonoid derivates. ADMET and DMPK. .

Zegadło, K., Gieroń, M., Żarnowiec, P., Durlik-Popińska, K., Kręcisz, B., Kaca, W., *et al*. 2023. Bacterial Motility and Its Role in Skin and Wound Infections. International Journal of Molecular Sciences. 24(2):1707.

Zhang, J., Yu, H., Man, M., & Hu, L. 2024. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. Aging Cell. 23(2):.

Zimmermann, N., Sieberth, T., & Dobay, A. 2023. Automated wound segmentation and classification of seven common injuries in forensic medicine. Forensic Science, Medicine and Pathology. 20(2):443–451.

Zulkefli, N., Che Zahari, C. N. M., Sayuti, N. H., Kamarudin, A. A., Saad, N., Hamezah, H. S., *et al*. 2023. Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. International Journal of Molecular Sciences. 24(5):4607.

Zwirner, J., & Hammer, N. 2024. Anatomy and Physiology of the Skin. Dalam *Scars* (hlm. 3–9). Cham: Springer International Publishing.