

PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN SENDOK

(*Plantago Major L.*) TERHADAP KETEBALAN EPITEL

Studi Eksperimental pada Tikus *Galur Wistar* yang diberi Luka Insisi

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan

Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan oleh:

Kharisma Meika Pujawati

30102100116

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2025

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN SENDOK (*Plantago
Major L.*) TERHADAP KETEBALAN EPITEL

Studi Eksperimental pada Tikus *Galur Wistar* yang diberi luka insisi

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Kharisma Meika Pujawati

30102100116

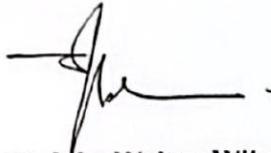
Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 30 Januari 2025

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

Pembimbing II



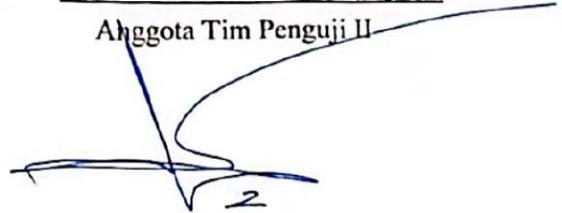
Dr. dr. Chodidjah, M.Kes

Anggota Tim Penguji I



dr. Sumarno M.Si.Med., Sp.PA

Anggota Tim Penguji II



Dr. dr. Tjatur Sembodo, MS

Semarang, 30 Januari 2025

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Kharisma Meika Pujawati

NIM : 30102100116

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

“PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN SENDOK (*Plantago Major L.*) TERHADAP KETEBALAN EPITEL (Studi Eksperimental pada Tikus *Galur Wistar* yang diberi Luka Insisi)”

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

Semarang, 09 Januari 2025

Yang menyatakan,

A 10,000 Indonesian postage stamp (METERA TEMPEL) with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '10000', 'METERA TEMPEL', and 'Code 1AJX682396758'.

Kharisma Meika Pujawati

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah rabbil'aalamiin, puji Syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam penulis kirimkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta para sahabat dan keluarga beliau yang telah memberikan tauladan dalam menjalani kehidupan di dunia dan di akhirat.

Penulisan skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Pendidikan Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK DAUN SENDOK (*Plantago Major L.*) TERHADAP KETEBALAN EPITEL”**.

Dalam Menyusun dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr.H. Gunarto, SH.,M.Hum, selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SH, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes dan Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan II yang telah banyak memberi ilmu dan meluangkan waktu untuk membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

4. dr. Sumarno, M.Si.Med.,Sp.PA dan Dr. dr. Tjatur sembodo, MS selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktunya untuk mengarahkan dan memberi masukan kepada penulis sehingga penulis dapat memperbaiki kekurangan dari skripsi ini.
5. Staf Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi dan Staf Laboratorium Riset Terpadu FKG Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan izin dilaksanakan penelitian dan membantu peneliti sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Kepada kedua orang tua tercinta, Ayah Pujiyono dan Ibu Susana Dewi Ernawati, terimakasih telah mendidik, mendo'a kan yang terbaik, selalu memberikan dukungan, perhatian, dan kepercayaan kepada putrinya untuk meraih cita - cita masa kecilnya. Terimakasih telah mengusahakan segala yang diperlukan penulis serta menerima keputusan penulis.
7. Kepada Marshanda Dwi Pujawati terimakasih sudah bertahan serta menjadi adik yang baik, terimakasih atas segala do'a, pengertian, dukungan dan apresiasi yang selalu diberikan kepada penulis.
8. Kepada keluarga besar, mbah, bulek, ponakan serta keluarga lainnya terimakasih atas segala do'a serta dukungan dan kepercayaan bahwa penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
9. Kepada Ferry Pramana terimakasih atas motivasi, waktu yang diberikan kepada penulis, telah mendukung, mendengarkan keluh kesah dan memberikan semangat kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

10. Kepada Fitria Tiara Sani, Dellia Natasya, dan Apriliyani terimakasih telah menjadi teman yang selalu mendukung penulis, menemani dan membantu penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman – teman penulis yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang selalu berdoa dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun.

Harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi para pembaca, dan menjadi salah satu sumbangan untuk dunia ilmiah dan kedokteran.

Wassalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, Januari 2025

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR ISTILAH	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Utama	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Epitelisasi	5
2.2. Kulit	7
2.2.1. Definisi kulit	7
2.2.2. Fungsi Kulit	8
2.3. Luka	10
2.3.1 Definisi Luka	10
2.3.2 Klasifikasi Luka	10
2.3.3 Proses Penyembuhan Luka	12
2.3.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka	16

2.4. Daun Sendok.....	17
2.4.1 Definisi Daun Sendok	17
2.4.2 Taksonomi	18
2.4.3 Morfologi	18
2.4.4 Kandungan dalam Daun Sendok	18
2.4.5 Manfaat Daun Sendok.....	19
2.5. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sendok terhadap Epitelisasi pada Tikus Galur Wistar yang diberi Luka Insisi	19
2.6. Tikus Galur Wistar	20
2.7. Kerangka Teori	22
2.8. Kerangka Konsep.....	23
2.9. Hipotesis.....	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	24
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	25
3.2.1. Variabel	25
3.2.2. Definisi Operasional	26
3.3. Populasi dan Sampel	26
3.3.1 Populasi.....	26
3.3.2 Sampel.....	27
3.3.3 Kriteria Inklusi.....	28
3.3.4 Kriteria Eksklusi	28
3.3.5 Kriteria Drop Out.....	28
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	28
3.4.1 Instrumen Penelitian	28
3.4.2 Bahan Penelitian	28
3.5. Cara Penelitian.....	29
3.5.1 Pembuatan luka Insisi pada Tikus Galur Wistar	29
3.5.2 Pembuatan ekstrak daun sendok gel 10 %, 20 % dan 30%.....	29
3.5.3 Pemberian perlakuan.....	30
3.5.4 <i>Euthanasia</i> pada tikus	30

3.5.5 Pembuatan Preparat Histopatologi	31
3.5.6 Pewarnaan dengan <i>Hematoxyline Eosin</i> (HE).....	32
3.5.7 Pengukuran Ketebalan Epitel	33
3.6. Tempat dan Waktu.....	33
3.6.1 Tempat Penelitian	33
3.6.2 Waktu Penelitian	33
3.7. Alur Penelitian	34
3.8. Analisis Data.....	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
4.1. Hasil Penelitian	36
4.2. PEMBAHASAN	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	46
5.1. KESIMPULAN.....	46
5.2. SARAN	46
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN	55



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil Pengukuran Rerata Epitel	37
---	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jaringan Epitel (Mescher, 2021).....	5
Gambar 2.2 Kulit (Sherwood, 2014).....	8
Gambar 2.3 Tanaman Daun Sendok (Mutiara Sinaga, 2018).....	17
Gambar 2. 4 Kerangka Teori	22
Gambar 2. 5 Kerangka konsep	23
Gambar 3.1 Rancangan Penelitian.....	24
Gambar 3.2 Alur Penelitian	34
Gambar 4.1 Diagram rerata tebal epitel.	38
Gambar 4. 2 Gambaran Mikroskopis Tebal Epitel Luka Insisi Tikus.....	39



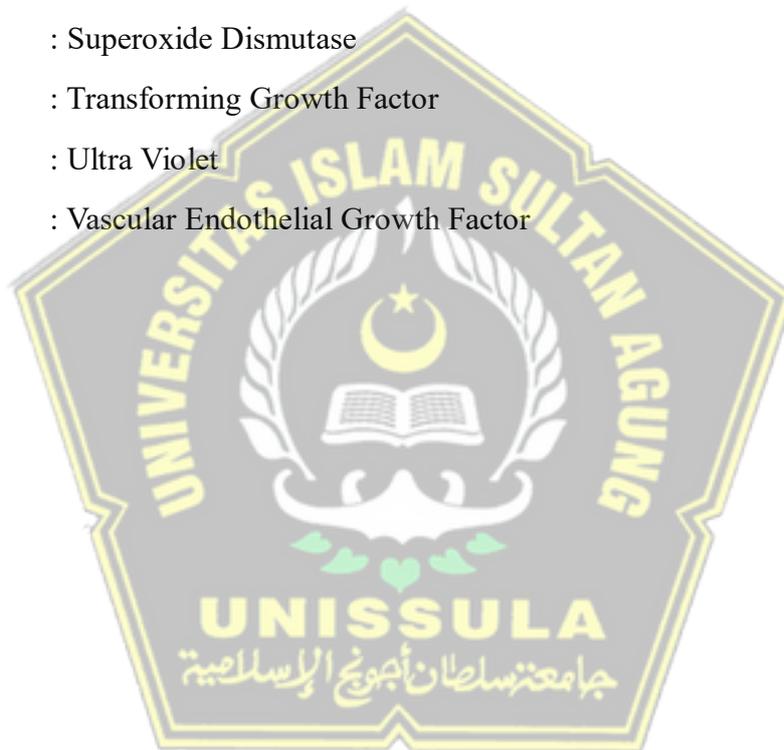
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Rerata Penelitian Tebal Epitel.....	55
Lampiran 2. Hasil SPSS Penelitian.....	57
Lampiran 3. Ethical Clearence	59
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian	60
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	61
Lampiran 6. Surat Keterangan Bebas Peminjaman	63
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian.....	64



DAFTAR ISTILAH

ECM	: Extracellular Matrix
EGF	: Epidermal Growth Factor
KGF	: Keratinocyte growth factor
MMP	: Matriks Metaloproteinase
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: Reactive Oxygen Species
SOD	: Superoxide Dismutase
TGF	: Transforming Growth Factor
UV	: Ultra Violet
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor



INTISARI

Prevalensi luka sayat di Indonesia cukup tinggi, sehingga memerlukan metode penyembuhan yang efektif. Proses penyembuhan luka terdiri dari fase hemostatik, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase penyusunan ulang/ *remodelling*. Pengobatan luka saat ini banyak menggunakan obat tradisional. Daun sendok (*Plantago Major L.*) dikenal memiliki kandungan bioaktif seperti saponin, flavonoid, dan tannin yang berperan dalam epitelisasi dan penyembuhan luka. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak daun sendok terhadap ketebalan epitel pada tikus Wistar dengan luka insisi.

Penelitian ini menggunakan metode eksperimen dengan desain *post-test only control group*. Sampel terdiri dari 24 tikus Wistar yang dibagi menjadi empat kelompok: kontrol (tanpa perlakuan), kelompok perlakuan gel ekstrak daun sendok 10%, 20%, dan 30%. Gel diaplikasikan pada luka setiap hari selama 10 hari. Pada hari ke-10 tikus dimatikan dan diambil jaringan kulit. Ketebalan epitel luka diukur menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE), diamati dengan mikroskop pembesaran 40x, dan di uji statistik dengan uji *One-Way ANOVA*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 10% (P1) memiliki rerata ketebalan epitel tertinggi (70,41 μm), diikuti oleh kelompok kontrol (62,26 μm). Kelompok perlakuan 20% dan 30% memiliki rerata lebih rendah, masing-masing 41,85 μm dan 40,28 μm . Diuji statistik dengan uji *One-Way ANOVA* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok.

Kesimpulannya, pemberian gel ekstrak daun sendok (*Plantago Major L.*) tidak berpengaruh terhadap ketebalan epitel luka insisi tikus galur wistar secara statistik. Secara klinis pemberian gel ekstrak daun sendok (*Plantago Major L.*) 10 % paling efektif memiliki rerata tebal epitel paling tinggi pada hari ke-10 yang merupakan fase proliferasi.

Kata kunci : Daun sendok, ketebalan epitel, luka insisi, tikus Wistar, gel ekstrak.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kulit merupakan organ tubuh paling luar dan berfungsi sebagai proteksi, untuk melindungi tubuh dari sinar UV, regulasi suhu, mengeluarkan keringat, merespon rangsangan suhu, nyeri, sentuh, tekanan, dan melindungi permukaan tubuh dari abrasi (Eroschenko, 2016). Luka (*vulnus*) adalah rusak atau hilangnya sebagian jaringan tubuh yang menyebabkan fungsi perlindungan kulit rusak karena hilangnya kontinuitas jaringan epitel yang disebabkan oleh trauma benda tajam maupun benda tumpul, paparan zat kimia, ledakan, ataupun gigitan hewan. Bentuk luka bermacam-macam tergantung penyebabnya, luka sayat atau luka insisi (*vulnus scissum*) disebabkan benda tajam, luka tusuk (*vulnus punctum*) disebabkan karena benda runcing (Sjamsuhidajat- de jong, 2017). Proses penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase, yaitu fase hemostatik, fase inflamasi, fase proliferasi (angiogenesis, pembentukan jaringan fibroblas dan re-epitelisasi), fase penyusunan ulang / *remodelling* (Kumar et al., 2018). Saat ini pengobatan luka insisi sudah banyak yang menggunakan obat tradisional yang dibuktikan dengan penelitian (Mustikasari et al., 2020) menyatakan bahwa ekstrak daun afrika efektif memiliki kandungan saponin yang berperan dalam peningkatan epitelisasi pada proses penyembuhan luka pada tikus yang diberikan luka insisi. Daun sendok memiliki beberapa kandungan yang sama dengan daun afrika seperti: saponin selain itu daun sendok dapat digunakan

sebagai anti-inflamasi, antioksidan, antiviral, untuk penyembuhan luka (Abedneju R et al., 2016).

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2013 prevalensi kecelakaan yang menyebabkan cedera di Indonesia sebesar 8,2%. Tiga luka yang sering dialami adalah luka sayat 23,3%, keseleo 27,5%, dan tergores / memar 70,9% (Lestari et al., 2023). Berdasarkan hasil data (Riskesdas, 2018) untuk jenis luka yang sering dialami adalah luka lecet (*abrasion*) sebanyak 64,1%, diikuti oleh luka sayat (*vulnus scissum*) sebanyak 20,1% dan luka bakar sebanyak 1,3%. Ini menunjukkan bahwa prevalensi terjadinya luka di Indonesia tergolong tinggi, salah satunya luka sayat atau insisi. Penanganan luka yang salah menyebabkan luka itu sulit sembuh. Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh epitelisasi karena semakin cepat proses epitelisasi semakin cepat maka semakin cepat pula proses penyembuhan luka. Proses epitelisasi dapat dipengaruhi dari obat apa yang diberikan (Isrofah et al., 2015).

Berdasarkan hasil dari beberapa penelitian, Indonesia merupakan negara yang beriklim tropis , yang memiliki sekitar 1.300 jenis tanaman berkhasiat obat dan 300 jenis tanaman yang dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional. Tanaman obat merupakan tanaman yang digunakan untuk menyembuhkan luka (Maturahmah & Prafiadi, 2021). Tanaman yang dipakai untuk menghentikan perdarahan adalah jenis tanaman *stypic*, salah satunya adalah daun sendok (Abedneju R et al., 2016). Menurut (Dewi, 2019; Sitorus, 2017) ekstrak etanol daun sendok (*Plantago major* L) mengandung alkaloid,

saponin, tannin, flavonoid, glikosida dan steroid, kandungan tersebut memiliki efek antioksidan yang membantu dalam proses penyembuhan luka.

Berdasarkan uraian diatas penelitian ini untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian gel ekstrak daun sendok (*Plantago Major L.*) terhadap ketebalan epitel pada tikus galur wistar yang diberi luka insisi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak daun sendok (*Plantago Major L.*) terhadap ketebalan epitel pada tikus galur wistar yang diberi luka insisi ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Utama

Mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak daun sendok terhadap ketebalan epitel pada tikus galur wistar yang diberi luka insisi.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak daun sendok dosis 10%, 20% dan 30% terhadap ketebalan epitel pada tikus galur wistar yang diberi luka insisi.
- b. Mengetahui perbedaan ketebalan epitel antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada tikus galur wistar yang diberi luka insisi.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk mengembangkan manfaat dari pemberian gel ekstrak daun sendok pada penyembuhan luka insisi dilihat dari ketebalan epitel.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan menambah pengetahuan mengenai manfaat dari tanaman daun sendok dengan sediaan gel yang di uji terhadap penyembuhan luka.



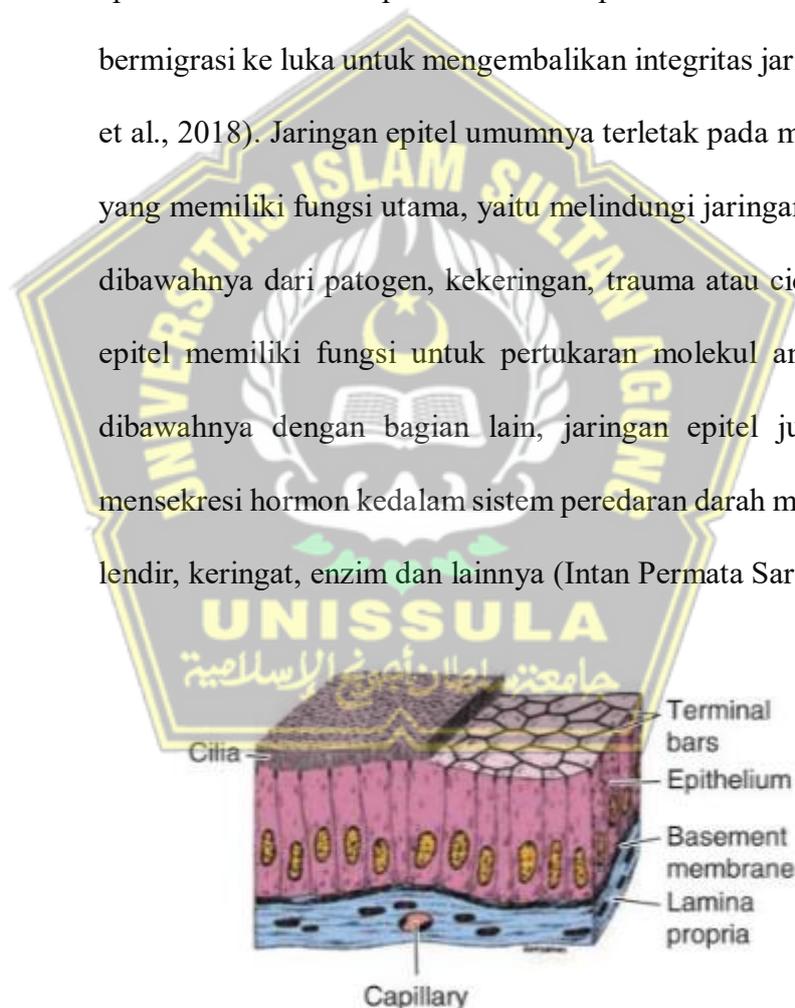
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epitelisasi

2.1.1. Definisi Epitelisasi

Epitelisasi adalah tahapan penyembuhan luka dengan cara sel epitel sisa akan memproduksi faktor pertumbuhan baru dan akan bermigrasi ke luka untuk mengembalikan integritas jaringan (Kumar et al., 2018). Jaringan epitel umumnya terletak pada membran basal yang memiliki fungsi utama, yaitu melindungi jaringan yang berada dibawahnya dari patogen, kekeringan, trauma atau cedera, jaringan epitel memiliki fungsi untuk pertukaran molekul antara jaringan dibawahnya dengan bagian lain, jaringan epitel juga berfungsi mensekresi hormon kedalam sistem peredaran darah maupun sekresi lendir, keringat, enzim dan lainnya (Intan Permata Sari et al., 2014).



Gambar 2.1 Jaringan Epitel (Mescher, 2021)

2.1.2. Proses Epitelisasi

Mekanisme epitelisasi terdiri dari beberapa fase menurut (Mustikasari et al., 2020):

a. Migrasi

Sel sel epitel tepi luka mulai bermigrasi ke arah pusat luka.

Sel ini akan menghasilkan enzim proteolitik yang akan melarutkan matriks ekstraseluler.

b. Proliferasi

Sel epitel yang telah bermigrasi kemudian akan membelah diri secara aktif untuk meningkatkan jumlahnya. Di bantu dengan faktor pertumbuhan seperti, Epidernal Growth Factor (EGF), Keratinocyte Growth Factor (KGF), Transforming Growth Factor (TGF- α).

c. Diferensiasi sel epitel

Sel epitel baru yang terbentuk akan mengalami diferensiasi untuk membentuk struktur dan fungsi yang spesifik sesuai dengan lokasi luka. Diferensiasi keratinosit menunjukkan bahwa luka terdapat dikulit.

Sel epitel dimiliki tubuh dan terletak di epidermis, pada saat kulit terkena benda tajam dan menyebabkan luka maka jaringan epitel di sekitar akan putus, sehingga sel epitel yang terputus akan melakukan proses epitelisasi (Kumar et al., 2018). Pada saat proliferasi sel epitel akan membentuk dan mensekresikan enzim

proteolitik Matriks Metaloproteinase (MMP) , peran matriks metaloproteinase adalah untuk membentuk kembali Matriks Ekstraseluler/ Extracellular Matrix (ECM) , migrasi sel, aktivasi faktor mitogenik. Migrasi sel terus berlanjut hingga sel epitel bertemu dengan sel tambahan membentuk lapisan baru. Epitelisasi menjadi penanda klinis dari penyembuhan luka (Sayogo et al., 2017). Epitelisasi dapat diamatai pada tikus yang diberikan luka insisi (Mustikasari et al., 2020).

2.2. Kulit

2.2.1. Definisi kulit

Kulit adalah organ terbesar di tubuh, kulit juga dikenal sebagai integumen (*integumentum*, pelapis) atau dikenal sebagai lapisan kutaneus. Kulit terdiri dari beberapa lapisan (Mescher, 2014):

1. Epidermis

Epidermis adalah lapisan luar kulit yang terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk yang terdiri atas sel – sel yang disebut keratinosit. Terdapat tiga jenis sel epidermis: sel melanosit penghasil pigmen, sel langerhans penyaji antigen, dan sel markel.

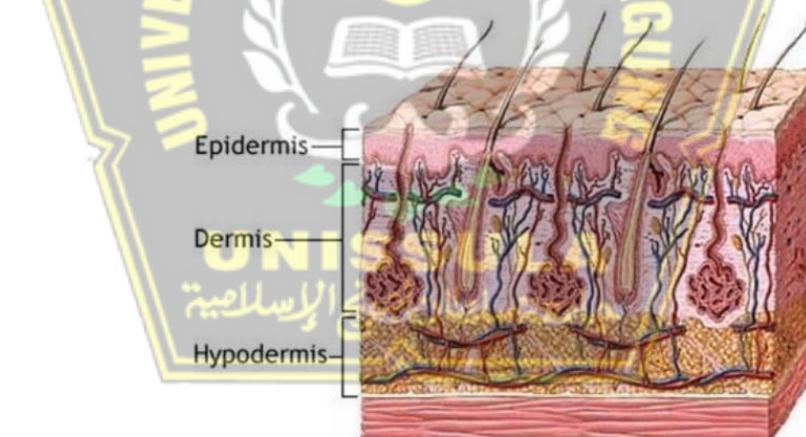
2. Dermis

Dermis adalah lapisan jaringan ikat yang menunjang epidermis dan mengikatnya pada jaringan dibawahnya, yaitu

subkutan (hipodermis). Pembentuk utama lapisan dermis adalah serabut kolagen dan elastin.

3. Jaringan Subkutan

Jaringan subkutan atau lapisan hipodermis tersusun atas jaringan ikat dan jaringan adiposa yang membentuk *fasia superficial* yang tampak secara anatomis. Terdiri dari sel sel lemak, ujung saraf tepi, pembuluh darah dan pembuluh getah bening. Jaringan subkutan memiliki fungsi sebagai penahan terhadap benturan ke organ tubuh bagian dalam, memberi bentuk pada tubuh, mempertahankan suhu tubuh dan tempat menyimpan cadangan makanan.



Gambar 2.2 Kulit (Sherwood, 2014)

2.2.2. Fungsi Kulit

Kulit berkontak langsung dengan lingkungan luar, yang menunjukkan kulit mempunyai fungsi penting bersifat melindungi. Fungsi kulit ada beberapa, yaitu: (Eroschenko, 2016)

a. Proteksi

Epitel berlapis berkeratin pada epidermis melindungi permukaan tubuh dari abrasi mekanis dan membentuk sawar fisik bagi patogen dan mikroorganisme asing. Meningkatnya sintesis pigmen melanin oleh melanosit melindungi kulit dari sinar UV.

b. Regulasi Suhu

Pada saat dilingkungan panas akan meningkatkan pengeluaran keringat. Berkeringat berfungsi untuk menurunkan suhu tubuh dengan cara penguapan (evaporasi). Pada di suhu dingin, panas tubuh dihemat dengan konstiksi pembuluh - pembuluh darah superfisial, berkurangnya aliran darah kekulit dan tertahannya panas inti di tubuh. Suhu didalam tubuh dalam rentang normal.

c. Persepsi Sensorik

Kulit merupakan organ sensorik besar yang mendeteksi lingkungan eksternal dikarenakan memiliki banyak ujung saraf sensorik berkapsul atau bebas di kulit berespon terhadap rangsangan suhu, sentuh, nyeri dan tekanan.

d. Ekskresi

Pembentukan keringat oleh kelenjar keringat, air, garam natrium, urea dan zat sisa bernitrogen disekresikan melalui permukaan kulit.

2.3. Luka

2.3.1 Definisi Luka

Luka (*vulnus*) adalah rusak atau hilangnya sebagian jaringan tubuh yang menyebabkan fungsi perlindungan kulit rusak karena hilangnya kontinuitas jaringan epitel yang disebabkan oleh trauma benda tajam maupun benda tumpul, paparan zat kimia, ledakan, ataupun gigitan hewan (Sjamsuhidajat - de jong, 2017).

2.3.2 Klasifikasi Luka

a. Berdasarkan waktu penyembuhan luka (Ananda et al., 2024):

1) Luka Akut

Luka yang sembuh sesuai dengan periode waktu yang diharapkan. Luka akut dapat dikategorikan sebagai:

1. Luka akut pembedahan, contoh: insisi, eksisi
2. Luka akut bukan pembedahan, contoh: luka bakar
3. Luka akut akibat faktor lain, contoh: abrasi, laserasi, atau injuri pada lapisan kulit superfisial.

2) Luka kronis

Luka yang proses penyembuhannya mengalami keterlambatan. Contoh: luka decubitus, luka diabetes.

b. Berdasarkan proses terjadinya luka (Abdurrahmat, 2014):

1) Luka sayat atau luka insisi

Merupakan jenis luka yang diakibatkan oleh irisan benda tajam. Sering menimbulkan rusaknya pembuluh darah bila

irisannya cukup dalam. Derajat kedalam luka insisi pada kulit dapat digolongkan menjadi (Winandi Situmorang, 2022):

a) Stadium I

Pada stadium ini, kulit terlihat utuh tetapi terdapat peningkatan suhu di permukaan kulit, tekstur jaringan dan warna disekitar luka menjadi kemerahan.

b) Stadium II

Pada stadium ini, luka menyebabkan rusaknya jaringan hingga mencapai epidermis dan sebagian mengenai dermis.

c) Stadium III

Pada stadium ini, luka menyebabkan rusaknya seluruh jaringan epidermis sampai ke dermis dan tidak mencapai fascia.

d) Stadium IV

Pada stadium ini, luka merusak seluruh jaringan dari kulit sehingga mencapai jaringan di bawah kulit. Pada stadium ini akan di temukan nekrosis jaringan.

2) Luka memar

Luka yang diakibatkan oleh benturan tubuh dengan benda tumpul yang diikuti oleh kerusakan bagian dalam tubuh yang lunak, kerusakan tulang, perdarahan atau pembengkakan.

3) Luka gores

Luka gores merupakan jenis luka yang tidak terlalu dalam tetapi memiliki permukaan yang sangat lebar, terjadi akibat kulit tergores pada permukaan yang kasar. Pembuluh yang rusak hanya dibagian perifer.

4) Luka bakar

Luka yang timbul akibat terbakarnya bagian tubuh. Luka bakar dibedakan menjadi beberapa, yaitu luka bakar ketebalan parsial kulit yang terbakar hanya sampai pada jaringan epidermis dan jaringan dermis tetap utuh, dan luka bakar total dimana sebagian dermis ikut terbakar sehingga banyak cairan dan protein tubuh ikut hilang.

2.3.3 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka kulit dapat diklasifikasikan menjadi beberapa, yaitu penyembuhan primer merujuk pada regenerasi epitel dengan parut minimal seperti tepi sayatan operasi yang saling bertemu dan penyembuhan sekunder merujuk pada luka yang lebih besar sembuh dengan kombinasi regenerasi dan jaringan parut. Proses penyembuhan luka adalah sebagai berikut (Kumar et al., 2018):

a. Fase Hemostatik

Fase ini terjadi dalam hitungan detik setelah terjadi kerusakan, sehingga terbentuk sumbatan hemostatik untuk menghentikan perdarahan dan menyediakan penyangga untuk sel inflamasi yang menginfiltrasi.

b. Fase Inflamasi

Inflamasi merupakan respon perdana dan cepat terhadap infeksi. Inflamasi dibagi menjadi dua, yaitu inflamasi akut terjadi dalam hitungan jam atau beberapa hari saja. Ketika respon awal gagal mengeliminasi pemicu akan berlanjut menjadi jenis inflamasi berlanjut yang disebut inflamasi kronis durasinya panjang dengan lebih banyak kerusakan jaringan, terdapat limfosit dan makrofag, proliferasi pembuluh darah dan fibrosis.

Ketika mikroba memasuki jaringan atau pada saat jaringan mengalami kerusakan maka akan dideteksi oleh sel residen, termasuk makrofag, sel dendritik, sel mast, dan sel jenis lainnya. Sel-sel ini akan mensekresi molekul sitokin dan mediator. Mediator akan mengaktifasi leukosit dan meningkatkan kemampuannya untuk menghancurkan dan memusnahkan zat pengganggu.

Dimana manifestasi eksternal dari inflamasi ditandai dengan adanya panas (*kalor*), kemerahan (*rubor*), pembengkakan (*tumor*), nyeri (*dolor*), dan kehilangan fungsi. Manifestasi terjadi akibat perubahan vaskular serta rekrutmen dan aktivasi leukosit. Makrofag dan netrofil akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) untuk membantu mempercepat penyembuhan luka.

Makrofag adalah pekerja seluler utama dalam proses perbaikan ada dua jenis makrofag, yaitu makrofag M1 dan

makrofag M2. Makrofag M1 membersihkan mikrob dan jaringan nekrotik serta mendorong inflamasi dalam lingkaran umpan balik positif sedangkan makrofag M2 memproduksi faktor pertumbuhan yang menstimulasi proliferasi. Saat zat perusak dan sel nekrotik telah dibersihkan, inflamasi akan mereda ditandai dengan tidak ada manifestasi dari inflamasi.

c. Fase Proliferasi

Proliferasi penting untuk tumbuh kembang, mempertahankan homeostasis jaringan, dan penggantian sel yang mati atau rusak. Proses proliferasi berlangsung kurang lebih 10 hari. Ada beberapa jenis sel berproliferasi selama perbaikan jaringan, salah satunya adalah sel epitel yang akan berupaya untuk merestorasi struktur normal disebut dengan proses re-epitelisasi, sel endotel vaskular untuk menciptakan pembuluh darah yang memberikan nutrisi yang diperlukan untuk proses perbaikan disebut dengan proses angiogenesis, dan fibroblas sebagai sumber jaringan fibrosa yang membentuk parut yang disebut dengan proses pembentukan jaringan fibroblas.

Jaringan mampu memperbaiki dirinya sendiri contohnya pada beberapa jaringan yang kadang disebut dengan jaringan labil, sel yang hilang akan digantikan dengan sel baru yang berasal dari sel punca, contoh jaringan jenis ini adalah epitel dipermukaan, lapisan basal dari epitel skuamosa di kulit. Proliferasi sel

didorong oleh sinyal yang diberikan dari faktor pertumbuhan (EGF, KGF, TGF- α) dan dari matriks ekstraseluler. Faktor pertumbuhan biasanya diproduksi oleh sel di lokasi kerusakan, sumber paling penting adalah makrofag yang diaktivasi oleh kerusakan jaringan, sel epitel dan stroma juga dapat memproduksi beberapa faktor pertumbuhan. Sel epitel akan berproliferasi dan bermigrasi untuk menutup luka. Sel epitel akan merespon terhadap produksi lokal faktor pertumbuhan dan bermigrasi ke luka untuk menutup dan mengembalikan integritas jaringan. Pada fase ini seluruh sel epitel pada keadaan berproliferasi, lapisan epidermis terbentuk dan matang dibantu dengan TGF- β yang merupakan salah satu faktor pertumbuhan, mempercepat pematangan untuk memperbaiki fungsi kulit.

d. Fase penyusunan ulang / *Remodelling*

Proses ini dimulai 2 hingga 3 minggu dan dapat berlangsung hingga hitungan bulan atau tahun. Setelah jaringan parut terbentuk akan terjadi penyusunan ulang untuk meningkatkan kekuatan dan kemudian mengerut. Kekuatan luka mengerut disebabkan oleh ikatan silang kolagen dan peningkatan ukuran serta kolagen, pada fase ini terjadi perubahan tipe kolagen dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I yang lebih kuat. Kekuatan elastis kulit meningkat, perbaikan jaringan kulit tidak akan sekuat jaringan kulit yang tidak pernah mengalami luka.

2.3.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Pemulihan jaringan dalam proses penyembuhan luka dapat terganggu oleh beberapa faktor, yaitu faktor ekstrinsik seperti infeksi atau faktor intrinsik (Kumar et al., 2018) :

a. Infeksi

Merupakan salah satu penyebab terpenting dalam keterlambatan pemulihan jaringan dan penyebab sistemik penting yang menyebabkan penyembuhan luka abnormal.

b. Status Gizi

Malnutrisi protein dan defisiensi vitamin C akan menghambat sintesis kolagen dan memperlambat penyembuhan.

c. Faktor Mekanis

Tekanan lokal yang meningkat atau torsio dapat menyebabkan tepi luka menjauh (menganga).

d. Benda Asing

Benda asing dapat menghambat dari migrasi sel-sel epitel, dan dapat menyebabkan peradangan kronis, meningkatkan resiko infeksi.

e. Jenis dan Keparahan Kerusakan Jaringan

Hal ini dapat mempengaruhi pemulihan. Pemulihan sempurna terjadi pada jaringan yang tersusun oleh sel yang mampu berproliferasi, jejas yang sangat berat dapat berakibat pada

regenerasi jaringan yang tidak sempurna dan kehilangan sebagian fungsi. Jejas yang tersusun oleh sel yang tidak membelah akan menyebabkan jaringan parut.

2.4. Daun Sendok

2.4.1 Definisi Daun Sendok

Daun sendok (*Plantago major* L) merupakan tanaman yang dipercaya sebagai obat tradisional untuk menyembuhkan penyakit (Dermiati et al., 2016). Tanaman daun sendok dikenal dengan nama latin *Plantago Major*, tetapi dikenal juga dengan *Plantago Asiatica* L., atau *Plantago Depressa willd.* Tanaman daun sendok memiliki beberapa nama daerah seperti: daun urat, kuping menjangan, ki urat ceuli, sangkabuwah, sangkubah, torngoat, dan suri pandak (Bangun, 2016).



Gambar 2.3 Tanaman Daun Sendok (Mutiara Sinaga, 2018)

2.4.2 Taksonomi

Klasifikasi daun sendok adalah sebagai berikut (Mutiara Sinaga, 2018):

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Lamiales

Famili : Plantaginaceae

Genus : *Plantago*

Spesies : *Plantago major* L.

2.4.3 Morfologi

Daun sendok pada (Gambar 2.3) memiliki ciri-ciri: tumbuhan yang mempunyai daun berwarna hijau dengan panjang 5-10 cm dan lebar 4-9 cm. Tumbuh tegak, bertangkai panjang dan berdaun tunggal. Bentuk daun bundar dengan tepi rata atau dengan tepi bergerigi kasar tidak teratur, permukaan licin dan sedikit berbulu (Mutiara Sinaga, 2018).

2.4.4 Kandungan dalam Daun Sendok

Daun sendok (*Plantago Major* L.) memiliki peran dalam penyembuhan luka. Hasil pengujian kandungan fitokimia daun sendok memiliki kandungan tannin, alkaloid, saponin, steroid dan flavonoid (Wati, 2017). Tanaman daun sendok (*Plantago Major* L)

merupakan tanaman dari family Plantaginaceae yang mengandung senyawa kimia antara lain senyawa fenolik, asam karboksilat, flavonoid, asam askorbat (vitamin C), kolin dan niasin (Dermiati et al., 2016).

2.4.5 Manfaat Daun Sendok

Daun sendok memiliki berbagai manfaat seperti anti-inflamasi, diuretic, antipiretik, dan ekspektoran (Rahimsyah, 2020). Selain itu daun sendok memiliki manfaat lain seperti anti-jamur, antioksidan dan anti-virus yang dapat membantu mempercepat dari penyembuhan luka (Dewi, 2019; Shirley, et.al, 2015). Selain itu manfaat lain daun sendok adalah sebagai obat mengatasi peradangan, peluruh dahak, menghentikan batuk, mencegah panas dalam, menurunkan demam, melancarkan sistem pencernaan, penyembuhan infeksi saluran kemih (Angelin & Sukadana, 2021). Daun sendok dapat digunakan untuk pengobatan dari berbagai penyakit lain seperti: bisul, kudis, batu ginjal, rematik, wasir, hepatitis dan radang usus buntu (Rahimsyah, 2020).

2.5. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sendok terhadap Ketebalan Epitel pada Tikus Galur Wistar yang diberi Luka Insisi

Proses penyembuhan luka dapat diamati secara histopatologi dengan melihat ketebalan epitel. Epitelisasi merupakan tahap penyembuhan luka dimana terjadi proses migrasi, proliferasi dan diferensiasi epitel (Mustikasari et al., 2020). Proses epitelisasi yang baik dapat dibuktikan dengan mengukur

tebal dan lebar celah epitel yang terbentuk pada perbaikan luka, mengukur dari stratum basale sampai stratum korneum yang terbentuk (Rupina et al., 2015).

Daun sendok (*Plantago Major L.*) memiliki kandungan tannin, alkaloid, saponin, steroid dan flavonoid (Wati, 2017). Senyawa tersebut berperan terhadap anti-inflamasi dan antioksidan. Tannin dan flavonoid mampu menjadi antibakteri dan juga bertanggung jawab terhadap peningkatan ketebalan epitel (Mustikasari et al., 2020). Menurut (Wati, 2017) daun sendok mengandung saponin, dimana saponin memiliki peranan penting pada proses epitelisasi, dimana saponin akan meningkatkan fibronektin, yang akan menghasilkan gumpalan fibrin yang merupakan dasar dari epitelisasi jaringan (Megawati et al., 2020). Pemberian daun sendok terhadap luka insisi dapat membantu mempercepat proses epitelisasi, dimana semakin cepat proses epitelisasi maka semakin cepat pula luka akan sembuh (Isrofah et al., 2015).

2.6. Tikus Galur Wistar

Tikus galur wistar adalah jenis tikus yang paling banyak digunakan dalam penelitian, dikarenakan tikus ini fisiologinya mirip dengan manusia (Winandi Situmorang, 2022). Keuntungan dalam menggunakan tikus jenis ini adalah perawatan yang mudah, serta mudah berkembangbiak, dan mempunyai kemampuan metabolik yang relatif cepat dan memiliki sensitifitas yang cukup tinggi apabila digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan sistem metabolik tubuh. Tikus jantan lebih banyak digunakan karena memiliki periode pertumbuhan yang lebih lama

dibandingkan betina (Winandi Situmorang, 2022; Rochmanawati, 2018).

Taksonomi dari tikus galur wistar adalah sebagai berikut (Winandi Situmorang, 2022):

Kingdom : Animalia

Divisi : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Reudentia

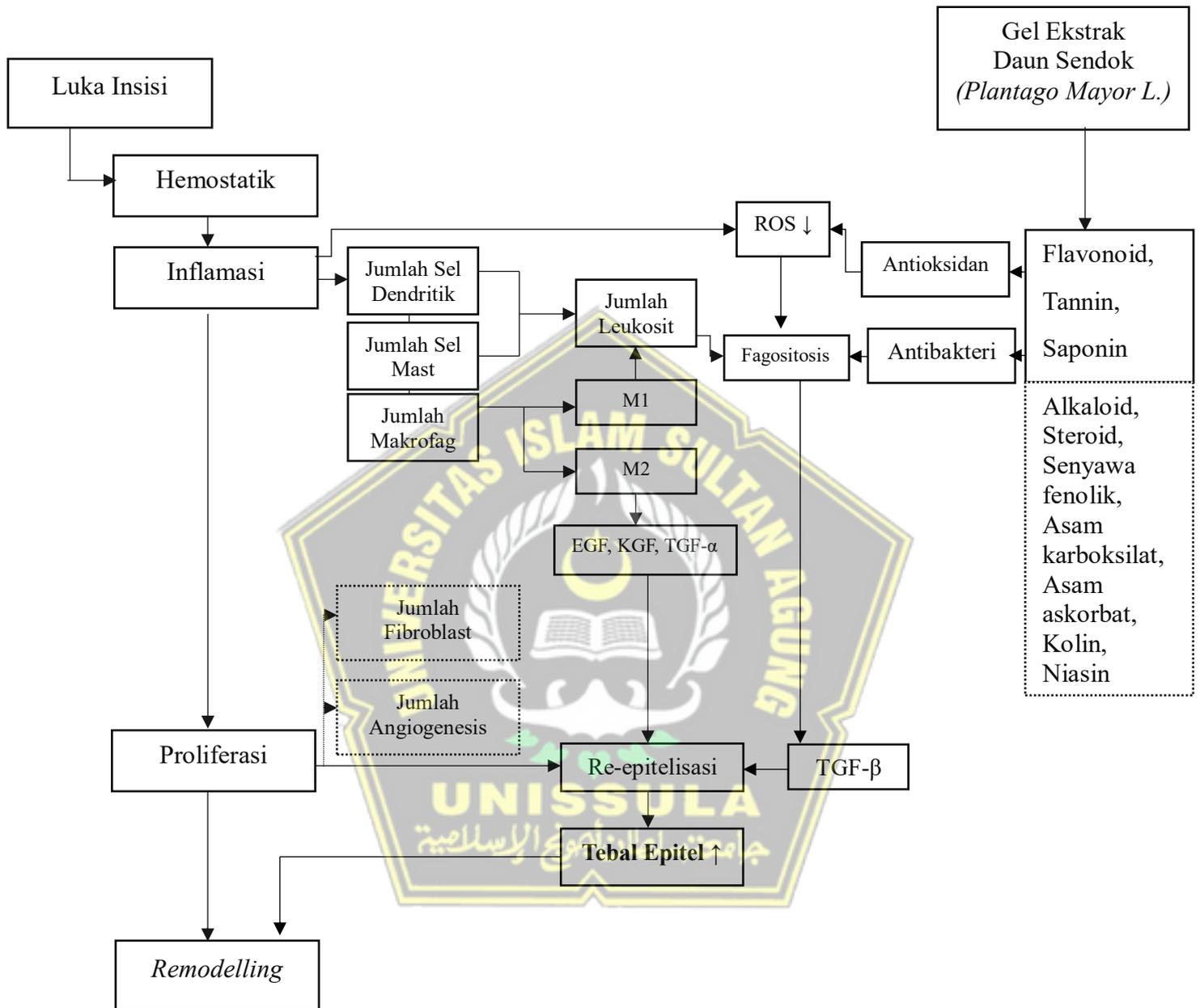
Famili : Muridae

Genus : Rattus

Spesies : *Rattus Norvegicus*



2.7. Kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka konsep

2.9. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak daun sendok (*Plantago Major L.*) terhadap ketebalan epitel pada tikus galur wistar yang diberi luka insisi.

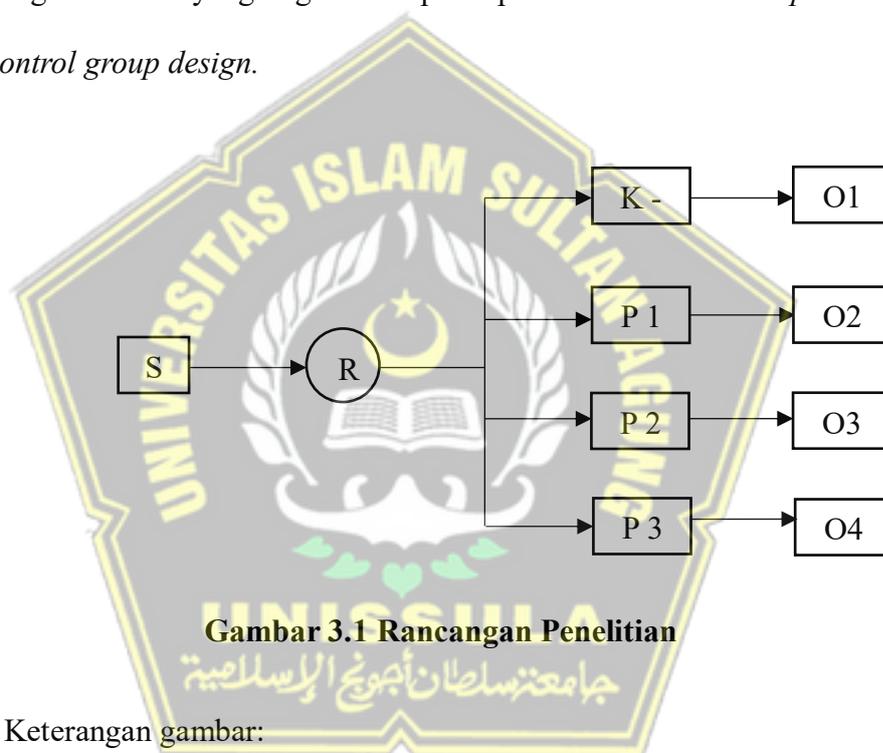


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah jenis penelitian eksperimental yang dilakukan menggunakan tikus sebagai hewan uji coba, dengan desain yang digunakan pada penelitian ini adalah *post-test only control group design*.



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian

Keterangan gambar:

S = Sampel berupa tikus galur wistar 24 ekor.

R = Randomisasi.

K (-) = Kelompok kontrol negatif yang diberi luka insisi terdiri atas 6 ekor tikus galur wistar .

P 1 = Kelompok perlakuan I yang diberi luka insisi dan diberi gel ekstrak daun sendok dosis 10% terdiri dari 6 ekor tikus galur wistar.

- P 2 = Kelompok perlakuan II yang diberikan luka insisi dan diberi gel ekstrak daun sendok dosis 20% terdiri dari 6 ekor tikus galur wistar.
- P 3 = Kelompok perlakuan III yang diberikan luka insisi dan diberi gel ekstrak daun sendok dosis 30% terdiri dari 6 ekor tikus galur wistar.
- O 1 = Observasi kelompok kontrol negatif dengan luka insisi dalam waktu 10 hari, dilihat dari ketebalan epitel.
- O 2 = Observasi ketebalan epitel kelompok perlakuan yang diberi luka insisi dan diberi gel ekstrak daun sendok dosis 10% dengan konsentrasi 2 gram tiap pengolesan diberikan satu kali sehari dalam waktu 10 hari.
- O 3 = Observasi ketebalan epitel kelompok perlakuan yang diberi luka insisi dan diberi gel ekstrak daun sendok dosis 20% dengan konsentrasi 2 gram tiap pengolesan diberikan satu kali sehari dalam waktu 10 hari.
- O 4 = Observasi ketebalan epitel kelompok perlakuan yang diberi luka insisi dan diberi gel ekstrak daun sendok dosis 30% dengan konsentrasi 2 gram tiap pengolesan diberikan satu kali sehari dalam waktu 10 hari.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Gel ekstrak daun sendok dosis 10%, 20% dan 30%.

3.2.1.2. Variabel Terikat

Ketebalan Epitel

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1 Gel ekstrak daun sendok yang diberikan pada tikus galur wistar dengan luka insisi

Gel ekstrak daun sendok diberikan setiap hari dengan cara, sehari diberikan satu kali selama 10 hari dengan dosis sediaan 10%, 20% dan 30%. Pengolesan gel pada luka diberikan dengan konsentrasi masing masing sebanyak 2 gram.

Skala: Nominal

3.2.2.2 Ketebalan epitel pada tikus yang diberi luka insisi

Ketebalan epitel pada proses penyembuhan luka dapat dilihat dengan pewarnaan *Hematoksillin Eosin*, menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40 x dengan bantuan optilab dan Image Raster. Pengukuran dapat dilakukan di satu lapang pandang, pengukuran di tiga titik, yaitu tepi kanan luka, tepi kiri luka dan tengah luka.

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi yang dipilih dalam penelitian ini adalah tikus galur wistar yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.3.2 Sampel

Untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federer, yaitu:

$$(n - 1) \times (t - 1) > 15$$

$$(n - 1) \times (4 - 1) > 15$$

$$(n - 1) \times 3 > 15$$

$$3n - 3 > 15$$

$$3n > 15 + 3$$

$$n > 18 / 3$$

$$n > 6$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok

n = jumlah subjek per kelompok

Perhitungan dengan menggunakan rumus federer didapatkan jumlah tikus 6 ekor tiap kelompok. Jumlah kelompok yang akan dilakukan penelitian sebanyak 4 kelompok. Sehingga jumlah keseluruhan tikus yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus. Pengelompokan tikus dilakukan secara acak atau random pada 4 kelompok uji.

3.3.3 Kriteria Inklusi

- a. Tikus jantan
- b. Berat badan 150-200 gram
- c. Umur 2-3 bulan
- d. Sehat dan mempunyai aktivitas yang normal

3.3.4 Kriteria Ekslusi

- a. Tikus tampak tidak aktif dan sakit.

3.3.5 Kriteria Drop Out

- a. Tikus yang mati selama proses penelitian.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan, blender, gelas ukur, saringan, kertas saring, plastik, botol plastik, timbangan hewan, alat cukur, kandang hewan, spuit, alat bedah, kapas, mikroskop, tampon steril, sarung tangan steril, anastesi, kapas, *object glass*, *cover glass* dan inkubator

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan adalah daun sendok (*Plantago Major*), Alkohol 70%, tikus, Eter 5%, bassis gel, pelarut etanol, formalin 10%, larutan meyer's hematoxyllin, larutan lithium carbonat, larutan eosin, alkohol 95%, alkohol absolute, xylol.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1 Pembuatan luka Insisi pada Tikus Galur Wistar

Tikus galur wistar diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya tikus galur wistar diberi anastesi ketamine secara intramuskular. Daerah punggung tikus dicukur menggunakan alat cukur dan dibersihkan dengan kapas yang mengandung alkohol 70% untuk persiapan pembuatan luka insisi, pada daerah yang sudah dibersihkan dilakukan sayatan menggunakan scapel sepanjang 1cm dengan cara kulit diregangkan dengan jari telunjuk dan ibu jari tangan kiri, dengan lama perlakuan selama 10 hari.

3.5.2 Pembuatan ekstrak daun sendok gel 10 %, 20 % dan 30%

Daun sendok dipanen dari tanaman yang sehat dan bersih, bagian yang digunakan beberapa daun muda dan belum terlalu tua. Daun dipotong-potong menjadi bagian kecil untuk memudahkan proses ekstraksi. Daun sendok direndam atau diremas dengan pelarut etanol. Dilakukan dengan menggunakan blender atau penggiling untuk memaksimalkan ekstraksi zat aktif. Hasil ekstraksi ditambahkan pelarut untuk menghasilkan ekstrak cair. Larutan disaring menggunakan saringan atau kain kasa untuk menghilangkan serpihan daun atau partikel yang tidak diinginkan. Pemurnian tambahan dapat dilakukan dengan menggunakan teknik seperti penyaringan melalui kertas saring atau pengendapan. Setelah ekstrak cair siap, tambahkan bahan pengental seperti karbopol. Ekstrak cair dicampurkan dengan bahan pengental secara perlahan sambil diaduk untuk memastikan

homogenitas dan pembentukan gel yang baik. Setelah pembuatan, gel disimpan dalam wadah steril dan diberi label dengan dosis jelas yaitu 10 % , 20 % dan 30%, beserta tanggal pembuatan.

3.5.3 Pemberian perlakuan

Tikus dibagi secara acak menjadi 4 kelompok perlakuan yang masing-masing berisi 6 ekor tikus. Empat perlakuan yang diberikan adalah :

K - : Kelompok tikus galur wistar yang diberikan luka insisi.

P 1 : Kelompok tikus galur wistar yang diberi luka insisi dan diberikan gel ekstrak daun sendok 10 %.

P 2 : Kelompok tikus galur wistar yang diberi luka insisi dan diberikan gel ekstrak daun sendok 20 %.

P 3 : Kelompok tikus galur wistar yang diberi luka insisi dan diberikan gel ekstrak daun sendok 30 %.

3.5.4 Euthanasia pada tikus

Euthanasia adalah tindakan mempercepat kematian atau memperpendek kehidupan, dengan menggunakan eter 5%. Eter 5% merupakan cairan tidak berwarna dan mudah menguap yang akan mengiritasi saluran nafas. Tikus pada setiap kelompok dibunuh pada hari ke 10. Tindakan pembunuhan ini dengan cara tikus dimasukkan ke dalam toples berisi tisu yang telah diberikan cairan eter. Diamkan selama 5-10 menit sampai tikus tidak ada reaksi atau mati.

3.5.5 Pembuatan Preparat Histopatologi

Proses pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxyline Eosin* (HE) ada beberapa tahap:

1) Pengambilan spesimen/ bahan

Setelah tikus mati, selanjutnya dilakukan eksisi luka dengan melibatkan jaringan normal disekitar luka sebanyak 0.5 cm dari tepi luka. Setelah jaringan diambil lalu segera di fiksasi selama 1x 24 jam.

2) Fiksasi

Fiksasi dilakukan dengan tujuan untuk menghentikan perubahan post mortem, membunuh kuman, mengeraskan bahan supaya memudahkan pematangan. Dengan cara eksisi biopsi kulit direndam dalam formalin 10% selama kurang lebih 24 jam. Setelah itu, jaringan segera dimasukkan kedalam aquadest selama 1 jam agar bersih dari larutan fiksasi.

3) Dehidrasi.

Dehidrasi dilakukan untuk menarik air yang ada didalam jaringan. Dehidrasi dilakukan dengan menggunakan beberapa larutan yang digunakan secara bergantian, dari konsentrasi rendah ke tinggi. Dimulai dari alkohol 70% selama 15 menit, alkohol 80% selama 1 jam, alkohol 95% selama 2 jam dan alkohol absolut selama 3 jam.

4) Penjernihan

Penjernihan atau penghilangan udara dari jaringan menggunakan mesin vakum yang didalamnya terdapat tabung untuk menyimpan preparat yang diisi parafin cair selama 2 x 2 jam.

5) Pengeblokan.

Potongan preparat yang telah dimasukkan kedalam parafin cair ditunggu hingga memadat. Kemudian jaringan dipotong dengan ketebalan 5 μm dan diletakkan pada *object glass* yang telah dilapisi gelatin untuk pewarnaan HE. Jaringan didalam *object glass* dipanaskan pada inkubator bersuhu 56 C- 58 C.

3.5.6 Pewarnaan dengan *Hematoxyline Eosin* (HE)

Sediaan diwarnai dengan pewarnaan *Hematoxylline Eosin* dengan tahapan sebagai berikut:

- 1) Preparat direndam dalam larutan Meyer's Hematoxyllin selama 5 menit;
- 2) Dicuci dengan air mengalir selama 30 detik;
- 3) Dichelupkan ke dalam larutan Lithium Carbonat selama 15-30 detik;
- 4) Dicuci dengan air mengalir selama 2 menit;
- 5) Preparat direndam dalam larutan Eosin selama 2-3 menit;
- 6) Cuci dengan air mengalir selama 30-60 detik
- 7) Preparat dicelupkan ke dalam larutan alkohol 95% dan alkohol absolute sebanyak 10 kali celupan, absolute II selama 2 menit. Xylol I selama 1 menit dan Xylol II selama 2 menit. Kemudian

sediaan ditetesi perekat Permount (Fisher USA) dan ditutup dengan cover glass.

3.5.7 Pengukuran Ketebalan Epitel

Ketebalan epitel diamati melalui sediaan histologi dari masing masing hewan coba. Pengukuran dilakukan di satu lapang pandang, pengukuran di tiga tempat, yaitu tepi kanan luka, tepi kiri luka dan tengah luka. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 40 kali dengan bantuan software optilab dan Image Raster untuk mengukur ketebalan epitel.

3.6. Tempat dan Waktu

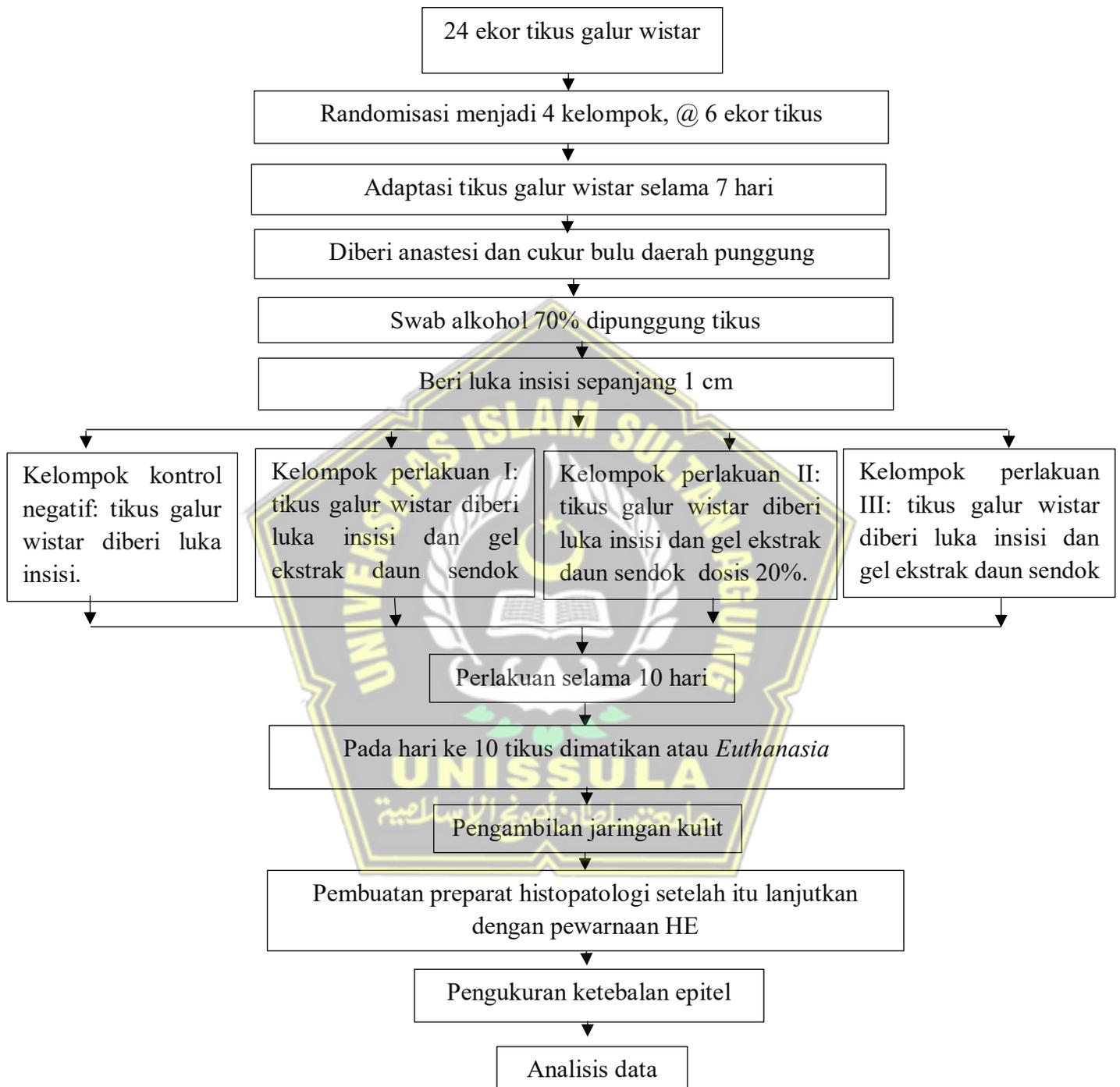
3.6.1 Tempat Penelitian

Tempat penelitian ini dilakukan di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada dan Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada.

3.6.2 Waktu Penelitian

Rentang waktu penelitian dimulai dari Oktober - Desember 2024.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

Analisis data dari hasil penelitian dari proses penyembuhan luka insisi dan diterapi menggunakan gel ekstrak daun sendok yang diamati dari ketebalan epitel. Sampel berjumlah 24 dimana menunjukkan sampel kurang dari 50 , dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah itu dilanjutkan uji homogenitas, setelah diuji data menunjukkan normalitas dan homogenitas analisis dilakukan dengan menggunakan uji *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan di tiap kelompok.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian gel ekstrak daun sendok (*Plantago Major L.*) terhadap ketebalan epitel pada tikus yang diberi luka insisi dilakukan pada bulan November - Desember 2024 di di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada dan Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada.

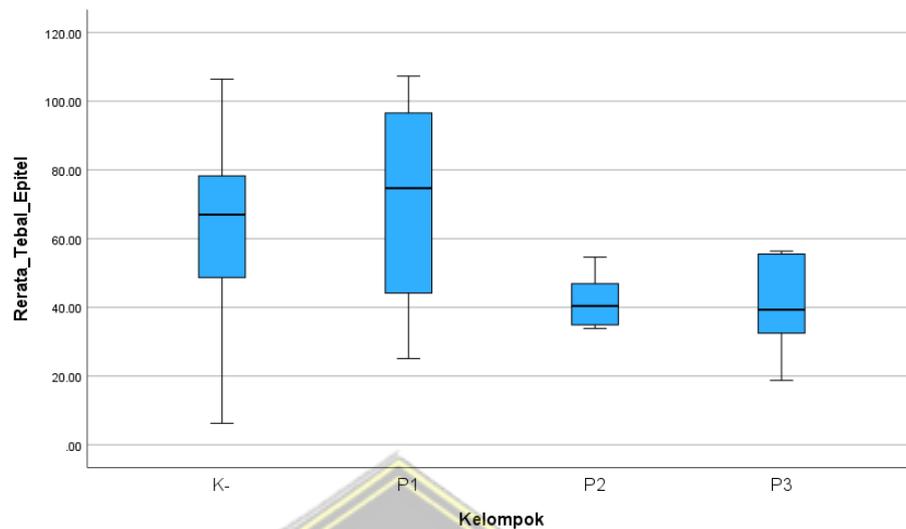
Penelitian ini membagi hewan coba menjadi 4 kelompok, Kelompok kontrol (tidak diberikan gel ekstrak daun sendok), kelompok perlakuan I (diberikan gel ekstrak daun sendok 10%), perlakuan II (diberikan gel ekstrak daun sendok 20%), dan perlakuan III (diberikan gel ekstrak daun sendok 30%). Setelah diberikan perlakuan selama 10 hari, dilakukan pengambilan sampel kulit untuk pengukuran tebal epitel dengan pewarnaan HE dan diamati menggunakan mikroskop perbesaran 40 x dengan bantuan optilab.

Berikut tabel rerata hasil ketebalan epitel tiap kelompok:

Tabel 1. Hasil Pengukuran Rerata Epitel

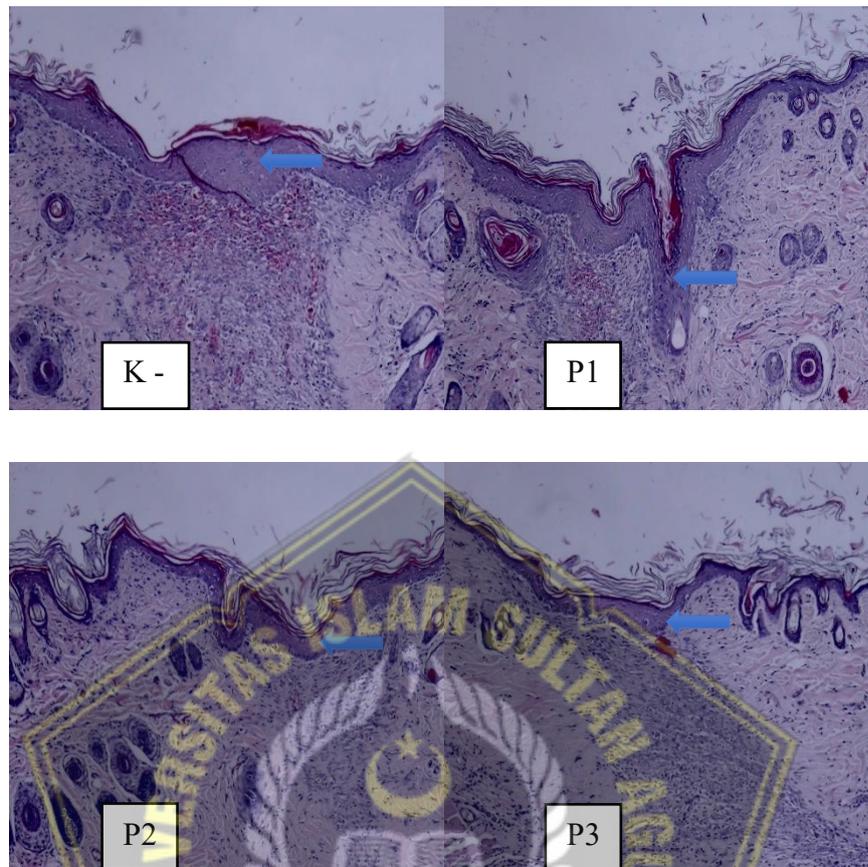
Kelompok	Sampel	Rerata	Rerata per Sampel	Standar Deviasi
K -	K-. 1	6.27 μm	62.26 μm	33.75542
	K-. 2	58.96 μm		
	K-. 3	74.99 μm		
	K-. 4	48.68 μm		
	K-. 5	106.41 μm		
	K-. 6	78.25 μm		
P 1	P1. 1	96.55 μm	70.41 μm	31.15358
	P1. 2	107.30 μm		
	P1. 3	78.39 μm		
	P1. 4	70.99 μm		
	P1. 5	44.13 μm		
	P1. 6	25.09 μm		
P 2	P2. 1	33.85 μm	41.85 μm	8.00902
	P2. 2	46.89 μm		
	P2. 3	37.60 μm		
	P2. 4	43.23 μm		
	P2. 5	54.63 μm		
	P2. 6	34.92 μm		
P 3	P3. 1	56.35 μm	40.28 μm	14.26872
	P3. 2	32.49 μm		
	P3. 3	40.05 μm		
	P3. 4	38.60 μm		
	P3. 5	18.72 μm		
	P3. 6	55.49 μm		

Data ketebalan epitel, yang di amati di satu lapang pandang dan diamati ditiga titik, yaitu tepi kanan luka, tengah luka, dan tepi kiri luka pada tiap kelompok, dengan rerata paling tinggi adalah kelompok P1.



Gambar 4.1 Diagram rerata tebal epitel.

Perbedaan Tebal Epitel pada keempat kelompok penelitian ini dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* ditemukan $p\text{-Value} > 0.05$ pada tiap kelompok yang menunjukkan bahwa dikategorikan normal, setelah itu dilakukan uji homogenitas ditemukan bahwa $p\text{-Value} > 0.05$ yang menunjukkan bahwa hasilnya homogen. Setelah mengetahui bahwa data normal dan homogen maka selanjutnya dilakukan uji parametik *One Way Anova* ditemukan $p\text{-Value} > 0.05$ yaitu sebesar 0.112 yang menandakan bahwa pada keempat kelompok tidak memiliki perbedaan yang signifikan sehingga tidak dilanjutkan uji lanjut.



Gambar 4. 2 Gambaran Mikroskopis Tebal Epitel Luka Insisi Tikus.

Gambar histopatologi tebal epitel dengan perbesaran 40 x untuk K- merupakan kelompok kontrol memiliki rerata 62.26 μm , P1 merupakan kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak daun sendok 10% memiliki rerata 70.41 μm , P2 merupakan perlakuan dengan pemberian gel ekstrak daun sendok 20% memiliki rerata 41.85 μm , P3 merupakan perlakuan dengan pemberian gel ekstrak daun sendok 30% memiliki rerata 40.28 μm . Panah biru menunjukkan ketebalan epitel.

4.2. PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada rerata tebal epitel keempat kelompok secara statistik. Tetapi secara klinis ketebalan epitel yang tertinggi adalah P1 (diberi gel ekstrak daun sendok 10%) memiliki rerata tebal epitel tertinggi yaitu 70.4 μm . Secara teori beberapa kandungan pada daun sendok (*Plantago Major L.*) memiliki peran dalam penyembuhan luka. Hasil pengujian kandungan fitokimia daun sendok memiliki kandungan tannin, alkaloid, saponin, steroid dan flavonoid (Wati, 2017). Daun sendok dapat meningkatkan ketebalan epitel pada area luka, kelompok yang diobati dengan ekstrak daun sendok menunjukkan rerata ketebalan epitel yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Agustin, 2015).

K (-) yang memiliki rerata epitel sebesar 62.26 μm , pada kelompok ini tidak diberikan gel ekstrak daun sendok. Perbaikan kulit melibatkan faktor faktor terlarut, elemen darah, komponen matriks ekstraseluler (ECM) dan sel. Pembekuan darah terjadi terlebih dahulu dan menyediakan faktor kemotaktik yang menarik keratinosit, fibroblas dan pembuluh darah kedalam luka sehingga mendorong re-epitelisasi. Regenerasi epidermis dimulai dalam beberapa jam setelah terjadi cedera atau luka hingga permukaan epitel utuh (Rousselle, 2018). Jaringan epitel merupakan struktur relatif labil, sel – sel diperbarui secara kontinu melalui proses mitosis dan populasi sel punca. Epitel pada kulit mampu memperbaiki diri dengan cepat dan mengganti sel-sel apoptotik dengan sendirinya (Mescher, 2014)

Pada hasil penelitian kelompok P2 dan P3 memiliki rerata epitel yang rendah dengan konsentrasi ekstrak yang tinggi dibandingkan kelompok P1 dan K-. Kelompok P2 dengan dosis ekstrak gel daun sendok 20% memiliki rerata tebal epitel sebanyak 41.85 μm dan kelompok P3 dengan dosis ekstrak gel daun sendok 30% memiliki rerata tebal epitel sebanyak 40.28 μm . Secara teori dosis dapat dinyatakan sebagai massa atau konsentrasi, pemberian dosis dapat berhubungan pada tingkat absorpsi suatu obat dan efek yang akan ditimbulkan (Riana et al., 2023). Semakin besar konsentrasi ekstrak didalam sampel semakin kecil nilai absorpsi tetapi nilai persen inhibisi semakin besar (Liandhajani & Septiani, 2022). Dibuktikan oleh penelitian (Damanis et al., 2020) menyatakan bahwa peningkatan persen inhibisi pada ekstrak menandakan bahwa semakin besar konsentrasi yang digunakan karena semakin banyak senyawa antioksidan pada sampel yang mampu menangkal radikal bebas. Pada penelitian ini menunjukkan rerata ketebalan epitel semakin tinggi semakin rendah rerata tebal epitel dikarenakan kandungan dalam daun sendok yang memiliki sifat antioksidan akan meningkat, pada konsentrasi yang tinggi aktivitas antioksidan dapat berubah menjadi prooksidan yang dapat merusak sel. Prooksidan berkaitan dengan endobiotik atau xenobiotic yang menginduksi stres oksidatif (Nurkhasanah et al., 2023). Prooksidan menghasilkan ROS atau radikal bebas yang meningkat sehingga menghasilkan stres oksidatif (Rahal et al., 2014). Ketidakseimbangan antara jumlah antioksidan dengan radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif. Kerusakan jaringan terjadi apabila didalam

tubuh terjadi peradangan yang melibatkan sel- sel radang (Sayuti & Yenrina, 2015) .

Proses penyembuhan luka dapat terganggu oleh beberapa faktor yaitu infeksi, benda asing dan status gizi (Kumar et al., 2018). Sirkulasi dan oksigenisasi yang baik akan membantu proses penyembuhan luka, dikarenakan sirkulasi darah berperan penting dalam mengatur respon peradangan pada fase inflamasi (Riandari et al., 2020). Peradangan di lokasi luka dapat berhubungan dengan penyembuhan luka yang abnormal sehingga menyebabkan terbentuknya jaringan parut, pembentukan jaringan parut disebabkan karena adanya, berbagai faktor pertumbuhan (VEGF, TGF- β) akan merangsang kemotaksis, dan fungsi sel termasuk sel proliferasi, angiogenesis, re-epitelisasi dan stimulasi fibrosis yang akhirnya menghambat migrasi sel (Tripathi et al., 2020). Infeksi dapat menghambat proses penyembuhan luka, karena infeksi pada luka dapat memperpanjang fase inflamasi (Damsir et al., 2018) proses inflamasi yang berkepanjangan dapat menghambat regenerasi sel epitel sehingga tidak bisa lanjut ke fase selanjutnya yaitu fase proliferasi atau disebut dengan inflamasi kronis (Sayogo et al., 2017). Stress oksidatif yang disebabkan karena peningkatan ROS dapat menyebabkan lingkungan pro-inflamasi yang berkepanjangan dan re-epitelisasi yang tidak teratur (Hunt et al., 2024).

Dalam Penyembuhan luka Flavonoid berperan dalam meningkatkan kecepatan kontraksi luka, membentuk jaringan kolagen dan mempercepat epitelisasi (Safira Qamarani, 2023). Kandungan flavonoid yang terkandung

dalam daun sendok memiliki sifat penyembuhan luka karena memiliki efek anti-inflamasi, angiogenesis, re-epiteisasi dan antioksidan yang baik (Zulkefli et al., 2023). Penelitian (Mustikasari et al., 2020) menyatakan bahwa flavonoid mampu menjadi antibakteri dan juga bertanggung jawab terhadap peningkatan ketebalan epitel. Flavonoid akan melindungi sel - sel tubuh dari stress oksidatif disebabkan karena ROS berlebih. Infeksi bakteri adalah salah satu faktor yang berkontribusi terhadap keterlambatan penyembuhan luka, karena menumpuk ROS yang berlebihan (Zulkefli et al., 2023). Pada daerah luka akan terjadi penurunan *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione* (GSH) yang merupakan enzim antioksidan alami dalam tubuh, penurunan SOD dan GSH akan memicu stress oksidatif yang akan memperpanjang inflamasi. Flavonoid sebagai antioksidan akan menghambat pembentukan radikal bebas yang memicu stress oksidatif dan akan memperbanyak ekspresi gen antioksidan dalam tubuh sehingga enzim SOD dan GSH akan meningkat (Safira Qamarani, 2023). Flavonoid memiliki sifat imunostimulator akan meningkatkan produksi makrofag yang akan mempercepat fase inflamasi, flavonoid mampu menginduksi aktivitas makrofag dalam proses fagositosis dan pelepasan nitrit oksida yang berperan dalam membunuh antigen (Safira Qamarani, 2023; Paulina Krzyszczyk, et.al, 2018). Flavonoid berperan sebagai anti-inflamasi karena kemampuannya menghambat sintesis beberapa jenis sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , TNF- α (Nurkhasanah et al., 2023). Tannin bersifat antimikroba yang mampu meningkatkan epitelisasi, tannin berperan dalam pengaturan transkrip dan

translasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF bertindak parakrin tidak hanya di dalam endotel vaskular kulit, tetapi di keratinosit dan sel imun yang akan memperlihatkan efek dari epitelisasi (Putri Nirma et al., 2019). Kandungan saponin berperan sebagai immunomodulator sebagai peningkatan produksi dan migrasi dari makrofag ke daerah luka, sehingga meningkatkan sekresi sitokin sehingga akan meningkatkan kecepatan epitelisasi pada luka (Susilowati et al., 2020).

Proses penyembuhan luka melalui beberapa fase, yaitu hemostatik, inflamasi berlangsung beberapa hari, proliferasi (angiogenesis, pembentukan jaringan fibroblas, dan re-epitelisasi) berlangsung kurang lebih 10 hari setelah tanda inflamasi tidak ada, *remodelling* dimulai pada minggu ke-2 hingga minggu ke-3 (Kumar et al., 2018). Pada tahap awal proses penyembuhan luka akan terjadi fase inflamasi dan pembentukan ROS yang dihasilkan dari netrofil dan makrofag untuk membantu mempercepat pembersihan luka (Rupina et al., 2015). Fase inflamasi berlangsung setelah terjadinya luka sampai hari ke-5 atau hingga tanda-tanda inflamasi sudah tidak ada, fase proliferasi berlangsung dari hari ke-6 sampai dengan minggu ke-3, fase *remodelling* berlangsung selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun (Saputra, 2021). Peningkatan ketebalan epitel pada hari ke-10 menunjukkan bahwa proses penyembuhan luka berlangsung dengan baik, dengan membentuk lapisan epitel yang tebal dan kuat (Aini, 2020). Ketebalan epitel meningkat secara signifikan pada hari ke-10 menandakan proses penyembuhan luka yang efektif (Gunawan et al., 2019). Dalam penelitian ini

di temukan bahwa P1 memiliki rerata tebal epitel yang paling tinggi menunjukkan bahwa proses penyembuhan luka efektif dimana pada hari ke-10 merupakan fase proliferasi. Penurunan ketebalan epitel pada hari ke-10, menunjukkan adanya proses *remodelling* yang dibutuhkan untuk mengembalikan struktur kulit seperti sebelum terkena luka (Malaha et al., 2023). Tiga jaringan pokok berperan dalam proses penyembuhan luka, yaitu jaringan ikat, pembuluh darah dan epitel. Proses epitelisasi meliputi migrasi, proliferasi dan diferensiasi. Epitelisasi menjadi penanda klinis dari penyembuhan luka tetapi bukan akhir dari proses penyembuhan luka (Sayogo et al., 2017; Han,2016). Luka yang sembuh atau membaik ditandai dengan ketebalan epitel mendekati normal sekitar 0.04- 1.5 mm atau 40-1500 μm (Rupina et al., 2015).

Lokasi pengambilan sampel kulit belum tentu sama sehingga menimbulkan bias. Keterbatasan dari penelitian ini adalah penelitian ini tidak meneliti tentang parameter inflamasi pada fase akut atau kronis, tidak mengamati ada atau tidaknya infeksi yang dapat menghambat proses penyembuhan luka, tidak melakukan perbandingan ketebalan epitel pada tikus yang diberi gel ekstrak daun sendok dengan tikus yang diberikan base gel yang tidak diberikan ekstrak daun sendok, dan penelitian hanya meneliti di hari ke-10 saja sehingga tidak dilakukan perbandingan di beberapa hari sehingga tidak mengetahui manfaat daun sendok lebih dalam dilihat dari ketebalan epitel.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

1. Rerata tebal epitel pada tiap kelompok, yaitu: Kelompok kontrol (K-) adalah 62.26 μm , kelompok perlakuan I (P1) adalah 70.41 μm , kelompok perlakuan II (P2) adalah 41.85 μm , kelompok perlakuan III (P3) adalah 40.28 μm .
2. Rerata tebal epitel pada kelompok P1 dengan sosis 10% merupakan rerata paling tinggi daripada kelompok P2, P3.
3. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada yang tikus diberi luka insisi dilihat dari tebal epitel.

5.2. SARAN

1. Penelitian selanjutnya dapat mengamati parameter molekuler fase inflamasi akut atau kronis seperti, IL-1, IL-6, IL-10, TNF , VEGF, IGF, dll
2. Penelitian selanjutnya dapat mengamati ada atau tidaknya infeksi pada proses penyembuhan luka yang berhubungan dengan keefektifan pemberian daun sendok
3. Penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian dengan membandingkan pemberian gel yang diberi ekstrak daun sendok dengan

base gel yang tidak diberikan ekstrak daun sendok pada tikus yang diberikan luka.

4. Penelitian selanjutnya dapat mengamati beberapa kali tidak hanya di hari ke-10 saja.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahmat, A. S. (2014). Inovasi Penelitian, Pendidikan Dan Pembelajaran Sains. *Jurnal Enteropi*, 9(1).
- Abedneju R, K., Damajantyh.C., P., & Bernart S.P, H. (2016). *Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sendok (Plantago Major L.) Terhadap Waktu Perdarahan Pada Tikus Wistar Jantan (Rattus Norvegicus)* (Vol. 4).
- Agustin, W. S. (2015). *Efektivitas Ekstrak Etanolik Daun Sendok (Plantago Lanceolata L.) Topikal Terhadap Re-Epitelisasi Penyembuhan Model Ulkus Traumatik Mulut [Kajian In Vivo Pada Tikus Wistar (Rattus Norvegicus)]*.
- Aini, A. N. (2020). *Efektivitas Membran Edamame Meningkatkan Ketebalan Epitel Pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat II B*.
- Ananda, Y., Gusdiansyah, E., & Sandra, A. (2024). *Buku Ajar Sistem Integumen*.
- Angelin, V., & Sukadana, W. (2021). *Pemanfaatan Dan Pengolahan Tanaman Herbal Plantago Major Menjadi Produk Teh Herbal Di Daerah Pedungan* (Vol. 7, Issue 3).
- Bangun, A. (2016). *Ensiklopedia Tanaman Obat Indonesia* (3rd Ed.). Indonesia Publishing House.
- Damanis, F. V. M., Wewengkang, D. S., & Antasionasti, I. (2020). *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Ascidian Herdmania Momus Dengan Metode Dpph (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Picrylhydrazyl*.

- Damsir, K., Irmayanti, R., Arifin Nu, R., Kabupaten Sidrap Sulsel, Mang, Stie Amkop, Pp., & Nani Hasanuddin, S. (2018). Analisis Manajemen Perawatan Luka Pada Kasus Luka Diabetik Di Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Arifin Nu'mang Kabupaten Sidrap. *Jurnal Kesehatan*, 1(2).
- Dermiati, T., Yuliet S, & Andrya B. (2016). *Efek Ekstrak Daun Sendok (Plantago Major L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia Diabetes*.
- 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*.
- Eroschenko, V. P. (2016). *Atlas Histologi Difiore Edisi 12* (12th Ed.).
- Gunawan, S. A., Ketut Berata, I., & Wirata, W. (2019). Histopatologi Kulit Pada Kesembuhan Luka Insisi Tikus Putih Pasca Pemberian Extracellular Matrix (Ecm) Yang Berasal Dari Vesica Urinaria Babi (Histopatology Of Skin In Recovery Incision Wound In Rat Post Giving Extracellular Matrix (Ecm) From Pork's Vesica Urinaria). *Indonesia Medicus Veterinus Mei*, 8(3), 2477–6637. <https://doi.org/10.19087/Imv.2019.8.3.313>
- Hunt, M., Torres, M., Bachar-Wikstrom, E., & Wikstrom, J. D. (2024). Cellular And Molecular Roles Of Reactive Oxygen Species In Wound Healing. In *Communications Biology* (Vol. 7, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/S42003-024-07219-W>

- Intan Permata Sari, N., Oktavia, S., Ceriana, R., Ade Prasetya, Y., Hamidatul, S., Likhayati Septiana, W., Noviantari, A., Sugianto, M., Andriani Lienggonegoro, L., & Alfi Nikmah, U. (2014). *Histologi* (E. Darmayanti, Ed.). Widina Media Utama. www.freepik.com
- Isrofah, H., Sagiran, & Moh.Afandi. (2015). Efektifi Tas Salep Ekstrak Daun Binahong(*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Bakar Derajat 2 Termal Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *Journal Of Nursing*.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). *Buku Ajar Patologi Dasar Robbins Edisi 10* (M. F. Ham & M. Saraswati, Eds.; 10th Ed.). Elsevier.
- Lestari, N., Irawati A, E., & Diwanti, A. P. (2023). Pengaruh Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe Pinnata*) 50% Terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayatan Pada Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar. *Ijoh: Indonesian Journal Of Public Health, Vol 1*(No 3).
- Liandhajani, & Septiani, H. N. (2022). Pengaruh Konsentrasi Ekstrak (*Pandanus Amaryllifolius* Roxb.) Dalam Sediaan Gel Terhadap Karakteristik Fisik, Stabilitas Fisik, Aktivitas Antioksidan Dan Hedonik. *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi, 11*(2), 131. <https://doi.org/10.30591/Pjif.V11i2.3006>
- Malaha, N., Sartika, D., Pannyiwi, R., & Zakiah, V. (2023). *Efektifitas Sediaan Biospray Revolutik Terhadap Epitalisasi Dalam Proses Penyembuhan Luka* (Vol. 2, Issue 2).

Maturahmah, E., & Prafiadi, S. (2021). Inventarisasi Tumbuhan Obat Dan Kearifan Lokal Masyarakat Suku Mandacan Dalam Memanfaatkan Tanaman Obat Di Desa Anggi Gida, Kabupaten Pegunungan Arfak, Provinsi Papua Barat. *Nusantara: Jurnal Ilmu Pengetahuan Sosial*, Vol 8(No 5). <https://doi.org/10.31604/jips.v8i5.2021.1196-1209>

Mb.Rahimsyah, A. (2020). *Buku: Pengobatan Cara Herbal Dan Pijat Refleksi Solusi Hidup Sehat Alami Dengan Mudah.*

Megawati, S., Nur'aini, N., & Kurniasih, D. (2020). Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol 96% Daun Singkong (*Manihot Esculenta Crantz.*) Pada Penyembuhan Luka Sayat Kelinci Jantan Galur New Zealand White. *Jurnal Farmagazine*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i1.159>

Mescher, A. L. (2014). *Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas, Edisi 14.*

Mescher, A. L. (2021). *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas (16th Ed.).*

Mustikasari, S. Y., Wirandoko, I. H., & Komala, I. (2020). *Tunas Medika Jurnal Kedokteran & Kesehatan Efektifitas Ekstrak Daun Afrika (Vernonia Amygdalina) Terhadap Ketebalan Epitelisasi Pada Luka Insisi Mencit.* <http://jurnal.unswagati.ac.id/index.php/tumed>

Mutiara Sinaga, S. U. (2018). *Uji Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sendok (Plantago Major L) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Escherichia Coli.*

Nurkhasanah, Bachri, M. S., & Yuliani, S. (2023). *Antioksidan Dan Stres Oksidatif (G. A. Sabilla, Ed.; 1st Ed.).* Uad Press.

Putrianiirma, R., Triakoso, N., Yunita, M. N., Yudaniayanti, I. S., Hamid, I. S., & Fikri, F. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina*) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *Jurnal Medik Veteriner*, 2(1), 30–35. <https://doi.org/10.20473/Jmv.Vol2.Iss1.2019.30-35>

Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2014). Oxidative Stress, Prooxidants, And Antioxidants: The Interplay. In *Biomed Research International* (Vol. 2014). <https://doi.org/10.1155/2014/761264>

Riana, E. N., Ischak, N. I., Futri Hrp, C. L., Ayudia, E. I., Khairani, U. A., Lubis, N. A., Prabandari, A. S., Miftahurrahmah, Sari, M. S., Mulyana, J. S., & Isdaryanti. (2023). Toksikologi Dasar. In *Toksikologi Dasar* (1st Ed.). Yayasan Kita Menulis.

Riandari, Susilaningsih, & Agustina, W. (2020). Faktor- Faktor Yang Mempengaruhi Proses Penyembuhan Luka Pada Pasien Post Operasi Sectio Caesaria. *Profesional Health*, 2(1), 22–37.

Riskesdas. (2018). Laporan Nasional Riskesdas 2018. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*.

Rousselle, P. (2018). Extracellular Matrix Contribution To Skin Wounds Re-Epithelialization. *Laboratoire De Biologie Tissulaire Et Ingénierie Thérapeutique, Université Lyon 1, Institut De Biologie Et Chimie Des Protéines, France*.

- Rupina, W., Trianto, H. F., & Fitrianingrum, I. (2015). *Effect Of 70% Ethanol Extract Ointment Of Karamunting Leaves On Re-Epitelisation Incision Wound Healing On Wistar Rat's Skin Efek Salep Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting Terhadap Re-Epitelisasi Luka Insisi Kulit Tikus Wistar.*
- Safira Qamarani, S. Q. (2023). Potensi Senyawa Flavonoid Sebagai Pengobatan Luka. *Jurnal Riset Farmasi*, 69–74. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i2.3113>
- Saputra, D. A. (2021). *Perbedaan Perbaikan Luka Sayat Pada Kulit Tikus Putih Jantan (Rattus Novergicus) Galur Sprague Dawley Antara Injeksi Subkutan Ekstrak Daun Mangrove (Avicennia Marina) Dengan Vitamin C.*
- Sayogo, W., Dwi, A., Widodo, W., & Dachlan, Y. P. (2017). Potensi +Dalethyne Terhadap Epitelisasi Luka Pada Kulit Tikus Yang Diinfeksi Bakteri Mrsa. In *Jurnal Biosains Pascasarjana* (Vol. 19, Issue 1). William Sayogo.
- Sayuti, K., & Yenrina, R. (2015). *Antioksidan Alami Dan Sintetik* (D. Fahrezionaldo & S. Y., Eds.; Vol. 1). Andalas University Press.
- Sherwood, L. (2014). *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem* (8th Ed.).
- Sjamsuhidajat- De Jong. (2017). *Buku Ajar Ilmu Bedah Sjamsuhidajat- De Jong: Masalah, Pertimbangan Klinis Bedah Dan Metode Pembedahan* (S. R., Z. S. Bustami, & L. R. Kristandyo, Eds.; 4th Ed., Vol. 1).
- Susilowati, A., Rianti, D. R., Yunita, E., & Nur'aini, N. S. (2020). Efektifitas Gel Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (Tamarindus Indica L.) Terhadap Jumlah Fibroblast Pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Tikus Jantan Galur Sprague

Dawley. *Majalah Farmaseutik*, 16(2), 182.
<https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i2.52451>

Tripathi, S., Soni, K., Agrawal, P., Gour, V., Mondal, R., & Soni, V. (2020). Hypertrophic Scars and Keloids: A Review And Current Treatment Modalities. *Biomedical Dermatology*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s41702-020-00063-8>

Wati, L. K. (2017). Formulasi Sirup Ekstrak Daun Sendok (*Plantago Major L.*) Sebagai Ekspektoran Dengan Parameter Uji Mukolitik. *Akademi Farmasi Tadulako Farma Palu*, 9(1).

Winandi Situmorang, E. (2022). Hubungan Antara Pemberian Ekstrak Daun Putih (*Chromolaena Odorata*) Terhadap Lama Proses Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. In *Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Bandar Lampung*.

Zulkefli, N., Che Zahari, C. N. M., Sayuti, N. H., Kamarudin, A. A., Saad, N., Hamezah, H. S., Bunawan, H., Baharum, S. N., Mediani, A., Ahmed, Q. U., Ismail, A. F. H., & Sarian, M. N. (2023). Flavonoids As Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis On Pathways Perspective. In *International Journal Of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (Mdpi). <https://doi.org/10.3390/ijms24054607>