

PENGARUH KONSENTRASI SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN

SENDOK TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diberi Luka Sayat

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

DWINTA FADHILAH RIAWAN

30102100069

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2024

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN
SENDOK TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL**

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diberi luka Sayat

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Dwinta Fadhilah Riawan

30102100069

Telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 18 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

Anggota Tim Penguji



Dr. dr. Chodidjah, M.Kes. PA

Pembimbing II



dr. Heny Yuniarti, MKM., Sp. GK



Dr. Suparmi., S.Si, M.Si, ERT

Semarang, 18 November 2024
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dwinta Fadhilah Riawan

Nim : 30102100069

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

“PENGARUH KONSENTRASI SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN

SENDOK TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diberi luka

Sayat”

Adalah benar hasil karya saya penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 18 November 2024

Yang menyatakan,



Dwinta Fadhilah Riawan

PRAKATA

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji syukur ke hadirat Allah *subhanahu wa ta'ala* atas segala limpahan rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Konsentrasi Salep Ekstrak Etanol Daun Sendok terhadap Jumlah Neutrofil (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diber Luka Sayat)”**.

Tujuan penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, yang pada prosesnya telah melibatkan banyak pihak. Penulis untuk itu dengan segala kerendahan hati menghaturkan terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unissula Semarang.
2. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku Pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan arahan, koreksi dan panduan kepada penulis.
3. dr. Heny Yuniarti MKM., Sp.GK selaku Pembimbing II yang juga telah meluangkan waktunya dalam memberikan saran-saran perbaikan kepada penulis.
4. Dr. dr. Hj. Chodidjah, M.Kes selaku Penguji I yang juga telah meluangkan waktunya dalam memberikan saran-saran perbaikan kepada penulis.
5. Dr. Suparmi., S.Si, M.Si, (ERT) selaku Penguji II yang telah meluangkan waktunya dalam memberikan saran-saran perbaikan kepada penulis.

6. Segenap Dosen Fakultas Kedokteran Unissula Semarang yang telah mengajarkan ilmunya kepada penulis.
7. Para staf laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta atas bantuan dan dukungannya kepada penulis saat melakukan eksperimen.
8. Kedua orang tua tercinta Ayahanda H. Iwan Riawan dan Ibunda Hj. Yeni Winarsih atas limpahan kasih sayang, jerih payah dan lantunan doa yang senantiasa dipanjatkan untuk penulis, serta mba yakni Awinda Sari Riawan S.T.,M.T. yang telah memberi *support*, motivasi dan doa-doanya.
9. Kepada kakek dan nenek penulis yang sudah menyayangi dan mendoakan penulis hingga penulis bisa menyelesaikan sekolah sarjana kedokteran dengan tepat waktu.
10. Terima kasih kepada warga kos Agusta 2 yang sudah seperti keluarga penulis atas dukungan serta motivasi dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
11. Keempat teman seperjuangan penulis dalam penelitian ini yaitu Rizky Ginandi, Ranti Pebriyani Tiara Hayat, dan Putri Gita Romadhona.
12. Sahabat penulis selama perkuliahan (Hesa Haidar Ramadhani dan Muhammad Naufal Zacky Mahdum) yang telah menemani penulis selama tiga tahun ini.
13. Semua pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu.. terimakasih atas segala bantuannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Penulis tidak memungkiri bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, sehingga syarat dan kritik dengan senang hati akan penulis terima. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca juga bagi penulis sendiri serta untuk pengembangan penelitian selanjutnya. Semoga bantuan yang telah diberikan oleh semua pihak menjadi amal jariyah dan memperoleh imbalan yang berlipat dari Allah SWT Aamiin...

Sekian dari penulis, Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Semarang, 18 November 2024

Dwinta Fadhilah Riawan



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
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 Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Leukosit	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Jenis-Jenis Leukosit	7
2.1.3. Ciri – Ciri Neutrofil	13
2.1.4. Fungsi sel Neutrofil	13
2.1.5. Faktor yang mempengaruhi Jumlah neutrofil	14
2.1.6. Peran sel neutrofil dalam penyembuhan luka	15
2.2 Daun sendok (<i>Plantago mayor L.</i>)	19
2.2.1. Karakteristik daun Sendok	19

2.2.2. Klasifikasi ilmiah.....	20
2.2.3. Pembuatan Salep.....	20
2.2.4. Efek farmakologis ekstrak daun sendok.....	21
2.3 Senyawa Metabolit Sekunder	23
2.3.1. Saponin, Flavonoid dan Tanin	23
2.3.2. Flavonoid.....	25
2.3.3. Saponin.....	25
2.3.4. Tanin.....	26
2.4 Vitamin C.....	26
2.5 Hubungan Salep Ekstrak Daun Sendok terhadap Jumlah Neutrofil	27
2.6 kerangka teori.....	29
2.7 kerangka konsep.....	30
2.8 Hipotesis	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
3.1 Jenis penelitian dan rancangan penelitian	31
3.2 Variabel penelitian dan Definisi Operasional	31
3.2.1 Variabel penelitian.....	31
3.2.2 Definisi Operasional.....	31
3.3 Subjek Uji penelitian.....	32
3.3.1. Hewan Coba.....	32
3.3.2. Kriteria Inklusi.....	32
3.3.3. Kriteria Eksklusi	33
3.3.4. Besar Sampel	33
3.3.5. Cara Pengambilan Sampel Penelitian	34
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian	34
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	34
3.4.2. Bahan Penelitian	35
3.5 Cara Penelitian	36
3.5.1. Pengajuan Ethical Clearance	36
3.5.2. Pemeliharaan Hewan Coba.....	36
3.5.3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sendok.....	36

3.5.4. Pembuatan salep ekstrak etanol daun sendok.....	37
3.5.5. Perlakuan pada hewan coba (tikus putih).....	38
3.5.6. Cara Perhitungan Jumlah Neutrofil.....	39
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.7. Analisis Hasil	39
3.8. Alur Penelitian	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
4.1. Hasil Penelitian	42
4.1.1. Karakteristik Kadar Neutrofil Berdasarkan Kelompok dan Uji Pengaruhnya	42
4.1.2. Uji <i>Post Hoc</i>	44
4.2. Pembahasan	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	51
5.1. Kesimpulan.....	51
5.2. Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN.....	57



DAFTAR SINGKATAN

APC : *Antigen Presenting Cell*

DNA : *Deoxyribonucleic Acid*

IgE : *Imunoglobulin E*

IL-1 : Interleukin-1

IL-6 : Interleukin-6

LTB4 : *Leukotriene B4*

NET : Neutrofil Ekstracellular Traps

N/L : Neutrofil/Limfosit

PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*

RES : *Sistem Retikulo Endotelial*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SIRS : *Systemic Respon Syndrom*

TGF- α : *Transforming Growth Factor Alpha*

TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta*

TNF- γ : *Tumor Necrosis Factor- γ*

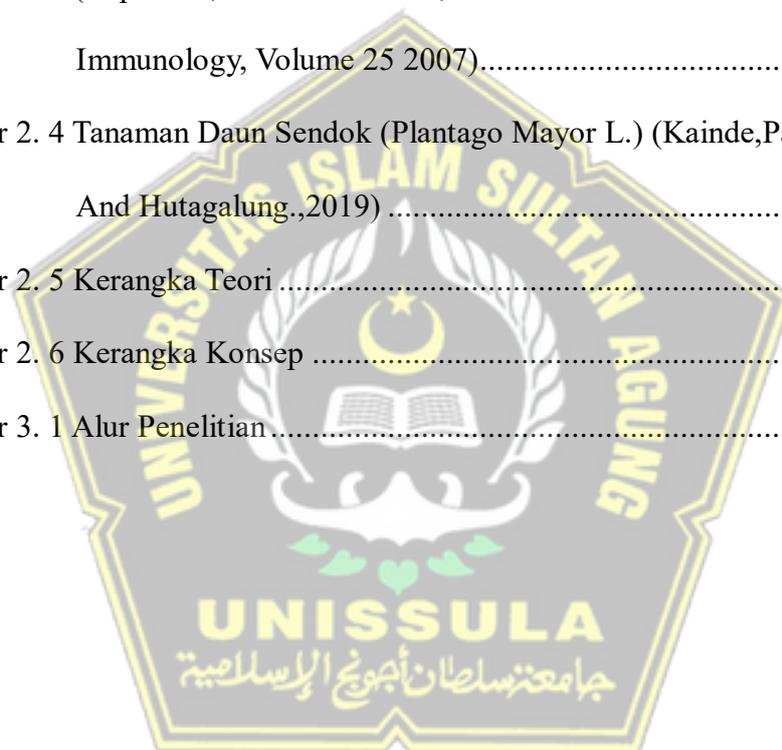
DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Perbandingan Jenis Leukosit di dalam darah (Aliviameita and Puspitasari, 2019).....	8
Tabel 2. 2 Jangka Hidup Leukosit (Aliviameita & Puspitasari, 2019).....	12
Tabel 4. 1. Karakteristik Hasil Pengukuran Jumlah Neutrofil.....	43
Tabel 4. 4. Uji Post Hoc	44



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 “Jenis Jenis Leukosit (A) Eosinophil, (B) Basofil (C) Neutrofil, (D) Neutofil Segmen, (E) Limfosit (F) Monosit.” (Aliviameita And Puspitasari, 2019) (Treated, 2021)	8
Gambar 2. 2 Regenerasi Luka (Mescher, 2019).....	16
Gambar 2. 3 (Reprinted, With Permission, From The Annual Review Of Immunology, Volume 25 2007).....	17
Gambar 2. 4 Tanaman Daun Sendok (Plantago Mayor L.) (Kainde,Pangemanan And Hutagalung.,2019)	19
Gambar 2. 5 Kerangka Teori	29
Gambar 2. 6 Kerangka Konsep	30
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Deskriptif Jumlah Neutrofil	57
Lampiran 2. Hasil Uji Normalitas sebaran data Jumlah Neutrofil	59
Lampiran 3. Hasil analisis Uji Homogenitas varian data Jumlah Neutrofil	59
Lampiran 4. Hasil analisis perbedaan rerata Jumlah Neutrofil dengan Uji One Way ANOVA	60
Lampiran 5. Hasil Uji Post Hoc : ada banyak jenis ujinya disini analisisnya menggunakan Tukey HSD	61
Lampiran 6. Lampiran Ethical clearane	64
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Lab PSPG UGM.....	65
Lampiran 8. Surat keterangan Bebas Peminjaman alat dan bahan di Laboratorium PSPG UGM.....	66
Lampiran 9. Lampiran Dokumen Penelitian	67
Lampiran 10. Surat Pengantar Ujian Penelitian Skripsi	72
Lampiran 11. Surat Bebas Turnitin.....	74

INTISARI

Neutrofil merupakan salah satu sel darah putih yang berperan utama dalam merespon inflamasi pada luka sayat. Daun sendok (*Plantago mayor L.*) seringkali dimanfaatkan untuk mengobati luka dan bengkak melalui mekanisme penghambatan inflamasi. Penelitian bertujuan mengetahui pengaruh pemberian salep ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah neutrofil tikus putih jantan galur Wistar yang diberi luka sayat.

Penelitian eksperimental dengan posttest only control group design. Tikus putih jantan galur Wistar sebanyak 25 ekor diberi luka sayat dan dibagi 5 kelompok. Kontrol negatif diberi vaseline putih (KI), kontrol positif diberi povidone iodine (KII), dan tiga kelompok perlakuan diberi salep ekstrak daun sendok konsentrasi 10% (P1), 15% (P2), dan 20% (P3). Perlakuan diberikan selama 5 hari, sehari berikutnya dilakukan pengambilan sampel darah dari vena orbital untuk diukur jumlah neutrofilnya (dalam satuan $10^6/\mu\text{L}$) menggunakan *hematology Analyzer*. Perbandingan jumlah neutrofil antar lima kelompok dianalisis secara parametrik dengan uji One Way Anova dilanjutkan dengan perbandingan antara dua kelompok dengan uji Post-Hoc menggunakan Tukey *Honestly Significant Difference* (HSD)

Kelompok KI memiliki rerata jumlah neutrofil paling banyak ($2,46\pm 0,09$) diikuti oleh P1 ($2,08\pm 0,05$), K2 ($1,72\pm 0,04$), dan P2 ($1,57\pm 0,03$), sedangkan P3 yang terendah ($1,00\pm 0,06$). Perbandingan rerata jumlah neutrofil kelima kelompok dengan uji *One Way Anova* didapatkan $p=0,000$ menunjukkan rerata jumlah neutrofil antar kelima kelompok berbeda bermakna. Uji lanjut dengan *post hoc Tukey HSD* didapatkan nilai $p<0,05$ untuk tiap pasangan dua kelompok yang artinya rerata jumlah neutrofil antar dua kelompok semuanya berbeda bermakna.

Pemberian salep ekstrak etanol daun sendok memengaruhi jumlah neutrofil pada tikus jantan galur Wistar yang diberi luka sayat.

Kata kunci: Neutrofil, luka sayat, salep, daun sendok

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera atau hilangnya jaringan tubuh yang disebabkan oleh benda tajam dikenal sebagai luka sayatan atau sayatan. Luka akut meliputi luka sayatan. Pendarahan akibat hemostasis dari luka dapat berkembang menjadi peradangan. Luka sayat sebagian besar disebabkan oleh benda tajam dan rata seperti silet atau pisau. Berdasarkan data RISKESDAS (2018), 9,2% penduduk Indonesia pernah mengalami cedera. Provinsi Jambi memiliki frekuensi terendah (5,6%), sedangkan Provinsi Sulawesi Tengah memiliki frekuensi tertinggi (13,8%). Luka lecet dan memar merupakan 64,1% dari seluruh cedera yang dialami penduduk Indonesia, diikuti oleh luka sayat dan laserasi sebesar 20,1%. Setiap tahun, Indonesia mengalami peningkatan kasus cedera pada tahun 2013, angka ini meningkat sebesar 8,4%, dan pada tahun 2018 mencapai 9,2% (Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Bagian kulit yang mengalami luka sayat akan mengalami peradangan atau inflamasi, Peradangan adalah sistem pertahanan alami tubuh terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh bahan kimia beracun, bakteri, atau trauma fisik. Neutrofil biasanya merupakan respons pertama terhadap peradangan akut dan berkontribusi pada penyelesaian peradangan. Karena neutrofil merupakan mekanisme pertahanan tubuh, keberadaan mereka menunjukkan bahwa infeksi akut mengakibatkan peningkatan neutrofil, yang pada gilirannya menyebabkan

peningkatan leukosit (Kusumastuti and Heni Susilowati, 2020)(Susanti, 2017)

Jumlah neutrofil berperan sebagai fagositosis benda asing dan bakteri. Jika tidak ada infeksi, peningkatan neutrofil yang disebabkan oleh luka bersifat sementara dan merupakan hasil dari peradangan. Sel pertama yang tiba di lokasi luka adalah neutrofil, yang mencapai puncaknya antara 24 dan 48 jam kemudian. Sel-sel ini tetap berada di area luka selama tiga hari, setelah itu jumlahnya menurun drastis dan digantikan oleh makrofag, yang memiliki fungsi lebih besar. Apabila luka sayat tidak diobati akan terjadi proses inflamasi. Pengobatan yang saat ini adalah povidone iodine (PI) dalam bentuk salep yang mengandung zat aktif povidone iodine (PI) yang bekerja dengan cara pemakaian luar, dioleskan pada bagian luka. Akan tetapi penggunaan povidone iodine (PI) yang berlebihan menimbulkan efek samping diantaranya iritasi, gatal, atau rasa terbakar pada kulit. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan alternatif luka yang aman dan tanpa efek samping, seperti yang berasal dari tanaman herbal (Ilmiah *et al.*, 2020)

Daun sendok (*Plantago major L*) merupakan spesies yang paling banyak dimanfaatkan dari genus *Plantago* dan termasuk dalam famili *Plantaginaceae*. merupakan tanaman obat yang digunakan untuk mengobati berbagai macam jenis penyakit. Seringkali mengobati keluhan seperti “luka, bengkak, kencing manis, kencing batu, ginjal, dan empedu berbatu. Daun sendok dapat digunakan untuk pengobatan disentri, luka, sakit perut dan pendarahan.” Menurut penelitian Abedneju R. Kainde (Kainde,

Pangemanan and Hutagalung, 2019). “Antioksidan yang ditemukan dalam daun sendok membantu mempercepat penyembuhan luka dan melindungi sel dari kerusakan sel yang disebabkan oleh mediator inflamasi.” (Kainde, Pangemanan and Hutagalung, 2019) “Kandungan air dalam basis gel dapat menyebabkan hidrasi stratum corneum yang membuat obat lebih mudah diserap ke dalam kulit. Daun sendok memiliki kandungan kimia seperti flavonoid, polifenol, vitamin c, asam sitrat, dan tannin yang dilaporkan memiliki efek penyembuhan luka.” Hasil penelitian (Kainde, Pangemanan and Hutagalung, 2019) Penelitian tentang daun sendok (*Plantago major L.*) dalam bentuk salep belum pernah dilakukan, padahal terbukti bahwa daun sendok dapat membantu proses penyembuhan luka.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dampak pemberian ekstrak etanol daun sendok dalam bentuk salep pada konsentrasi 10%, 15%, dan 20%. Pemilihan salep karena mencegah terjadinya infeksi dan mempercepat proses penyembuhan. Efektivitas salep lama karena tidak mengiritasi kulit dan daya lekat pada kulit baik. Luka sayat diberikan dalam bentuk sayatan menggunakan *scalpel surgical blades* dengan panjang 1,5 cm dan kedalaman 2 mm pada kulit punggung kanan tikus. Diharapkan bahwa “temuan penelitian ini akan menjelaskan bagaimana ekstrak etanol daun sendok (*Plantago major L.*) memengaruhi jumlah neutrofil. Penulis menyelidiki bagaimana pemberian ekstrak etanol daun sendok (*Plantago major L.*) memengaruhi jumlah neutrofil pada tikus jantan Wistar yang

mengalami luka sayatan, dengan mempertimbangkan latar belakang masalah.”

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih Jantan galur wistar yang diberi luka sayat ?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian konsentrasi salep ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih Jantan galur wistar yang diberi luka sayat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai jumlah neutrofil pada tikus yang diberi luka sayat dengan pemberian vaselin putih.
2. Menilai jumlah neutrofil yang diberi luka sayat dengan pemberian salep povidone iodine 10%.
3. Menilai jumlah neutrofil yang di beri luka sayat dengan pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 10%.
4. Menilai jumlah neutrofil yang di beri luka sayat dengan pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 15%.
5. Menilai jumlah neutrofil yang diberi luka sayat dengan pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 20%.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Diharapkan bahwa temuan penelitian ini akan memajukan pemahaman ilmiah dan menjelaskan bagaimana penerapan salep ekstrak etanol daun sendok memengaruhi kuantitas neutrofil pada tikus Wistar jantan dengan luka sayatan.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat dan kegunaan salep ekstrak etanol daun sendok untuk penyembuhan luka.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leukosit

2.1.1. Definisi

Leukosit disebut sebagai sel darah putih. Sel-sel ini tidak berwarna, mengandung inti bulat yang menyerupai ginjal, dan memiliki butiran yang disebut granulosit. Mereka juga tidak memiliki bentuk sel yang stabil. Tiga jenis granuler, yaitu neutrofil, basofil, asidofil, atau eosinofil dapat diidentifikasi berdasarkan afinitasnya terhadap zat warna basa, asam, dan netral (Amalina, Suchitra and Saputra, 2018)

Sel leukosit sangat penting karena mereka menawarkan pertahanan yang cepat dan efektif terhadap zat yang berpotensi patogen. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri atau mikroorganisme berbahaya dan menular lainnya memiliki jumlah leukosit yang lebih tinggi. Neutrofil dan monosit berperan dalam peradangan akut. Namun, makrofag dan limfosit berperan dalam peradangan persisten (Leukosit *et al.*, 2018)

Dalam darah tepi manusia, leukosit berkisar antara 5000 hingga 10.000 sel/mm³, tetapi pada tikus, jumlahnya berkisar antara 2000 hingga 10.000 sel/ μ L. Jumlah leukosit adalah tes yang dapat digunakan untuk melacak perkembangan penyakit tertentu serta untuk menunjukkan apakah ada infeksi. Leukosit dapat diperiksa secara

manual atau otomatis (Amalina, Suchitra and Saputra, 2018) (Leukosit *et al.*, 2018)

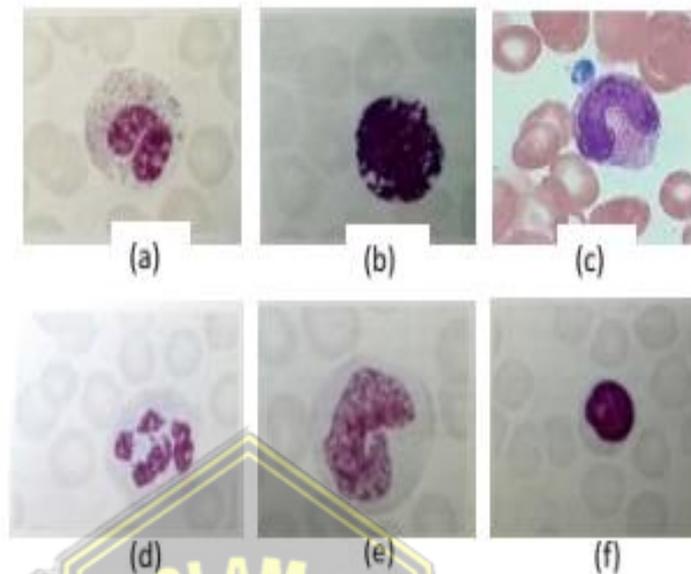
Leukositosis adalah proses di mana leukosit berkembang biak lebih dari 10.000 sel/mm³. Karena tubuh memproduksi lebih banyak leukosit sebagai pertahanan fisiologis terhadap serangan mikroorganisme. Peningkatan leukosit dan bentuk yang belum matang akan ditunjukkan oleh respons leukositosis. Hal ini terjadi akibat reaksi toksik terhadap peradangan dan infeksi. Penurunan leukosit dikenal sebagai leukopenia. Penurunan jumlah total neutrofil dikenal sebagai neutropenia. Orang akan kurang mampu melawan penyakit yang berpotensi fatal jika jumlah neutrofil mereka lebih rendah (Amalina, Suchitra and Saputra, 2018).

2.1.2. Jenis-Jenis Leukosit

a. Eosinofil

Granula berwarna merah orange yang mengandung histamin dan bagian tengah berlobus dua merupakan ciri eosinofil.

(Gambar 2.1) mencantumkan beberapa jenis leukosit.



Gambar 2. 1 “Jenis jenis leukosit (a) eosinophil, (b) basofil (c) neutrofil, (d) neutofil segmen, (e) limfosit (f) monosit.”

(Aliviameita and Puspitasari, 2019) (Treated, 2021)

Respons imun terhadap alergen dan infeksi parasit dipengaruhi oleh eosinofil. Kandungan granula yang dilepaskan ke patogen yang lebih besar, seperti cacing, dapat membantu dalam fagositosis dan proses pembunuhan selanjutnya.

Terdapat juga perbandingan jenis leukosit di dalam darah manusia ada pada table 2.1

Tabel 2. 1 Perbandingan Jenis Leukosit di dalam darah manusia
(Aliviameita and Puspitasari, 2019)

Jenis Leukosit	Sel/(rata-rata)	Kisaran normal (mm darah)
Neutrofil	5400	3000-6000
Eosinofil	275	150-300
Basofil	35	00-100
Limfosit	2750	1500-4000
Monosit	540	300-600

b. Basofil

Mengingat bahwa keduanya berkembang dari progenitor granulosit di sumsum tulang, basofil dan sel mast saling terkait. Jumlah sel terkecil dalam sirkulasi perifer adalah basofil. Granulanya berisi histamin dan heparin yang dilepaskan setelah proses pengikatan IgE ke reseptor permukaan. Dalam respons hipersensitivitas akut, basofil sangat penting. Selain itu, sel mast berkontribusi terhadap perlindungan terhadap infeksi parasit dan alergi. (Aliviameita and Puspitasari, 2019) (Treated, 2021)

c. Neutrofil

Dalam kasus infeksi akut, neutrofil merupakan garis pertahanan pertama tubuh. Dibandingkan dengan leukosit lain, neutrofil bereaksi terhadap peradangan dan kerusakan jaringan lebih cepat. Segmen merupakan neutrofil matang, sedangkan stab merupakan neutrofil belum matang yang dapat berkembang biak dengan cepat pada infeksi akut. Darah tepi memiliki neutrofil terbanyak (Ilmiah *et al.*, 2020)

Umur sel neutrofil terbatas hingga 6-7 jam dalam sirkulasi dan 1-4 hari dalam jaringan sebelum mengalami apoptosis dan mati (Mescher, 2019). Butiran yang mengandung berbagai agen bakterisida terlihat di arteri darah yang sempit, tempat neutrofil dapat bertahan hidup hingga 17 hari. Mereka tetap berada di aliran darah selama 12 jam selama pematangan, setelah itu neutrofil

memasuki sirkulasi. Neutrofil terlibat dalam fagositosis, penghancuran, dan migrasi (Ilmiah *et al.*, 2020)(Mescher, 2019). Nilai normal neutrofil adalah $2,6-10 \times 10^{18} /\mu\text{L}$.

Peningkatan produksi sel darah putih akan menyebabkan neutrofil pada darah tepi meningkat hingga melebihi batas normal nilai persentase neutrofil. Nilai normal persentase neutrofil pada manusia yakni berkisar antara 50 hingga 70% sedangkan pada tikus jantan galur wistar sebesar 4,5% hingga 23,5%. (Lestarinigrum, Karwur and Martosupono, 2012). Neutrofil merupakan salah satu jenis sel darah putih penanda inflamasi atau peradangan. Neutrofil akan bekerja ketika terdapat sinyal dari hormon sitokin yang menunjukkan lokasi terjadinya inflamasi dalam tubuh sehingga terjadi peningkatan jumlah neutrofil pada darah tepi. (Prihandari and Muniroh, 2018)

d. Limfosit

Terbuat dari sel punca hemopoietik, limfosit memainkan peran penting dalam respons imun. Sel punca limfoid biasanya berdiferensiasi dan berkembang biak menjadi sel T (yang diproses di timus) dan sel B (yang berfungsi sebagai mediator imunitas humoral atau imunitas yang dimediasi antibodi). Sel mononuklear kecil dengan sitoplasma biru samar dikenal sebagai limfosit matang. “Sel T, yang membentuk sekitar 70% limfosit perifer, mungkin memiliki lebih banyak sitoplasma dan granula daripada

sel B. Pematangan limfosit melibatkan kelenjar getah bening, hati, limpa, dan komponen lain dari sistem retikuloendotelial (RES) dan terutama terjadi di sumsum tulang (sel B) dan timus (sel T).” (Ilmiah *et al.*, 2020)

e. Monosit

Aliran darah mengandung monosit selama 20–40 hari. Sebagai makrofag, mereka kemudian menyusup ke jaringan. Pada tahap ini, monosit berkembang dan melakukan peran utamanya sebagai fagositosis dan penghancuran. Monosit dalam jaringan memiliki satu nukleus (mononukleus), sitoplasma abu-abu dengan vakuola, dan granula kecil dalam darah perifer. Mereka bertahan hidup selama beberapa hari hingga beberapa bulan dengan morfologi yang bervariasi. Sel yang berasal dari monosit yang ditemukan di berbagai organ dan jaringan di seluruh tubuh, termasuk “hati (sel Kupffer), paru-paru (makrofag alveolar), ginjal (sel mesangial), otak (mikroglia), sumsum tulang (makrofag), kulit, limpa, kelenjar getah bening, dan permukaan serosa.” disebut sebagai sel yang berasal dari monosit *Reticuloendothelial system* (RES). RES memfagositosis dan menghilangkan kuman dan limbah seluler. Pemrosesan dan penyajian antigen oleh sel limfoid Sel T merupakan target utama *Antigen Presenting Cell* (APC), yang saling berhubungan dalam jaringan, sumsum tulang, limpa, timus, dan kelenjar getah bening. menghasilkan sitokin, termasuk

Interleukin 1 (IL-1), yang memerintahkan hematopoiesis, peradangan, dan respons seluler serta mengendalikan dan berpartisipasi dalam jaringan sitokin dan faktor pertumbuhan (Bonardo *et al.*, 2020)

Tabel 2. 2 Jangka Hidup Leukosit (Aliviameita & Puspitasari, 2019)

Jenis Sel	Dalam Sirkulasi Darah	Dalam Jaringan Hidup
Granulosit	6-8 jam, memendek pada infeksi akut	2-3 hari
Monosit	<36 jam	Berbulan-bulan atau bertahun-tahun sebagai makrofag jaringan
Limfosit T	Beberapa jam tetap dalam darah, di sirkulasi kira-kira setiap 10 jam	Bervariasi, mulai beberapa hari sampai beberapa tahun
Limfosit B	Sedikit yang beredar	Umumnya menetap dalam jaringan limfoid setelah menjadi sel plasma, hidup 2-3 jam.

2.1.3. Ciri – Ciri Neutrofil

Nama Neutrofil disebut karena granula netral yang ditemukan dalam sitoplasmanya. Inti padat khas neutrofil polimorfik terdiri dari dua hingga lima lobus dengan rangka yang tidak rata dan banyak granula berwarna merah muda (azurofilik). Granula ini berdiameter 12 hingga 15 μm . Mieloperoksidase, asam fosfat, dan hidrolase asam lainnya ditemukan dalam granula primer, yang ditemukan pada tahap promielosit; lisosom ditemukan dalam granula sekunder, yang ditemukan pada tahap mielosit. Jumlah granula sekunder akan meningkat seiring perkembangan neutrofil. Selama proses fagositosis, kedua granula ini berfungsi untuk menghancurkan zat asing atau mikroorganisme (Mescher, 2019)

2.1.4. Fungsi sel Neutrofil

Neutrofil sangat penting untuk respon peradangan, karena selalu menjadi pertahanan pertama untuk infeksi bakteri. Pada infeksi bakteri akan ditemui peningkatan neutrofil. Adapun fungsi neutrofil yang lain menurut Dellman, 2001 :

- 2.1.4.1. Ini mencakup bahan kimia bakteriosidal dan menunjukkan fagositosis.
- 2.1.4.2. Proses degranulasi melepaskan prion yang berbeda dalam tiga jenis granula yang berbeda. Bersama-sama, yaitu granula azurofilik dan spesifik memfagosit mikroorganisme.

2.1.4.3. Juga berkontribusi terhadap sitotoksitas, aktivasi limfosit, kougulasi, dan fibrinolisis.

2.1.4.4. Melepaskan perangkat *neutrophil ekstracellular traps* (NET), jaringan serat. Dengan menangkap dan menghilangkan kuman di luar sel, bahan kimia dalam serat ini membunuh mereka.

2.1.5. Faktor yang mempengaruhi Jumlah neutrofil

Daun sendok mengandung glukukan selain bakteri dan jamur. Selain memiliki potensi terapeutik, glukukan memiliki kemampuan untuk melawan radikal bebas (Aljanah, Oktavia and Noviyanto, 2022). Daun sendok mengandung protoantosianidin, antosianin, beta-karoten, dan asam fenolat masing-masing telah dipelajari sebagai antioksidan (Mulyani, Ardiningsih and Jayuska, 2020). Daun sendok memiliki kadar polifenol yang lebih tinggi, 455,88 mg/dl, dibandingkan dengan jenis daun sendok lainnya. Kadar polifenol ini bertindak sebagai antioksidan, melindungi jaringan. Antioksidan adalah bahan kimia yang memiliki kemampuan untuk mencegah, membersihkan, atau meniadakan efek radikal bebas. Antioksidan akan memberikan lima belas molekul untuk menetralkan radikal bebas. (Mulyani, Ardiningsih and Jayuska, 2020)(Amani, 2022)

Faktor yang mempengaruhi jumlah neutrofil dalam penyembuhan luka menurut Lelyana, 2008 dibagi menjadi:

2.1.5.1. Faktor Intrinsik

- a. Penyakit Neutrofil bekerja dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh, saat terjadi suatu penyakit jumlah neutrofil akan meningkat untuk melindungi tubuh dari penyakit seperti tipes dan leukimia.
- b. Status Imunologi Status imunologi yang lemah menyebabkan agen infeksi berhasil melewati lini pertahanan utama menuju lini pertahanan berikutnya, sehingga terjadi pelepasan mediator yang menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil.

2.1.5.2. Faktor Ekstrinsik

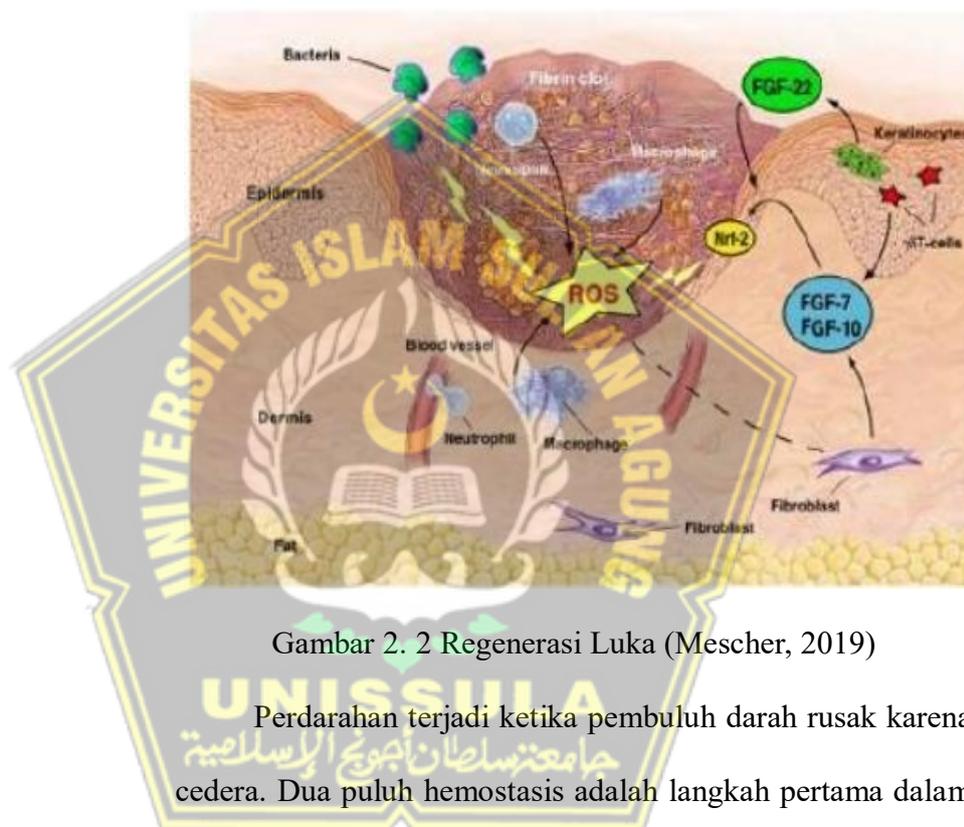
- a. Infeksi Kuman Neutrofil bekerja sebagai sistem kekebalan tubuh utama, sehingga ketika terjadi infeksi di dalam tubuh produksi neutrofil akan meningkat.
- b. Peradangan Neutrofil akan meningkat jumlahnya untuk melawan benda asing ketika terjadi peradangan, selanjutnya membuang benda asing tersebut dari jaringan.
- c. Obat-obatan Obat-obatan tertentu yang meningkatkan produksi sel darah putih akan mengakibatkan peningkatan neutrofil.

2.1.6. Peran sel neutrofil dalam penyembuhan luka

Ketika jaringan rusak, proses penyembuhan luka yang rumit sering kali terjadi. Tiga tahap proses penyembuhan luka fase

inflamasi, proliferasi, dan pematangan dibedakan berdasarkan perubahan morfologisnya (Pujiastuti and Hapsari, 2014) Fase inflamasi dibagi menjadi dua yaitu melalui respon vaskular dan respon seluler:

2.1.6.1. Respon vaskular

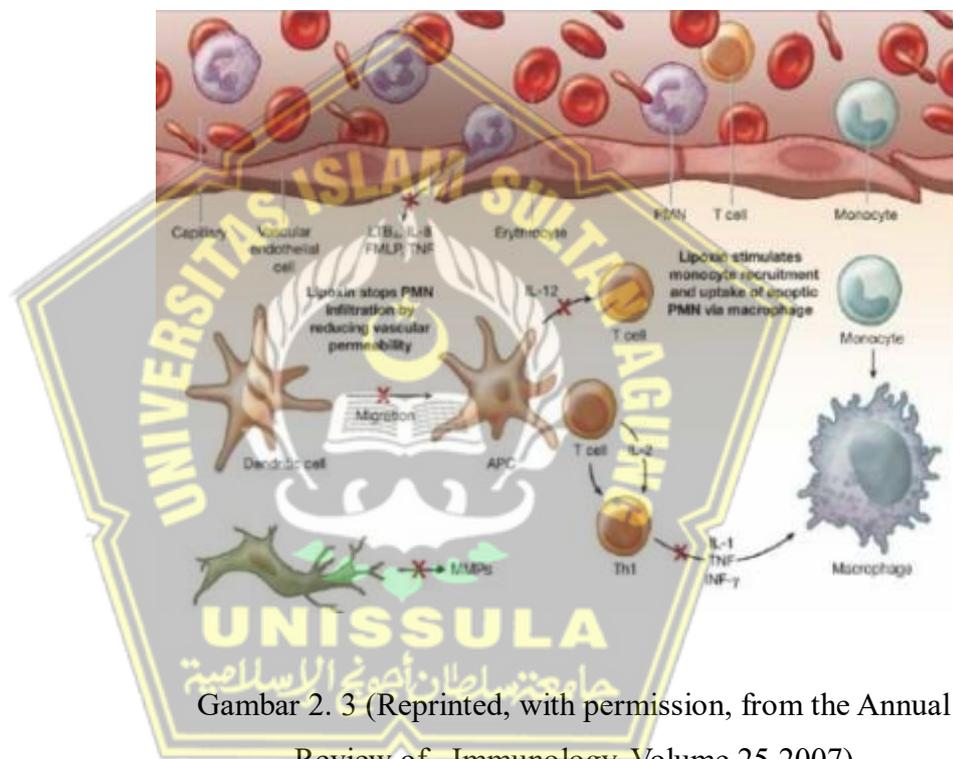


Gambar 2. 2 Regenerasi Luka (Mescher, 2019)

Perdarahan terjadi ketika pembuluh darah rusak karena cedera. Dua puluh hemostasis adalah langkah pertama dalam penyembuhan. Pembentukan fibrin clot dan koagulasi adalah dua fase utama hemostasis. Setelah cedera, platelet muncul untuk menjaga hemostasis normal dan mencegah perdarahan, dan kemudian menggabungkan trombosit dengan mengubah trombin menjadi fibrinogen dan kemudian menjadi fibrin. Setelah kerusakan jaringan, terjadi koagulasi, yang disebabkan oleh pelepasan lipoprotein yang dikenal sebagai

faktor jaringan. Akibat kerusakan jaringan, platelet muncul untuk membentuk jaringan baru, dan beberapa faktor pertumbuhan yang kuat, seperti “*Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor Alpha* (TGF- α), dan *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β).”

2.1.6.2. Respon seluler



Munculnya mediator-mediator inflamasi dan pelepasan sitokin adalah tanda inflamasi. Neutrofil, yang berfungsi sebagai pertahanan tubuh utama, adalah mediator inflamasi pertama yang muncul saat terjadi cedera. Setelah cedera, neutrofil muncul dalam jumlah besar dan berpindah dari kapiler ke jaringan untuk memfagosit patogen. Fagosit

berfungsi dengan terus-menerus melepaskan zat dan enzim yang dapat membahayakan jaringan dan sel. Prostaglandin dikeluarkan dari sel neutrofil yang disebut lipoxins. Lipoxins mencegah infiltrasi sel neutrofil ke lokasi inflamasi secara efektif, mencegah inflamasi tepat waktu dan tidak mengganggu proses normal sel dan jaringan. Homeostasis adalah proses menjaga permeabilitas pembuluh darah kembali ke normal setelah neutrofil keluar. Setelah itu, lipoksin menarik monosit sel mononuklear dari arteri darah. Setelah berubah menjadi makrofag, monosit ini memakan sel PMN yang mati. Radikal bebas terbentuk saat sel fagosit membutuhkan banyak oksigen untuk menghasilkan energi. Hal ini menyebabkan sel fibroblas menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), yang memiliki dua karakteristik yang saling bertentangan: bersifat racun dan mencegah migrasi sel sekaligus menyebabkan kerusakan jaringan (Liu, 2018). Makrofag dan neutrofil bekerja sama untuk menghasilkan banyak anion superoksid radikal. Setelah mediator inflamasi hilang atau dihentikan, makrofag mengambil alih tugas tersebut

2.2 Daun sendok (*Plantago major L.*)

Salah satu tanaman yang termasuk dalam famili *Plantaginaceae* adalah daun sendok (*Plantago major L.*). Dalam bahasa Melayu, tanaman ini disebut *ekor anjing*. Meskipun tanaman daun sendok berasal dari Eropa dan Asia Tengah, kini tanaman ini telah menyebar ke hampir setiap benua. (Irawan, 2024). Salah satu jenis tanaman yang tumbuh subur di daerah hangat dan tahan terhadap perubahan musim adalah daun sendok. Orang Bulgaria secara tradisional memanfaatkan tanaman sendok sebagai obat herbal untuk mengobati berbagai kondisi termasuk iritasi kulit, masalah pencernaan, dan radang saluran pernapasan. Daun sendok juga telah dimanfaatkan sebagai antibiotik, obat batuk, dan diuretik oleh orang Tionghoa dan Melayu. (Dewi, 2019)

2.2.1. Karakteristik daun Sendok



Gambar 2. 4 tanaman daun sendok (*Plantago major L.*)
(Kainde, Pangemanan and Hutagalung., 2019)

Bentuk daun sendok lebar dan agak lonjong, Panjang daunnya 4 hingga 15 cm dan lebarnya 2 hingga 5 cm. Daunnya memiliki gerigi yang tidak rata pada tepinya. Warna daunnya hijau hingga cokelat kehijauan. Setiap helai daun memiliki tiga hingga sembilan cabang yang dibentuk oleh urat daun yang sejajar. Daun dengan sedikit rasa pahit dikenal sebagai daun sendok. Bunga daun sendok memiliki benang sari berwarna ungu dan berwarna hijau kecokelatan. Bunganya kecil dan, saat dimakan, rasanya pahit (Irawan, 2024) Dewi, 2019)

2.2.2. Klasifikasi ilmiah

Kingdom	<i>Plantae</i> - Plants
Subkingdom	<i>Tracheobionta</i> - Vascular plants
Superdivision	<i>Spermatophyta</i> - Seed plants
Division	<i>Magnoliophyta</i> - Flowering plants
Class	<i>Magnoliopsida</i> - Dicotyledons
Subclass	<i>Asteridae</i>
Order	<i>Plantaginales</i>
Family	<i>Plantaginaceae</i> Juss. - Plantain family
Genus	<i>Plantago</i> L. - plantain
Species	<i>Plantago mayor</i> L. - common plantain

2.2.3. Pembuatan Salep

Untuk membuat larutan setengah padat yang mudah diaplikasikan dan digunakan sebagai obat luar, bahan-bahan obat

dilarutkan atau didistribusikan secara merata dalam bentuk salep yang sesuai. Sediaan salep oklusif dan menghidrasi dapat dibuat dengan menggabungkan bahan dasar berminyak atau berlemak dengan pengemulsi minyak dalam air atau air dalam minyak. Manfaat utama pemberian topikal adalah obat masuk ke jaringan secara langsung dan setidaknya memiliki dampak lokal. Formulasi salep menawarkan sejumlah manfaat, termasuk kemampuan untuk melindungi kulit dari rangsangan eksternal, stabilitas selama penggunaan dan penyimpanan, kemudahan aplikasi dan penyebaran yang merata, serta perlindungan terhadap iritasi kimia, mekanis, dan termal (Davis, 2022).

2.2.4. Efek farmakologis ekstrak daun sendok

Tubuh manusia memperoleh manfaat dari beberapa komponen yang terkandung dalam daun sendok, termasuk air dan karbohidrat. Selain itu, daun sendok memiliki asam lemak tak jenuh (oleat, linoleat, dan linoleat) serta jenuh (kaprat, laurat, palmitat, stearat, dan margarat). Asam amino asam aspartat, treonin, serin, asam glutamin, prolin, glisin, dan alanin termasuk di antara yang ditemukan dalam daun sendok. Antara 2,3 dan 5,6%, kadar proteinnya juga lebih tinggi daripada buah-buahan lainnya, seperti apel (0,3%), jeruk (0,7%), pisang (1,0%), dan anggur (1,0%). Karena daun sendok mengandung polisakarida, zat-zat ini telah digunakan sebagai komponen aktif dalam pengobatan dan sebagai makanan yang bermanfaat. Glukan, yang banyak ditemukan pada bakteri dan jamur,

juga ada dalam sendok. Menurut penelitian, glukon memiliki kemampuan untuk melawan radikal bebas, yang menunjukkan bahwa zat ini memiliki potensi terapeutik (Aljanah, Oktavia and Noviyanto, 2022). Protoantosianidin, antosianin, beta-karoten, dan asam fenolik semuanya ditemukan dalam daun sendok dan semuanya telah diselidiki sebagai antioksidan potensial (Mulyani, Ardiningsih and Jayuska, 2020). Daun sendok juga memiliki kadar polifenol yang lebih tinggi 455,88 mg/dl dibandingkan dengan jenis daun sendok lainnya. Kadar polifenol yang tinggi ini dikenal sebagai antioksidan, yang memiliki efek perlindungan pada jaringan. Menurut (Mulyani, Ardiningsih and Jayuska, 2020) Salah satu senyawa yang memiliki kemampuan untuk mencegah, membersihkan, atau meniadakan efek radikal bebas disebut sebagai antioksidan (Mulyani, Ardiningsih and Jayuska, 2020). Antioksidan akan menetralkan radikal bebas dengan mendonorkan lima belas molekul Selain bakteri dan jamur, sendok juga mengandung glukon. Glukon menunjukkan kemampuan untuk melawan radikal bebas, menunjukkan potensinya (Aljanah, Oktavia and Noviyanto, 2022) Selain itu, protoantosianidin, antosianin, beta-karoten, dan asam fenolat ditemukan di dalam daun sendok masing-masing telah dipelajari sebagai antioksidan (Mulyani, Ardiningsih and Jayuska, 2020). Dibandingkan dengan jenis daun sendok lainnya, daun sendok memiliki kadar polifenol yang lebih tinggi, 455,88 mg/dl. Kadar polifenol yang tinggi ini berfungsi sebagai

antioksidan, yang melindungi jaringan. Antioksidan adalah bahan kimia yang dapat mencegah, membersihkan, atau meniadakan efek radikal bebas (Mulyani, Ardiningsih and Jayuska, 2020).

2.3 Senyawa Metabolit Sekunder

2.3.1. Saponin, Flavonoid dan Tanin

Senyawa flavonoid saponin dan tannin mempunyai fungsi sebagai imunostimulator (Rahmadona, Syawal and Lukistyowati, 2020). Kandungan flavonoid dipercaya dapat berperan dalam produksi hemoglobin dan eritrosit (Setiawan, Wulandari and Fitriyani, 2021). Penelitian lain juga melaporkan bahwa antioksidan flavonoid dalam ekstrak daun *Carica pubescens* dapat menurunkan jumlah leukosit dengan mencegah sintesis eikosanoid dengan menurunkan asam arakidonat dalam jaringan membran fosfolipid sel, yang pada gilirannya mencegah pelepasan beberapa mediator inflamasi (prostaglandin, leukotrien, dan tromboksan) (Rohman, Riyanto and Utari, 2020). Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sendok (*Plantago Major L*) terhadap profil darah tikus Wistar dalam hal flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid (Kawatu, Bodhi, dan Mongi, 2013). Zat-zat tersebut diyakini berperan dalam memengaruhi profil darah tikus. Daun sendok juga mengandung sekitar 28% protein, 11%–13% serat, 60% karbohidrat, 267–366 mg kalsium, 29–37 mg magnesium, 5,9–6,3 mg zat besi, dan kalium (Rohman, Riyanto and Utari, 2020).

Dalam sel darah, molekul flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan dengan menyerap radikal superoksida dan hidroksil, melindungi lipid dalam membran. Flavonoid memiliki kemampuan untuk mencegah neutrofil dan endotelium melepaskan lisozim dan asam arakidonat, serta mencegah fase eksudasi dan proliferasi proses inflamasi (Ramayani, Nugraheni and Wicaksono, 2021). Selain itu, zat kimia ini memiliki kemampuan untuk memblokir asam lemak hidroksi dan leukotrien, yang menghambat sintesis (*Leukotrien B4*) LTB₄. (*Leukotrien B4*) LTB₄ berkontribusi terhadap kemotaksis leukosit, eosinofil, monosit, dan sel polimorfonuklear, yang mengakibatkan pengurangan jumlah leukosit secara keseluruhan selama terapi (Kawatu, Bodhi and Mongi, 2013). Perbedaan kelompok dalam diferensiasi leukosit (neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit) diketahui dapat diabaikan ($P>0,05$). Pada tikus Wistar, kisaran khas untuk jumlah neutrofil dan limfosit masing-masing adalah 12-37% dan 64-84%. Aktivitas respons imun menentukan apakah jumlah neutrofil dan limfosit meningkat atau menurun. Biasanya, tikus memiliki antara 1% dan 3% eosinofil, 0% hingga 1% basofil, dan 2% hingga 8% monosit; ketika ada infeksi, jumlahnya akan meningkat (Pohara, 2020). Tidak semua jenis leukosit (diferensiasi) diduga terpengaruh oleh ekstrak etanol daun sendok. Keadaan stres fisiologis sistem imun dipastikan oleh rasio Neutrofil/Limfosit (N/L) (Fitria & Marwayana, 2019). Meskipun hasil

rasio N/L berada dalam batas normal, diketahui bahwa rasio tersebut meningkat selama terapi dibandingkan dengan kontrol (rasio N/L fisiologis >6 mungkin menandakan penyakit yang signifikan atau Sindrom Respons Peradangan Sistemik (SIRS) (Setiawan *et al.*, 2021).

2.3.2. Flavonoid

Golongan zat kimia fenolik yang paling melimpah di alam adalah flavonoid. Zat-zat ini merupakan pewarna tanaman yang berwarna merah, ungu, biru, dan kuning. Flavonoid dikenal sebagai bioflavonoid karena sifat antioksidannya (Ramayani, Nugraheni and Wicaksono, 2021). Flavonoid memiliki berbagai efek, yaitu antitumor, stimulator sistem kekebalan, antioksidan, analgesik, antiradang, antivirus, dan antifungi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa “flavonoid memiliki kemampuan untuk meningkatkan aktivitas Interleukin 6 (IL-6) dan proliferasi limfosit. Proliferasi limfosit mempengaruhi sel CD4⁺ yang menyebabkan sel T teraktivasi.” (Ramayani, Nugraheni and Wicaksono, 2021)

2.3.3. Saponin

Saponin berperan dalam penyembuhan luka dengan meningkatkan angiogenesis, proses di mana luka mengalami neovaskularisasi, dan pembentukan sel-sel baru. Nutrisi yang dibutuhkan untuk proses penyembuhan disalurkan ke jaringan melalui peningkatan aliran darah. Untuk mempercepat penyembuhan luka,

saponin memiliki sifat antiradang, antioksidan, antibakteri, antihistamin, perangsang kolagen, pereda nyeri, dan antiparasit. (Risky *et al.*, 2021)

2.3.4. Tanin

Tanin memiliki sifat antibakteri dan antiradikal bebas yang membantu kontraksi luka dan mempercepat epitelisasi selama proses penyembuhan. Salah satu hal yang dapat berkontribusi terhadap penyembuhan luka adalah radikal bebas. Oleh karena itu, ekstrak daun sendok yang mengandung antimikroba dan antioksidan dapat menjadi pengobatan yang efektif untuk mempercepat penyembuhan luka (Palumpun, Wiraguna and Pangkahila, 2017)

2.4 Vitamin C

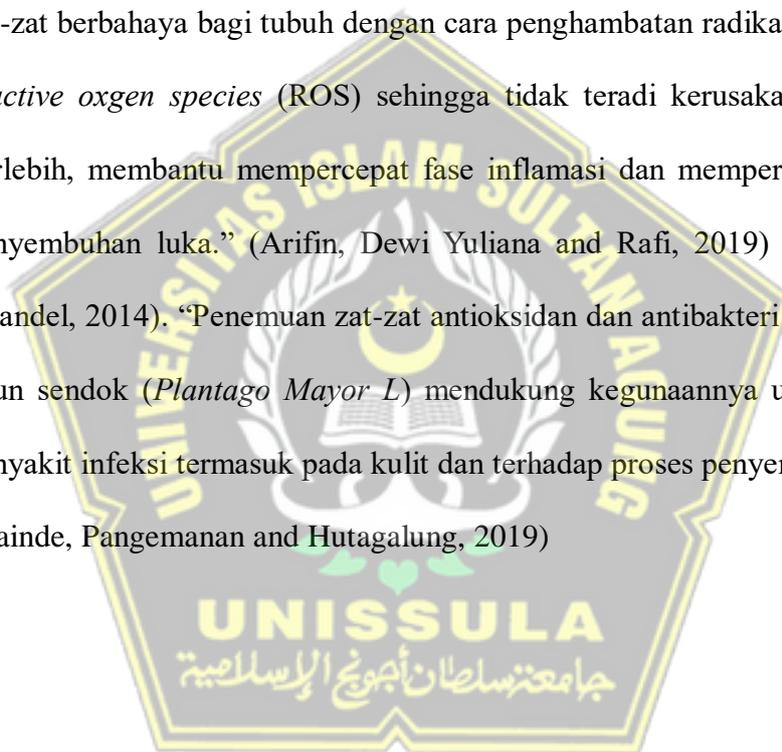
Vitamin C, vitamin dan nutrisi yang larut dalam air, sangat penting untuk kehidupan dan menjaga kesehatan. Vitamin C dikenal secara kimia sebagai asam askorbat, dan sangat penting untuk metabolisme tubuh dan perbaikan jaringan (Safnowandi, 2022). Antioksidan dalam vitamin C dapat membantu melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Vitamin C membantu menjaga kulit dan memproduksi kolagen. Kolagen, protein yang memberi struktur pada kulit, diproduksi oleh tubuh secara alami. Tubuh mungkin memproduksi lebih sedikit kolagen seiring bertambahnya usia dan terpapar radikal bebas. Pembentukan kolagen dapat dipertahankan oleh vitamin C, sehingga kulit tampak kencang dan sehat. Oleh karena itu, vitamin C dapat membantu menjaga kesehatan dan daya tarik. Asupan

vitamin C harian maksimum adalah 1.000 mg (Kusudaryati and Prananingrum, 2022). Penghambat radikal bebas dan sebagai antioksidan adalah Vitamin C (Kusudaryati and Prananingrum, 2022). Produk anti-penuaan yang mengandung vitamin C meliputi serum, gel, masker, dan losion. Vitamin C dapat ditemukan secara alami dalam makanan termasuk kiwi, jambu air, tomat, dan stroberi. Paprika dan brokoli termasuk sayuran yang mengandung banyak vitamin C (Thomas *et al.*, 2024)(Julianty, 2024)

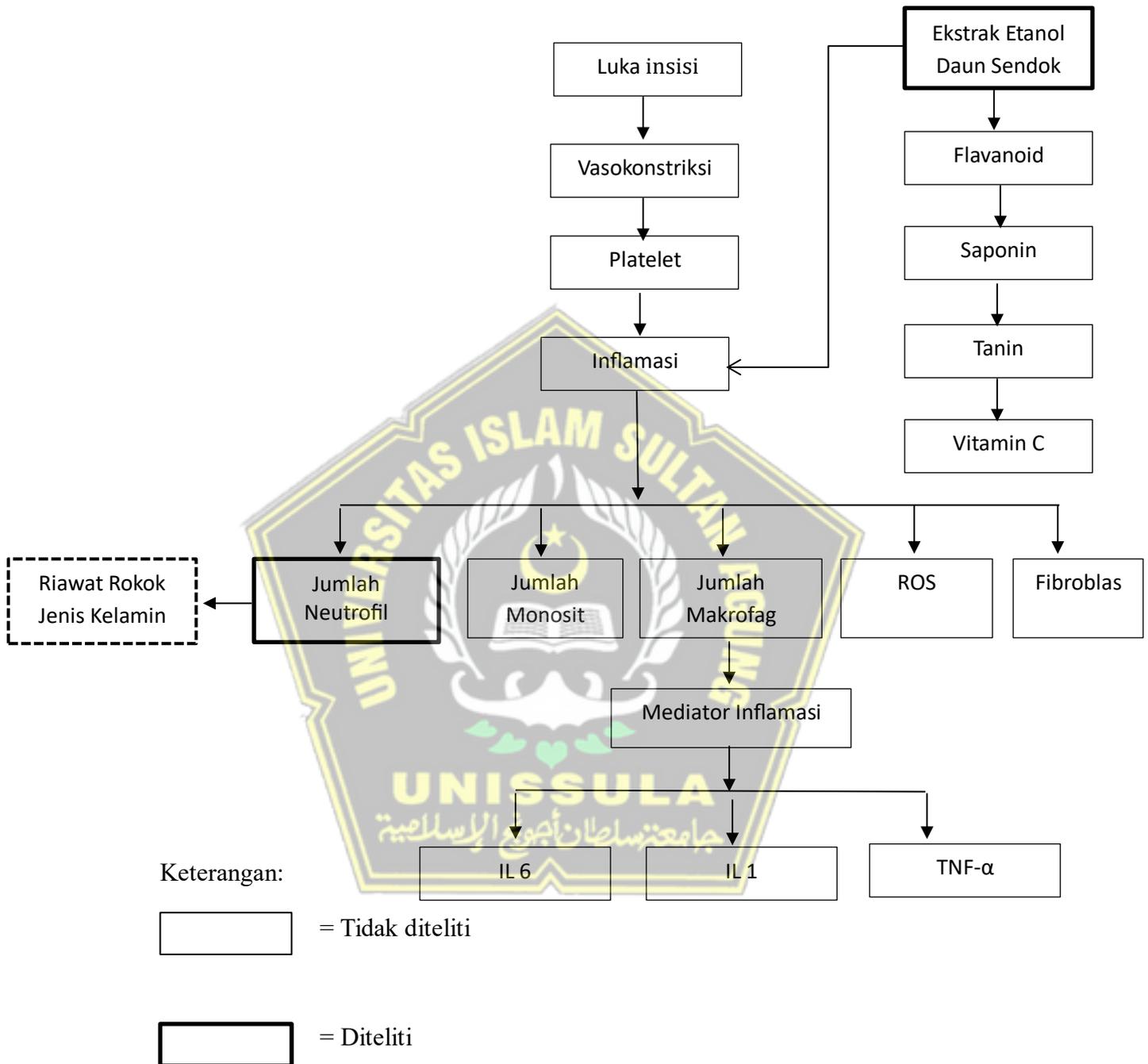
2.5 Hubungan Salep Ekstrak Daun Sendok terhadap Jumlah Neutrofil

Salep Ekstrak Daun sendok sebagai obat alternatif diketahui mampu mempercepat proses penyembuhan luka terutama pada fase inflamasi. Fase inflamasi ditandai dengan pelepasan sitokin dan mediator-mediator inflamasi. Mediator inflamasi yang muncul pertama adalah neutrofil (Triastuti, 2020)(Novianti *et al.*, 2023). Neutrofil muncul dalam jumlah besar setelah kontak dengan material asing seperti bakteri beberapa saat setelah cedera, kemudian bekerja dengan cara memfagosit. Fagosit oleh sel neutrofil dilakukan dengan cara mengeluarkan agent dan enzim secara terus menerus sehingga dapat merusak sel dan jaringan apabila proses fagosit tidak dihambat. (Ilmiah *et al.*, 2020) Mekanisme penghambatan jalur kerja tersebut dilakukan oleh Flavonoid yang terkandung pada salep ekstrak daun sendok yang membentuk senyawa kompleks untuk menghambat integrasi membran sel bakteri dengan cara mengeluarkan prostaglandin dari sel neutrofil yang disebut lipoxins(Kainde, Pangemanan and Hutagalung, 2019). “Lipoxins berfungsi memblok produksi sel neutrofil yang menuju tempat inflamasi

sehingga inflamasi dapat dicegah tepat waktu.” (Ilmiah *et al.*, 2020). “Flavonoid itu sendiri terdiri atas antonsianidin, biflavan, katekin, flavanon, flavon dan flavonol yang merupakan konstituen utama dalam daun murbei dan merupakan sekelompok besar antioksidan bernama Polifenol.” (Kainde, Pangemanan and Hutagalung, 2019). “Polifenol pada flavonoid berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi sel tubuh dari kerusakan dan mengikat zat-zat berbahaya bagi tubuh dengan cara penghambatan radikal bebas seperti *reactive oxgen species* (ROS) sehingga tidak terjadi kerusakan jaringan 28 berlebih, membantu mempercepat fase inflamasi dan memperpendek waktu penyembuhan luka.” (Arifin, Dewi Yuliana and Rafi, 2019) (Schieber and Chandel, 2014). “Penemuan zat-zat antioksidan dan antibakteri dalam ekstrak daun sendok (*Plantago Major L*) mendukung kegunaannya untuk merawat penyakit infeksi termasuk pada kulit dan terhadap proses penyembuhan luka.” (Kainde, Pangemanan and Hutagalung, 2019)

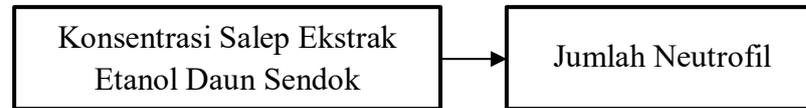


2.6 kerangka teori



Gambar 2. 5 kerangka teori

2.7 kerangka konsep



Gambar 2. 6 kerangka konsep

2.8 Hipotesis

Terdapat pengaruh dari ekstrak estanol daun sendok (*plantago mayor L*) terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih yang dilukai.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis penelitian dan rancangan penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian Eksperimental. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan *post test only control group design*.

3.2 Variabel penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas : Konsentrasi Salep Ekstrak Etanol Daun Sendok

3.2.1.2 Variabel Terikat : Jumlah Neutrofil

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1. Konsentrasi Salep Ekstrak Daun Sendok

Salep ekstrak daun sendok adalah sediaan salep yang dari ekstrak daun sendok yang dibuat dengan formulasi vaselin album 15 g, Adeps Lanae 85 g. Pembuatan salep dilakukan di laboratorium Kimia Universitas Gajah Mada. konsentrasi salep ekstrak daun sendok yang diujikan adalah 10%, 15%, dan 20% mg/g.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Jumlah Neutrofil

Neutrofil dalam sampel darah adalah neutrofil absolut yang didefinisikan sebagai presentase jumlah neutrofil dikalikan dengan total jumlah leukosit yang dinyatakan dalam jumlah neutrofil/mikroliter. Sampel darah diperoleh dari pengambilan darah pada vena orbita tikus wistar Jantan dan dihitung dengan menggunakan *hematology analyzer* pada hari ke-5 yang diperoleh ditampung dan diperiksa jumlah neutrofilnya.

Skala : Rasio

3.3 Subjek Uji penelitian

3.3.1. Hewan Coba

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus*). yang di pelihara di laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

3.3.2. Kriteria Inklusi

- 1) Tikus putih galur Wistar jantan umur 3 bulan.
- 2) Berat badan 150-200 g.
- 3) Tikus dalam keadaan sehat, Tidak ada luka atau cacat dan bergerak aktif.

Tikus yang sakit atau mati selama penelitian berlangsung dihitung sebagai subjek uji *drop out*.

3.3.3. Kriteria Eksklusi

Tikus dalam keadaan sakit, ditandai dengan penurunan berat badan 20% saat awal penelitian.

3.3.4. Besar Sampel

Penentuan jumlah sampel diperoleh dari perhitungan sampel menurut rumus Rumus Freederer berikut :

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

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

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

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

$$n \geq 19/4$$

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

Keterangan:

t : Jumlah kelompok perlakuan

n : Jumlah subjek perkelompok

Setiap kelompok tikus putih jantan galur wistar yang digunakan 5 sampel, maka dari itu jumlah sampel penelitian adalah 25 ekor tikus. Cadangan 1 ekor setiap kelompok, sehingga setiap kelompok berisi 6 ekor tikus.

3.3.5. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Pengambilan sampel secara acak merupakan pendekatan yang digunakan untuk pengambilan sampel dalam penelitian ini. Tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi lima kelompok: “kelompok kontrol negative (K1), kelompok kontrol positif (K2), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3)”

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang tikus lengkap
2. Timbangan tikus Putih
3. Sarung tangan
4. *Rotary evaporation*
5. Masker
6. Kasa mikrotom
7. Mikroskop
8. Kaca objek bersih
9. Rak pengecatan dan pengeringan
10. Kaca penggeser
11. Pensil kaca
12. Kapas steril
13. Pisau skalpel ukuran 8
14. Pipa kapiler
15. Mikrosentrifuge

16. Tabung reaksi
17. Fotometer
18. Klinik pet
19. *Differential counter*
20. *Yellow tip*
21. *Hematology analyzer*

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Minyak Imersi
2. Larutan Giemsa
3. Methanol
4. Darah vena/kapiler
5. Etanol 70% daun sendok
6. Adeps lanae
7. Vaseline albumin
8. Aquadest
9. Eter
10. Sitroborat LP (5 g asam sitrat P dan 5 g asam borat P dalam etanol P – 100 mL)
11. Etanol P (Brataco)
12. Etil asetat P
13. Asam format P
14. Kloroform LP
15. Asam klorida

16. Alumunium Klorida

17. Natrium asetat

3.5 Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan Ethical Clearance

Ethical Clearance diperoleh dari etika Komite Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Pemeliharaan Hewan Coba

Penimbangan dan pemilihan tikus Wistar yang sehat dilakukan. Dua puluh lima tikus dengan berat antara 150 dan 200 g dipilih, dan mereka diaklimatisasi selama tujuh hari di dalam kandang. Dua puluh lima tikus secara acak dimasukkan ke dalam 5 kelompok setelah diberi makan pelet dan air selama periode aklimatisasi.

3.5.3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sendok

Dengan menggunakan etanol 70% dan teknik ekstraksi maserasi, satu bagian simplisia bubuk dicampur dengan sepuluh bagian pelarut, direndam selama enam jam sambil diaduk, lalu dibiarkan selama delapan belas jam. Setelah menyaring maserasi, proses tersebut dilakukan dua kali dengan menggunakan jenis dan volume pelarut yang sama. Ekstrak kental dibuat dengan mengumpulkan, menyuling, lalu mengembunkan semua maserasi dalam *rotary evaporator*.

3.5.4. Pembuatan salep ekstrak etanol daun sendok

Menyiapkan alat dan menimbang bahan-bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan salep. Fase I dileburkan vaselin putih dan tween 80 pada suhu 70°C. Fase II campur ekstrak daun sendok, nipagin dan nipasol masukkan kedalam mortar aduk hingga homogen. Fase I dipanaskan hingga 30°C menggunakan pengaduk magnetik yang diatur pada kecepatan 400 rpm. Fase II kemudian ditambahkan ke fase I dalam mortar panas sambil terus diaduk hingga merata, dan terakhir, oleum roosae ditambahkan.

Formula standar dasar salep menurut Goeswin Agoes (2006) ialah:

R/	Adeps lanae	15 g
	Vaselin album	85 g
	m.f. Salep	100 g

Sediaan salep yang digunakan dalam penelitian ini memiliki konsentrasi ekstrak daun sendok yang berbeda-beda, yaitu 10%, 15% dan 20% sebanyak 20 g untuk 1 kali pemakaian dalam sehari selama 5 hari pengamatan.

Tabel 3. 1 Formulasi Konsentrasi Salep Ekstrak Daun Sendok

Bahan	Konsentrasi		
	10%	15%	20%
Ekstrak Etanol Daun Sendok	2 g	3 g	4 g
Adeps Lanae	2.7 g	2.55 g	2.4 g
Vaselin Album	15.3 g	14.45 g	13.6 g
Aquades	0.05 ml	0.05 ml	0.05 ml
m.f salep	20 g	20 g	20 g

3.5.5. Perlakuan pada hewan coba (tikus putih)

Diberi tanda pada punggung tikus yang akan disayat, kemudian cukur bulu tikus pada bagian yang akan disayat lalu siapkan kapas yang mengandung alkohol 95% untuk membersihkan. Gunakan *scalpel surgical blades* atau pisau bedah steril untuk membuat luka dengan cara menyayat kulit tikus sampai jaringan ototnya sobek. Dengan Panjang luka 1,5 cm dan kedalaman 2 mm per ekor tikus dibuat sebanyak 1 sayatan pada bagian punggung kanan tikus lalu diukur menggunakan jangka sorong. Perlakuan yang diberi pada setiap kelompok:

1. Kelompok 1 (KI): kontrol negatif sebanyak 5 ekor tikus diberikan vaselin putih
2. Kelompok 2 (KII): kontrol positif sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep povidone iodine 10%
3. Kelompok 3 (PI): Perlakuan I sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 10%

4. Kelompok 4 (PII): Perlakuan II sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi 15%
5. Kelompok 5 (PIII): Perlakuan III sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi 20%

Luka yang terjadi kemudian diolesi dengan sediaan salep ekstrak etanol daun sendok secara tipis dan merata sehari sekali selama 5 hari.

3.5.6. Cara Perhitungan Jumlah Neutrofil

Neutrofil pada sampel darah diperoleh pengambilan darah pada vena orbita tikus wistar Jantan. Sampel darah tersebut kemudian di hitung jumlah neutrofilnya menggunakan *hematology analyzer* pada hari ke-5. Hasil dari masing-masing kelompok kemudian dicari reratanya. Waktu pengambilan sampel diperiksa jumlah neutrofilnya setelah dilakukan perlakuan salep ekstrak etanol daun sendok.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

Pembuatan salep ekstrak daun sendok dilaksanakan di Laboratorium Kimia dan Biokimia. Pada perlakuan hewan coba yang dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta pada bulan Juli hingga Agustus 2024.

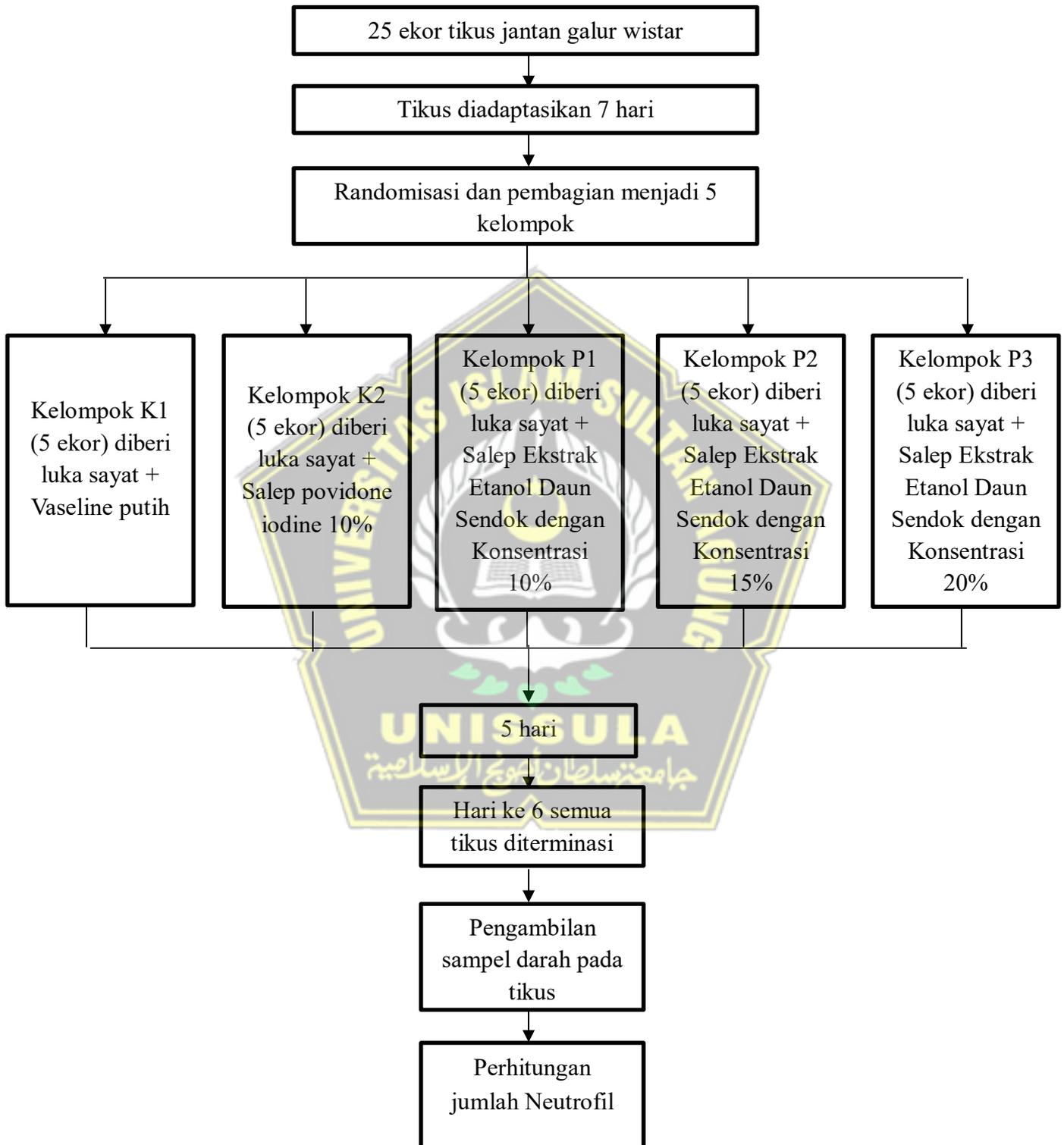
3.7. Analisis Hasil

Data jumlah neutrofil dari penelitian ini merupakan data primer. Berdasarkan temuan penelitian, SPSS digunakan untuk mengevaluasi

hipotesis. Menggunakan uji Statistik Levene dan uji Shapiro-Wilk, uji normalitas dan homogenitas dilakukan untuk memastikan apakah distribusi data terdistribusi secara normal dan seragam. Untuk menentukan apakah kelompok tersebut memiliki perbedaan yang signifikan, uji ANOVA satu arah digunakan untuk memeriksa apakah data jumlah neutrofil terdistribusi secara normal dan homogen. Uji Post-Hoc *Honestly Significant Difference* (HSD) kemudian digunakan untuk menentukan kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna.



3.8. Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Kadar Neutrofil Berdasarkan Kelompok dan Uji Pengaruhnya

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian “post-test only control group design”. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrasi salep ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih Jantan galur wistar yang diberi luka sayat dengan menggunakan 25 tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus*). Penelitian ini dilakukan selama 2 bulan pada bulan Juli hingga Agustus 2024 di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

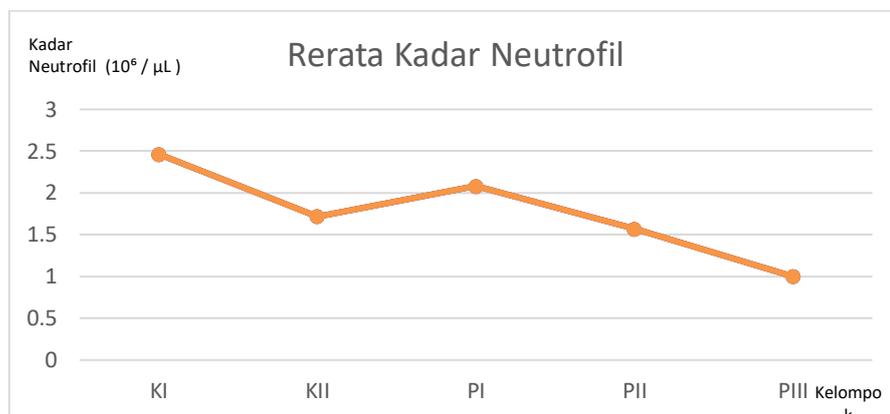
Sebanyak 25 tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus*) dibagi menjadi 5 kelompok, KI sebagai kontrol negatif sebanyak 5 ekor tikus diberikan vaselin putih, KII sebagai kontrol positif sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep povidone iodine 10%, PI sebagai perlakuan I sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 10%, PII sebagai perlakuan II sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi 15% dan PIII sebagai perlakuan III sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi 20%.

Perlakuan ini dilakukan selama 5 hari dan akan dilakukan terminasi pada hari ke-6 kemudian dilakukan pengambilan sampel darah tikus yang selanjutnya akan dilakukan perhitungan jumlah neutrophil.

Berikut karakteristik hasil pengukuran kadar neutrophil berdasarkan setelah dilakukan perlakuan. Berdasarkan tabel 4.1. dan gambar 4.1 menunjukkan bahwa kelompok KI (kontrol negatif sebanyak 5 ekor tikus diberikan vaselin putih) merupakan kelompok dengan rerata jumlah neutrophil terbesar dengan rerata 2,4640. Sedangkan rerata jumlah neutrophil terendah pada kelompok PIII (perlakuan III sebanyak 5 ekor tikus diberikan salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi 20%) dengan rerata 1,000. Data penelitian bersifat homogen dan terdistribusi secara teratur, menurut temuan uji normalitas dan homogenitas ($p > 0,05$). Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dalam jumlah neutrofil pada tikus putih jantan galur Wistar yang mengalami luka sayatan.

Tabel 4. 1. Karakteristik Hasil Pengukuran Jumlah Neutrofil

Variabel	Mean ($10^6 / \mu\text{L}$) \pm SD	<i>p value</i> <i>Shapiro</i> <i>Wilk</i>	<i>p value</i> <i>Levene</i> <i>Test</i>	<i>p value</i> <i>One</i> <i>Way</i> ANOVA
K1 (5)	2,4640 \pm 0,08905	0.498		
K2 (5)	1,7200 \pm 0,03606	0.920		
P1 (5)	2,0820 \pm 0,05070	0.689	0,322	0,000
P2 (5)	1,5700 \pm 0,03391	0.921		
P3 (5)	1,000 \pm 0.06083	0.718		



Gambar 4. 1. Grafik Rerata Neutrofil pada Hari ke-6

4.1.2. Uji *Post Hoc*

Setelah dilakukan uji One Way ANOVA, untuk mengetahui perbedaan kelompok yang paling bermakna maka dilakukan uji *Post Hoc*. tabel 4.4. dibawah menunjukkan bahwa hasil uji post-hoc disetiap kelompok adalah 0,000 kecuali perbandingan kelompok KII dan PII. Hasil perbandingan kelompok KII dengan PII didapatkan nilai p sebesar 0,004. Sehingga seluruh perbandingan kelompok menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Tabel 4. 2. Uji *Post Hoc*

Kelompok Perlakuan	KII	PI	PII	PIII
KI	0,000	0,000	0,000	0,000
KII		0,000	0,004	0,000
PI			0,000	0,000
PII				0,000
PIII				

Ket: Tanda* menunjukkan berbeda secara signifikan ($p < 0,05$)

4.2. Pembahasan

Pemberian salep ekstrak etanol daun sendok mempengaruhi jumlah neutrofil pada tikus Jantan galur wistar yang diberi lukai sayat dibuktikan dengan uji perbedaan menggunakan uji *One Way ANOVA* didapatkan nilai $p < 0,05$. Hasil uji tersebut membuktikan bahwa daun sendok mempunyai Sejarah yang penting dalam pengobatan tradisional yang digunakan untuk pengobatan luka dan juga beberapa penyakit. Dari segi pengobatan perspektif modern, kandungan dalam daun sendok terdiri dari flavonoid, alkaloid, terpenoid, senyawa fenolik, glikosida iridoid, asam lemak, polisakarida dan vitamin. Senyawa-senyawa tersebut sudah terbukti aman untuk tubuh (Mahmood dan Mahdi, 2022). Penelitian Mahmood dan Mahdi (2022) membuktikan bahwa hewan coba yang diberikan ekstrak daun sendok (*plantago major*) memberikan hasil yang baik dalam pengobatan luka yang terkontaminasi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mahmood dan Phipps didalam Mahmood dan Mahdi (2022) menggunakan salep ekstrak daun sendok 10% dan berhasil membuktikan bahwa ekstrak daun sendok dapat mempercepat menyembuhan luka (Mahmood dan Mahdi, 2022). Selain itu, penelitian Anaya Mancipe dkk (2023) membuktikan bahwa efek ekstrak daun sendok (*plantago mayor*) dapat menunjukkan kapasitas potensialnya untuk digunakan dalam penyembuhan luka (Anaya-Mancipe dkk, 2023). Menurut Mahmood dan Mahdi (2022) terdapat dua faktor yang mempengaruhi peningkatan penyembuhan luka. Faktor yang pertama adalah kandungan daun sendok yaitu senyawa fenolik memiliki fungsi antioksidan

dan antiseptik, selain senyawa flavonoid yang mempunyai fungsi antioksidan dan antiinflamasi. Faktor yang kedua adalah persentase ekstrak daun sendok berbentuk salep yang tinggi yaitu dalam penelitian Mahmood dan Mahdi (2022) sebesar 10% terbukti menjadi penyebab meningkatnya proses penyembuhan luka di regio *thorax* pada hari ke 7,14 dan 21, penelitian ini menggunakan jaringan yang diuji dengan histopatologi. Disisi lain, ekstrak daun sendok juga dapat mengurangi pertumbuhan bakteri dengan menginduksi stimulasi proliferasi fibroblast (Mahmood dan Mahdi, 2022). Sebaliknya, penelitian ini menggunakan tiga konsentrasi ekstrak (10, 15%, dan 20%) dan menemukan bahwa jumlah neutrofil dalam kelompok kontrol positif dan negatif pada hari kelima berbeda secara signifikan pada tikus jantan galur Wistar yang mengalami luka sayat di punggung.

Hemostasis, peradangan, proliferasi, dan remodeling adalah empat proses yang saling terkait yang membentuk respons biologis terhadap penyembuhan luka. Jika salah satu dari fase ini terganggu, proses penyembuhan akan tertunda atau tidak terjadi sama sekali (Zhu *dkk.*, 2021). Leukosit yang terlibat di awal fase penyembuhan luka adalah neutrofil dan merupakan jenis sel yang paling banyak dalam sistem peredaran darah. Waktu paruh neutrofil yang pendek dalam sirkulasi, yaitu sekitar 4 jam, diimbangi oleh pelepasannya yang terus-menerus dan terkontrol ketat dari sumsum tulang. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa neutrofil dapat berdiferensiasi menjadi subset berbeda yang ditentukan oleh fenotipe dan profil fungsional tertentu (Heuer *dkk.*, 2021). Kadar daun sendok,

baicalein, aucubin, dan genistein yang tidak beracun secara signifikan menghambat produksi ROS dari neutrofil yang teraktivasi. Hal ini menunjukkan potensi efek antioksidan dan antiinflamasi dari (*Plantago major*) dan agen-agennya (Reina *dkk.*, 2017). Berdasarkan penelitian ini, kelompok P3 (perlakuan III 5 ekor tikus yang diberi salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi 20%) memiliki kadar rata-rata terendah, yaitu $1.000 \times 10^6 / \mu\text{L}$, sedangkan kelompok K1 (kontrol negatif 5 ekor tikus yang diberi vaselin putih) memiliki kadar rata-rata tertinggi, yaitu $2,4640 \times 10^6 / \mu\text{L}$. Hasil ini ditunjukkan pada tabel 4.1. Penurunan jumlah neutrofil darah menunjukkan bahwa fungsi sel neutrofil sebagai fagosit telah efektif, yang menyebabkan peningkatan sitokin anti-inflamasi seperti IL4, IL10, IL13, dan $\text{INF}\alpha$ (Avisa *dkk.*, 2020). Neutrofil juga memproduksi dan melepaskan mediator inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan IL-1 yang selanjutnya merekrut dan mengaktifkan fibroblas dan sel epitel. Setelah neutrofil bermigrasi ke lokasi luka, mereka menghasilkan radikal bebas oksigen, yang membunuh bakteri yang difagositosis, dan mereka melepaskan protease tingkat tinggi (elastase neutrofil dan kolagenase neutrofil) yang membuang komponen matriks ekstraseluler yang rusak akibat cedera. Neutrofil merupakan sel inflamasi yang merespon mediator larut yang dilepaskan oleh trombosit dan kaskade koagulasi yang berfungsi sebagai garis pertahanan pertama terhadap infeksi dengan cara melakukan fagistosis dan membunuh bakteri dan membuang beda asing dan jaringan yang mengalami devitalisasi (Schultz *dkk.*, 2011). Neutrofil yang bersirkulasi merupakan salah satu sel yang pertama kali akan

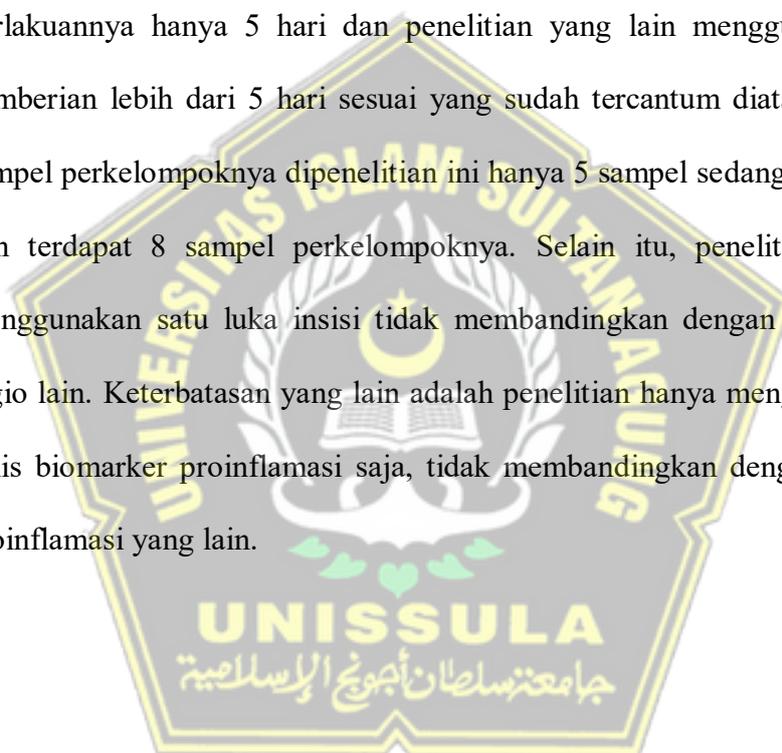
menuju ke daerah luka. Sel ini nantinya akan berfungsi melalui fagositosis, degranulasi dan pelepasan neutrophil extracellular traps (*NET*). Menurut penelitian Zhu dkk (2021) *NET* memiliki peran penting dalam penyembuhan luka namun apabila pembentukannya yang berlebihan akan menyebabkan peradangan yang bertambah parah dan akan menghambat penyembuhan luka (Zhu *et al.*, 2021). Kadar neutrophil dipengaruhi oleh banyak faktor melalui proses yang dikenal dengan *priming neutrophil*. Penelitian terbaru pada tikus menunjukkan produk mikroba menginduksi keragaman neutrophil, contohnya peptide yang mengandung asam diaminopimelate yang memodifikasi masa hidup neutrophil dengan demikian neutrophil dapat menunjukkan fenotipe yang berbeda setelah diinisiasi oleh mikroba (Rosales, 2018).

Dampak konsentrasi salep ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah neutrofil pada tikus Wistar putih jantan yang mengalami sayatan belum pernah diteliti. Namun penelitian yang menggunakan jenis pengobatan jenis lain sudah ada beberapa yang melakukan penelitian seperti *sprayable methacrylic anhydride-modified gelatin hydrogel*, *spirulina platensis extract* dan *ginger extract (zingiber officinale roscoe)*. Penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk (2022) membuktikan bahwa *sprayable methacrylic anhydride-modified gelatin hydrogel* dapat mempercepat penyembuhan luka pada tikus diabetes tipe I karena penurunan regulasi sitokin proinflamasi termasuk neutrofil, dan luka dengan luas 1 cm² dapat sembuh hampir sepenuhnya tanpa terbentuknya jaringan parut pada hari ke-21, sebagaimana dibuktikan oleh

histokimia dan imunohistokimia. Sejalan dengan penelitian ini yang membuktikan bahwa terjadi penurunan rerata jumlah neutrofil di setiap kelompoknya. Berbeda dengan penelitian ini tidak dibuktikan dengan pemeriksaan histokimia dan imunohistokimia serta penelitian ini tidak meneliti dalam keadaan khusus seperti pada penelitian Liu dkk (2022) yang diinduksi *streptozotocin* untuk menjadikan luka diabetes (Liu *et al.*, 2022). Selain penelitian Liu dkk (2022) yang sejalan dengan penelitian ini terhadap penurunan jumlah neutrofil, juga terdapat penelitian yang dilakukan oleh Utami dkk (2020) membuktikan bahwa perbedaan signifikan antara kadar TNF- γ , jumlah neutrofil, dan jumlah makrofag M2. Pemberian ekstrak *S. platensis* dengan dosis 750 mg/ kgBB/hari menurunkan kadar TNF- γ serum, jumlah neutrofil, dan meningkatkan makrofag M2 pada model tikus insisi kulit. Fase inflamasi pada luka di kulit menandakan masuknya sel mast, monosit, neutrofil, dan sel T yang berasal dari kapiler ke dalam jaringan. Neutrofil dan makrofag memasuki area luka pada fase awal peradangan pada waktu yang berbeda. Neutrofil tiba di area luka kira-kira dalam 6-12 jam pertama, dan mencapai puncaknya satu hari setelah cedera. Neutrofil bermigrasi melalui proses diapedesis dalam sel endotel kapiler dan diaktifkan oleh sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 γ , Tumor Necrosis Factor (TNF)- γ , dan interferon (IFN- γ) (Utami *dkk.*, 2020). Perbedaan dengan penelitian ini adalah hanya menggunakan satu biomarker proinflamasi yaitu neutrofil sedangkan penelitian Utami dkk (2020) membandingkan tiga jenis biomarker proinflamasi dan menggunakan 32 sampel dan disetiap satu

kelompok 8 sampel. Penelitian yang dilakukan oleh Rahayu dkk (2020) juga membuktikan bahwa pemberian jahe (*Zingiber officinale* Roscoe) dapat menyebabkan luka sayatan tikus putih (*Rattus norvegicus*) menjadi lebih teripiteli, memiliki lebih banyak sel fibroblas, dan memiliki lebih sedikit sel neutrofil (Rahayu *et al.*, 2020).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah waktu pemberian perlakuannya hanya 5 hari dan penelitian yang lain menggunakan waktu pemberian lebih dari 5 hari sesuai yang sudah tercantum diatas dan jumlah sampel perkelompoknya dipenelitian ini hanya 5 sampel sedangkan penelitian lain terdapat 8 sampel perkelompoknya. Selain itu, penelitian ini hanya menggunakan satu luka insisi tidak membandingkan dengan luka insisi di regio lain. Keterbatasan yang lain adalah penelitian hanya menggunakan satu jenis biomarker proinflamasi saja, tidak membandingkan dengan biomarker proinflamasi yang lain.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak etanol daun sendok menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih Jantan galur wistar yang diberi luka sayat.
2. Rerata kadar neutrofil pada kelompok KI (pemberian vaselin putih) adalah $2,4640 \pm 0,08905 \times 10^6 / \mu\text{L}$.
3. Rerata kadar neutrofil pada kelompok KII (pemberian povidon iodine 10%) adalah $1,7200 \pm 0,03606 \times 10^6 / \mu\text{L}$.
4. Rerata kadar neutrofil pada kelompok PI (pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 10%) adalah $2,0820 \pm 0,05070 \times 10^6 / \mu\text{L}$.
5. Rerata kadar neutrofil pada kelompok PI (pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 15%) adalah $1,5700 \pm 0,03391 \times 10^6 / \mu\text{L}$.
6. Rerata kadar neutrofil pada kelompok PI (pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 20%) adalah $1,000 \pm 0,06083 \times 10^6 / \mu\text{L}$.

5.2. Saran

1. Penelitian selanjutnya dapat di kembangkan dengan memperpanjang waktu pemberian perlakuannya.
2. Memperbanyak jumlah sampel.
3. Membuat dua luka insisi yang berbeda lokasi.
4. Selain itu Parameter yang digunakan biomarker proinflamasi yang lain seperti IL-6, TNF- γ makrofag dan lain-lain

DAFTAR PUSTAKA

- Aliviameita, A. and Puspitasari (2019) *Buku Ajar Hematologi, Buku Ajar Mata Kuliah Hematologi*.
- Aljanah, F. W., Oktavia, S. and Noviyanto, F. (2022) 'Formulasi dan Evaluasi Sediaan Hand Body Lotion Ekstrak Etanol Daun Semangka (*Citrullus lanatus*) sebagai Antioksidan', *Formosa Journal of Applied Sciences*, 1(5), pp. 799–818. doi: 10.55927/fjas.v1i5.1483.
- Amalina, A., Suchitra, A. and Saputra, D. (2018) 'Hubungan Jumlah Leukosit Pre Operasi dengan Kejadian Komplikasi Pasca Operasi Apendektomi pada Pasien Apendisitis Perforasi di RSUP Dr. M. Djamil Padang', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(4), p. 491. doi: 10.25077/jka.v7i4.907.
- Amani, T. Z. (2022) 'Gambaran Leukosit dalam Darah dan Jaringan Kulit Tikus dengan Luka Insisi menggunakan Skalpel dan Elektrokauter TAKI ZATA AMANI, drh. Rr. Devita Anggraeni, M.P., Ph.D.', 28(2019), pp. 2019–2021.
- Anaya-Mancipe, J. M. *et al.* (2023) 'Electrospun Nanofibers Loaded with *Plantago major* L. Extract for Potential Use in Cutaneous Wound Healing', *Pharmaceutics*, 15(4). doi: 10.3390/pharmaceutics15041047.
- Arifin, A. S., Dewi Yuliana, N. and Rafi, M. (2019) 'Antioxidant Activity of Pigmented Rice and Impact on Health. *Jurnal Pangan*. 2019; 28(1): 1-12'.
- Avisha, V. B. N., Zakiyah, R. and Andriana, D. (2020) 'PERBANDINGAN EFEK PERASAN LIDAH BUAYA (*Aloe vera* L.) DENGAN Povidone Iodine 10% TERHADAP JUMLAH SEL NEUTROFIL DARAH dan JARINGAN KULIT LUKA SAYAT PUNGGUNG TIKUS WISTAR JANTAN', *Universitas Islam Malang*, 1(1), pp. 1–10.
- Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia (2018) 'Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf', *Lembaga Penerbit Balitbangkes*, p. hal 156.
- Bonardo, B. *et al.* (2020) 'growth factor', pp. 254–259.
- Davis, S. (2022) 'Formulasi Dan Pengujian Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) Dengan Berbagai Variasi Basis Salep', *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*.
- Dewi, A. F. (2019) 'ANALISIS PENGGUNAAN EKSTRAK DAUN SENDOK (*Plantago major* Linn.) TERHADAP PROFIL HEMATOLOGI DAN HISTOPATOLOGI GINJAL IKAN MAS (*Cyprinus carpio*) YANG DIINFEKSI BAKTERI *Aeromonas hydrophila*', p. 26.

- Heuer, A. *et al.* (2021) 'Therapeutic Targeting of Neutrophil Extracellular Traps Improves Primary and Secondary Intention Wound Healing in Mice', *Frontiers in Immunology*, 12(February), pp. 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2021.614347.
- Ilmiah, J. *et al.* (2020) 'Hubungan Jumlah Kadar Limfosit dan Neutrofil Segmen Pada Apendisitis Akut Pendahuluan Appendisitis merupakan salah satu kasus tersering dalam bidang bedah abdomen yang', 9, pp. 1088–1093. doi: 10.35816/jiskh.v10i2.473.
- Irawan, F. R. (2024) 'Pemanfaatan Daun Sendok (*Plantago Major L.*) Untuk Pengobatan Asam Urat Masyarakat Jalan Tirtasari 1 Kelurahan Margasari Kecamatan Buahbatu', *USADA NUSANTARA: Jurnal Kesehatan Tradisiona*, 2(1).
- Julianty, S. M. (2024) 'Sosialisasi Kenali Vitamin C Lebih Dekat', *Jurnal Pengabdian Masyarakat Tjut Nyak Dhien*, 3(1), pp. 84–89. doi: 10.36490/jpmtnd.v3i1.1000.
- Kainde, A. R., Pangemanan, D. H. C. and Hutagalung, B. S. P. (2019) 'Uji efektivitas ekstrak daun sendok (*Plantago major L.*) terhadap waktu perdarahan pada tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*)', *e-GIGI*, 4(2). doi: 10.35790/eg.4.2.2016.14221.
- Kawatu, C., Bodhi, W. and Mongi, J. (2013) 'Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kucing-kucingan terhadap Kaar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar', *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*, 2(01), pp. 81–85. Available at: 117-2021-1-SM (1).pdf.
- Kusudaryati, D. P. D. and Prananingrum, R. (2022) 'The Effectiveness of Vitamin C Supplementation and Ambon Banana on Hemoglobin Levels in Anemia Young Women', *Urecol Journal. Part C: Health Sciences*, 2(1), pp. 15–21. doi: 10.53017/ujhs.134.
- Kusumastuti, E. and Heni Susilowati (2020) 'Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea L.*: A review', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 121(1), pp. 13–19. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109552.
- Lestaringrum, N. A., Karwur, F. F. and Martosupono, M. (2012) 'Pengaruh Vitamin E Tokotrienol dan Gabungannya dengan Asam Askorbat terhadap Jenis Leukosit Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*)', *Sains Medika*, 4(1), pp. 46–56.
- Leukosit, P. J. *et al.* (2018) 'Perbedaan jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit absolut pada penderita dm tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol', 7(2), pp. 854–862.

- Liu, C. *et al.* (2022) ‘Sprayable methacrylic anhydride-modified gelatin hydrogel combined with bionic neutrophils nanoparticles for scar-free wound healing of diabetes mellitus’, *International Journal of Biological Macromolecules*, 202(I), pp. 418–430. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.083.
- Liu, Z. *al* (2018) ‘No Title Role of ROS dan nutritional antioxidants in human diseases’, 1–44. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00477>.
- Mahmood, M. M. and Mahdi, A. K. (2022) ‘Experimental study of the effect of Plantago major leaves extract on contaminated excisional wound healing in rabbits’, *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 36(7), pp. 31–39. doi: 10.33899/ijvs.2022.134991.2432.
- Mescher, A. L. (2019) *Junqueira’s Basic Histology: Text & Atlas (15th ed), Morphologia*.
- Mulyani, S., Ardiningsih, P. and Jayuska, A. (2020) ‘Aktivitas Antioksidan Dan Antibakteri Ekstrak Daun Mentawa (*Artocarpus anisophyllus*)’, *Jurnal Jamu Indonesia*, 1(1), pp. 26–34.
- Novianti, S. C. *et al.* (2023) ‘Pengaruh Esktrak Daun Turi Merah (*Sesbania grandiflora* L.) terhadap Panjang Ulkus dan Jumlah Leukosit Mencit Diabetik’, *LenteraBio*, 12(1), pp. 70–81. Available at: <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index70>.
- Palumpun, E. F., Wiraguna, A. A. G. P. and Pangkahila, W. (2017) ‘Pemberian ekstrak daun sirih (*Piper betle*) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblas, dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*)’, *Jurnal e-Biomedik*, 5(1). doi: 10.35790/ebm.5.1.2017.15037.
- Pohara, H. A. (2020) ‘Aktivitas Imunostimulan SNEDDS Propolis Terhadap Parameter Jumlah Leukosit, Neutrofil dan Limfosit Pada Tikus Putih Jantan’, p. 40.
- Prihandari, R. and Muniroh, L. (2018) ‘Jus Semangka Menurunkan Neutrofil Tikus Jantan Galur Wistar Yang Terpapar Asap Rokok’, *Media Gizi Indonesia*, 11(2), p. 166. doi: 10.20473/mgi.v11i2.166-174.
- Pujiastuti, W. and Hapsari, D. K. (2014) ‘Kadar Haemoglobin Rendah Menghambat Penyembuhan Luka Perineum Diwilayah Kabupaten Magelang Tahun 2014.’, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1–15.
- Rahayu, K. I. N. *et al.* (2020) ‘The Effect of Ginger Extract (*zingiber officinale roscoe*) on the Number of Neutrophil Cells, Fibroblast and

Epithelialization on Incision Wound', *Journal of Physics: Conference Series*, 1569(3). doi: 10.1088/1742-6596/1569/3/032063.

- Rahmadona, Z., Syawal, H. and Lukistyowati, D. I. (2020) 'Gambaran Leukosit Ikan Jambal Siam (*Pangasius hypophthalmus*) yang Diberi Pakan Mengandung Ekstrak Daun Bakau (*Rhizophora apiculata*) dan dipelihara dalam Keramba Description of Leukocytes *Pangasius hypophthalmus* which is Fed with Extracts of Mangrove Leaf ', *Februari*, 25(1), pp. 79–87.
- Ramayani, S. L., Nugraheni, D. H. and Wicaksono, A. R. E. (2021) 'The influence of a method of the extraction of against the level of the total content of phenolic and total flavonoid leaves taro (*Colocasia esculenta* L.)', *Journal of Pharmacy*, 10(1), pp. 11–16.
- Reina, E. *et al.* (2017) 'The effects of *Plantago major* on the activation of the neutrophil respiratory burst', *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 3(4), pp. 268–272. doi: 10.4103/2225-4110.119706.
- Risky, M. N. *et al.* (2021) '3. Efficacy of *Jatropha* (*Jatropha curcas* L) Cream sap Leucocytes in Inflammation Phase of Wound Healing', *Jurnal Medika Veterinaria*, 14(2), pp. 111–118. doi: 10.21157/j.med.vet.v14i2.19092.
- Rohman, A., Riyanto, S. and Utari, D. (2020) 'ekstrak etil asetat buah Mengkudu serta fraksi-fraksinya Antioxidant activities , total phenolic and fla ... Aktivitas antioksidan , kandungan fenolik total dan kandungan flavonoid total ekstrak etil asetat buah Mengkudu serta fraksi-fraksinya Antioxidant', *ResearchGate*, (October).
- Rosales, C. (2018) 'Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types?', *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), pp. 1–17. doi: 10.3389/fphys.2018.00113.
- Safnowandi, S. (2022) 'Pemanfaatan Vitamin C Alami sebagai Antioksidan pada Tubuh Manusia', *Biocaster: Jurnal Kajian Biologi*, 2(1), pp. 6–13. doi: 10.36312/bjkb.v2i1.43.
- Schieber, M. and Chandel, N. S. (2014) 'ROS function in redox signaling and oxidative stress', *Current Biology*, 24(10), pp. R453–R462. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034.
- Schultz, G. S. *et al.* (2011) *Mechanisms of Vascular Disease: Principles of Wound Healing*.
- Setiawan, H. *et al.* (2021) 'Efek Ekstrak Etanol Daun Pepaya Calina Terhadap Profil Darah Tikus Wistar', *Gunung Djati Conference Series*, 6(December), pp. 210–217. Available at:

<https://conference.uinsgd.ac.id/index.php/>.

- Setiawan, H., Wulandari, S. W. and Fitriyani, A. N. (2021) 'Potensi Imunomodulator Herbal Ekstrak Etanol Daun Pepaya Varietas Calina terhadap Struktur Jaringan Limpa Tikus Putih Galur Wistar', *Jurnal Veteriner*, 22(4), pp. 531–539. doi: 10.19087/jveteriner.2021.22.4.531.
- Susanti, G. (2017) 'Efek Anti Inflamasi Ekstrak Daun Binahong [Anredera cordifolia (Ten.) Steenis] Topikal terhadap Jumlah PMN Neutrofil pada Tikus Jantan Sprague Dawley', *Jurnal Kesehatan*, 8(3), p. 351. doi: 10.26630/jk.v8i3.644.
- Thomas, N. A. *et al.* (2024) 'Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Masker Gel Peel-Off Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Secara In Vitro', *Jurnal Farmasi Teknologi Sediaan Dan Kosmetika*, 1, pp. 1–10.
- Treated, B. A. (2021) 'Gambaran Sel Eosinofil , Monosit , dan Basofil Setelah Pemberian Spirulina pada Ayam yang Diinfeksi Virus Flu Burung', 15(4), pp. 499–505.
- Triastuti, A. (2020) 'Aktivitas Penghambatan Migrasi Leukosit Ekstrak Diklorometana Daun Sendok (Plantago major) pada Mencit yang Diinduksi Tioglikolat', *EKSAKTA: Journal of Sciences and Data Analysis*, 19, pp. 208–215. doi: 10.20885/eksakta.vol19.iss2.art11.
- Utami, R. D., Kristina, T. N. and Yuniati, R. (2020) 'Spirulina platensis Extract Reduces Serum TNF-a, Neutrophils, and Increases Macrophage Count in Skin Incisional Mice Model', *Indonesian Journal of Environmental Management and Sustainability*, 4(2). doi: 10.26554/ijems.2020.4.2.34-38.
- Zhu, S. *et al.* (2021) 'The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing', *Cell Death and Disease*, 12(11), pp. 1–9. doi: 10.1038/s41419-021-04294-3.