

**PENGARUH KONSENTRASI SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN
SENDOK TERHADAP JUMLAH MAKROFAG
Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur wistar
yang Diberi Luka Sayat.**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

RIZKY GINANDI

30102100180

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN

SENDOK TERHADAP JUMLAH MAKROFAG

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diberi luka Sayat

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Rizky Ginandi

30102100180

Telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 12 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, 12 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 : Rizky Ginandi

Nim : 30102100180

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH KONSENTRASI SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN
SENDOK TERHADAP JUMLAH MAKROFAG (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, 12 November 2024

Yang menyatakan,



Rizky Ginandi

PRAKATA

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji syukur ke hadirat Allah *subhanahu wa ta'ala* atas segala limpahan rahmat serta kurnia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Konsentrasi Salep Ekstrak Etanol Daun Sendok terhadap Jumlah Makrofag (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diberi 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:

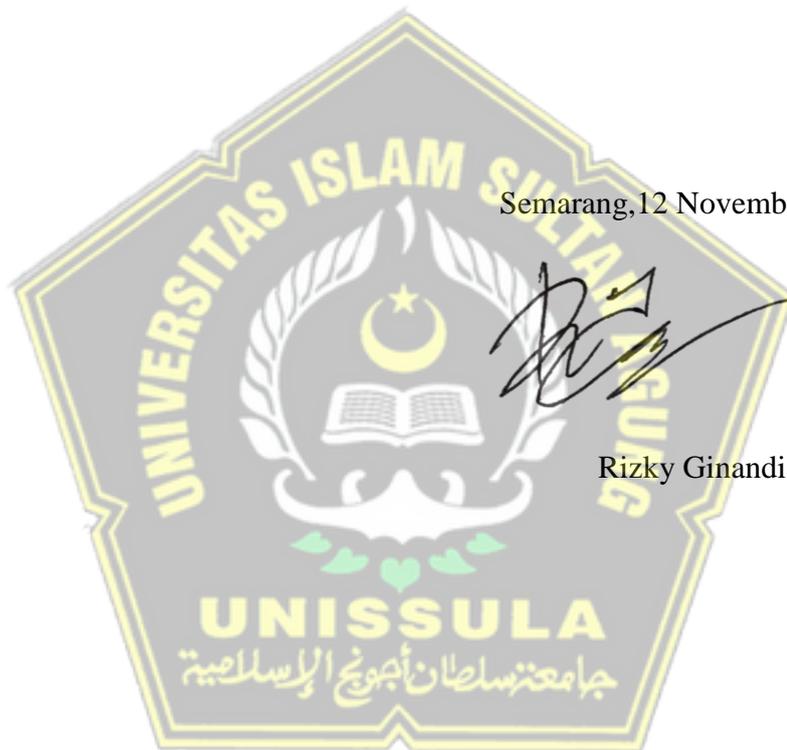
1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unissula Semarang.
2. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku Pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan arahan, koreksi dan panduan kepada penulis.
3. dr. Heny Yuniarti, MKM., Sp.GK selaku Pembimbing II yang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

6. Kedua orang tua tercinta atas limpahan kasih sayang, Bapak Talim dan Ibu Rustini yang telah menjadikan penulis seperti sekarang dengan memberikan seluruh dukungan doa, biaya, semangat dan kasih sayang sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
7. Segenap Dosen Fakultas Kedokteran Unissula Semarang yang telah mengajarkan ilmunya kepada penulis.
8. Para staf laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta atas bantuan dan dukungannya kepada penulis saat melakukan eksperimen.
9. Para staf laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta atas bantuan dan dukungannya kepada penulis saat melakukan eksperimen.
10. Keempat teman seperjuangan skripsi dalam penelitian ini yaitu Dwinta Fadhilah Riawan, Ranti Pebriyani Tiara Hayat dan Putri Gita Romadhona. Teman teman Kost Agusta dan Sabinadr terima kasih atas semangatnya, keceriaannya, canda tawanya, rangkulannya, dalam memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

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, 12 November 2024



Rizky Ginandi

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.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Makrofag.....	7
2.1.1. Pengertian.....	7
2.1.2. Klasifikasi.....	7
2.1.3. Aktivasi Makrofag.....	8
2.1.4. Peran makrofag.....	9
2.1.5. Proses Fagositosis Makrofag.....	9
2.2. Luka.....	10
2.2.1. Definisi Luka.....	10
2.2.2. Jenis-jenis Luka.....	10
2.2.3. Fase Penyembuhan luka.....	12
2.3. Daun Sendok.....	15
2.3.1. Morfologi dan sifat.....	15
2.3.2. Manfaat Daun Sendok.....	16

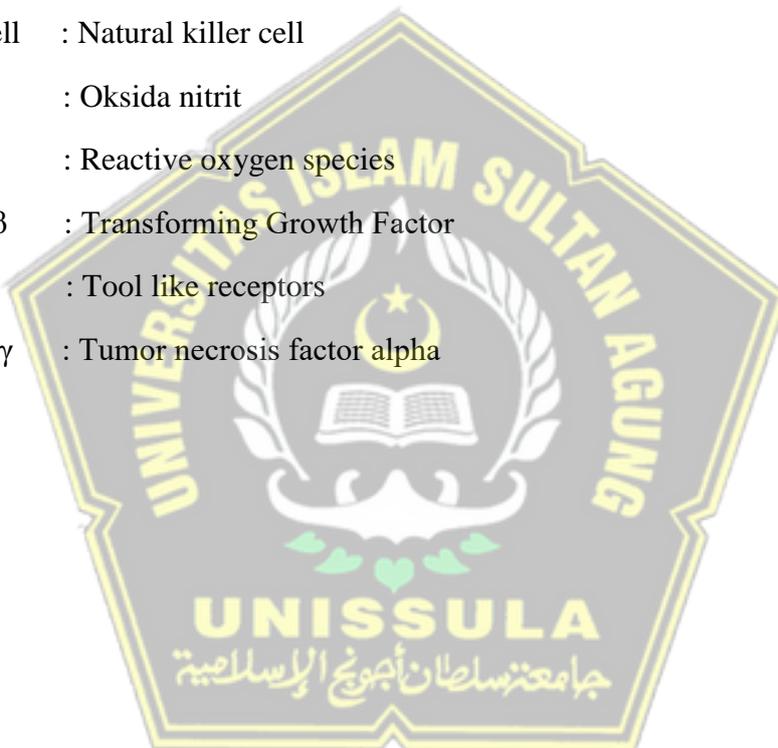
2.3.3. Kandungan kimia daun sendok.....	17
2.5. Efek Ekstrak Etanol Daun Sendok Terhadap Jumlah Makrofag	20
2.6. Kerangka Teori	21
2.7. Kerangka Konsep.....	21
2.8. Hipotesis Penelitian	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	22
3.1 Jenis penelitian dan rancangan penelitian.....	22
3.2 Variabel dan Definisi Operasional.....	22
3.2.1. Variabel Penelitian.....	22
3.2.2. Definisi Operasional	22
3.3 Subjek Uji penelitian.....	23
3.3.1 Hewan coba	23
3.3.2 Kriteria Inklusi.....	23
3.3.3 Kriteria Eksklusi	23
3.3.4 Besar Sampel	23
3.3.5 Cara pengambilan sampel penelitian.....	24
3.4 Instrumen Dan Bahan Penelitian	24
3.4.1. Instrumen Penelitian	24
3.4.2. Bahan Penelitian	25
3.5 Cara Penelitian	26
3.5.1. Pengajuan Ethical Clearance	26
3.5.2. Pemeliharaan Hewan Coba.....	26
3.5.3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sendok	26
3.5.4. Pembuatan salep ekstrak etanol daun sendok	27
3.5.5. Pengambilan jaringan luka sayat	28
3.5.6. Pembuatan Sediaan Histologi HE.....	28
3.5.7. Pembacaan metode penghitungan makrofag	30
3.5.8. Perlakuan pada hewan (tikus putih).....	30
3.6 Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.7 Analisis Hasil	32
3.8 Alur Penelitian	33

BAB IV_HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1. Hasil Penelitian	34
4.1. Pembahasan.....	36
BAB V_KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
5.1. Kesimpulan	40
5.2. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41



DAFTAR SINGKATAN

ECM	: Matriks ekstraseluler
IFN- γ	: Interferon gama
IL	: Interleukin
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
WHO	: World health organization
NK cell	: Natural killer cell
NO	: Oksida nitrit
ROS	: Reactive oxygen species
TGF- β	: Transforming Growth Factor
TLRs	: Tool like receptors
TNF- γ	: Tumor necrosis factor alpha



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Formulasi Konsentrasi Salep Ekstrak Daun Sendok.....	27
Tabel 4. 1. Karakteristik Hasil Pengukuran Jumlah Makrofag.....	35



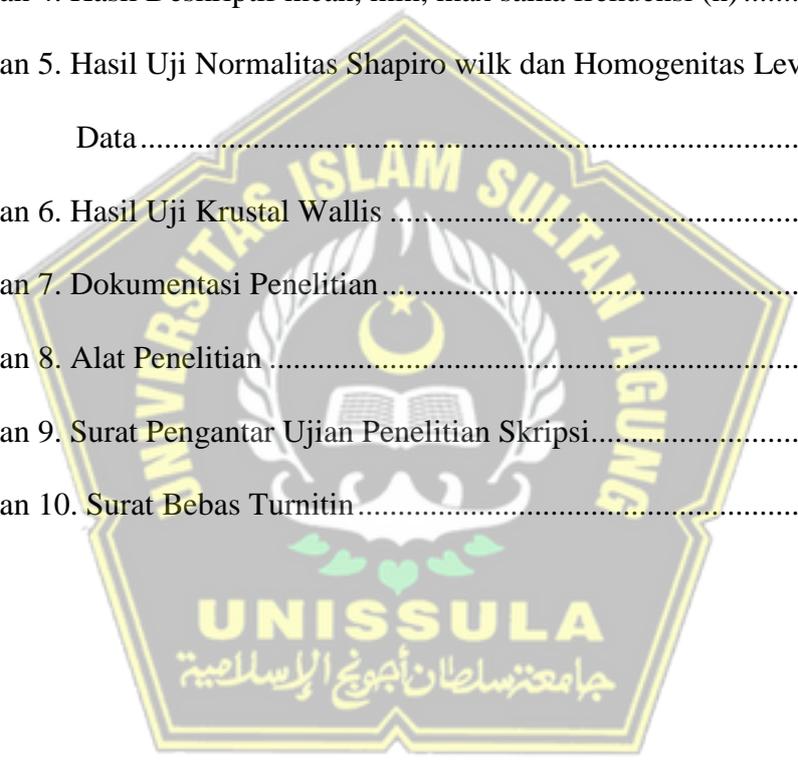
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Daun Sendok	16
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	21
Gambar 2.3 Kerangka Konsep	21
Gambar 2.4 Alur Penelitian.....	33
Gambar 4.1 Grafik Rerata Jumlah Makrofag.....	35
Gambar 4.2 Identifikasi Sel Makrofag Dengan Pewarnaan HE.....	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance	44
Lampiran 2. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Laboratorium PSPG UGM .	45
Lampiran 3. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Laboratorium Riset Terpadu	46
Lampiran 4. Hasil Deskriptif mean, min, max sama frekuensi (n)	47
Lampiran 5. Hasil Uji Normalitas Shapiro wilk dan Homogenitas Levene Test Data	49
Lampiran 6. Hasil Uji Krustal Wallis	50
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian	51
Lampiran 8. Alat Penelitian	56
Lampiran 9. Surat Pengantar Ujian Penelitian Skripsi	58
Lampiran 10. Surat Bebas Turnitin	60



INTISARI

Makrofag adalah jenis sel darah putih yang berperan pada identifikasi, fagositosis dan menghancurkan patogen. Jumlah makrofag meningkat saat terjadi luka, namun peningkatannya yang tidak terkontrol justru memicu inflamasi dan fibrosis berlebihan. Daun sendok (*Plantago major* L.) diketahui bersifat antiinflamasi dan secara tradisional sering dimanfaatkan sebagai pertolongan pertama pada luka. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian salep ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah makrofag tikus putih jantan galur *Wistar* yang diberi luka sayat.

Penelitian eksperimental menggunakan *posttest only control group design*. Tikus putih jantan galur *Wistar* sebanyak 25 ekor diberi luka sayat dan dibagi 5 kelompok secara acak. Kontrol negatif diberi vaseline putih (K1), kontrol positif diberi *povidone iodine* (K2), dan kelompok perlakuan (P1) diberi salep ekstrak daun sendok konsentrasi 10%, sedangkan (P2) dan (P3) diberi ekstrak daun sendok konsentrasi 15% dan 20%. Pemberian pada tiap kelompok dilakukan satu hari sekali selama 14 hari. Jumlah makrofag dihitung secara mikroskopis di jaringan ikat longgar sediaan preparat parafin dengan pengecatan Hematoksilin eosin pada perbesaran 400x. Perbandingan jumlah makrofag antar lima kelompok dianalisis secara non parametric menggunakan uji Kruskal Wallis.

Hasil rerata jumlah makrofag tertinggi ke terendah yaitu P2 ($32,0 \pm 13,4$ sel) diikuti P1 ($22,1 \pm 20,7$ sel), P3 ($21,5 \pm 11,6$ sel) K2 ($19,9 \pm 13,0$ sel) dan K1 ($17,3 \pm 10,7$ sel). Uji perbandingan rerata jumlah Makrofag dengan Uji Kruskal Wallis didapatkan $p=0,408$ hasil Tidak signifikan.

Dengan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian salep ekstrak etanol daun sendok tidak berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada tikus jantan galur *Wistar* yang diberi luka sayat.

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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan hilangnya atau rusaknya sebagian jaringan tubuh. Manusia sering menderita kelainan ini, yang dapat disebabkan oleh luka kulit kecil, sedang, atau parah yang merusak epitel kulit atau menyebabkan trauma yang mengubah struktur alami jaringan (Putri *et al.*, 2019). Salah satu dari berbagai jenis luka adalah luka sayat, yaitu luka yang bentuknya seperti garis lurus dan teratur serta dapat dikenali dari tepinya. Luka sayat biasanya terjadi akibat trauma atau kontak langsung dengan benda tajam yang mengenai tubuh (Djuddawi and Haryati Kholidha, 2019). Ketika terjadinya luka jumlah makrofag akan meningkat dan mengeluarkan sitokin pro inflamasi untuk mengeliminasi patogen (Koh and DiPietro, 2015) Komplikasi yang timbul akibat terbukanya jaringan kulit pada saat luka sayat adalah daerah di dalam luka tersebut menjadi sumber infeksi, yaitu masuknya benda asing kedalam jaringan kulit, pada fase inflamasi ketika makrofag tidak ditangani dan terus meningkat maka akan meningkatkan inflamasi dan fibrosis yang berlebihan sehingga penyembuhan luka tidak teratasi dengan baik dan menimbulkan luka keloid (Koh and DiPietro, 2015). masyarakat dan tenaga medis umumnya menggunakan disinfektan saat merawat luka. Menggunakan povidone iodine 10% merupakan salah satu komponen yang dapat digunakan untuk menyembuhkan luka. Zat antibakteri topikal yang umum digunakan sebagai disinfektan kulit, povidone iodine efektif

membunuh bakteri dan spora. Povidone iodine merupakan salah satu komponen antiseptik yang bekerja sangat baik dalam membunuh bakteri, namun pemberian *povidone iodine* dalam jangka waktu lama dapat bersifat toksik jika masuk ke dalam pembuluh darah (Nurdiantini, Prastiwi and Nurmaningsari, 2017). Oleh karena itu diperlukan terapi pengobatan tradisional seperti daun sendok yang efektif dan aman serta memiliki kandungan senyawa antiinflamasi dan antioksidan seperti flavonoid dan tanin.

Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, angka kejadian luka di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 9,2%, dengan persentase tertinggi di Provinsi Sulawesi Tengah (13,8%). Jenis luka yang paling banyak ditemukan di masyarakat Indonesia adalah luka lecet atau memar, yaitu sebesar 64,1% dari seluruh luka, dengan cedera terbanyak terjadi pada tungkai bawah (67,9%) (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2018). Menurut Riskesdas 2013, luka akibat terjatuh mencapai 40,9% dari seluruh luka, sedangkan kecelakaan sepeda motor menempati urutan kedua dengan 40,6% (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2013). Penyembuhan luka sayat memerlukan perawatan luka yang spesifik untuk mempercepat proses penyembuhan luka dan mencegah timbulnya masalah atau kelainan pada luka, seperti luka keloid atau fibrosis (Koh and DiPietro, 2015)

Pemanfaatan tumbuhan sebagai pengobatan tradisional bisa untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan terutama pada luka. Delapan puluh persen negara Asia dan Afrika memanfaatkan pengobatan tradisional, yaitu pengobatan herbal, karena lebih murah, lebih mudah diperoleh, dan memiliki

efek samping yang lebih sedikit, seperti daun sendok, menurut penelitian Putri et al. (2014) dalam statistik WHO. Masyarakat Indonesia sudah mengenal daun sendok sebagai tanaman obat tradisional. Tanaman ini tumbuh secara alami di ladang, hutan, dan halaman rumput yang cukup lembab. Masyarakat awam terkadang menanamnya dalam pot sebagai tanaman obat untuk digunakan sebagai pertolongan pertama pada luka (Rasyad *et al.*, 2018). Kelebihan dari tanaman daun sendok dapat berfungsi sebagai antiinflamasi, analgesik, antioksidan, antivirus, antijamur, dan antibakteri karena senyawa sekunder seperti flavonoid dan tanin (Shirley et al., 2015).

Flavonoid dan tanin disebut juga sebagai penghambat radikal bebas, dikarenakan aktivitas antioksidannya yang dapat menghasilkan hydrogen. Peningkatan kadar radikal bebas menyebabkan ketidakseimbangan mekanisme pertahanan antioksidan dan berujung pada stres oksidatif (Susilawati, 2021). Hal ini menyebabkan kematian sel, menyebabkan kerusakan jaringan. Berbagai efek terapeutik dari flavonoid dapat dikaitkan dengan sifat antioksidannya dari berbagai flavonoid telah terbukti memiliki aktivitas antialergi, antiinflamasi, antikanker dan antidiabetes (Yunda and Fajarningrum, 2022). Secara teori, proses alami tubuh dalam menyembuhkan luka yang tumpang tindih akan mengembalikan integritas jaringan. Fase peradangan, fase proliferasi, dan fase perombakan adalah tiga tahap dari proses penyembuhan ini (Nurdiantini et al., 2017). Dalam proses peradangan, makrofag sangat penting karena mereka mengendalikan fungsi sel seperti

fagositosis dan menghilangkan bakteri, virus, jaringan nekrotik, dan partikel asing yang memasuki jaringan (Besung et al., 2016). Makrofag akan bermigrasi ke lokasi luka dan menjalankan fungsinya sebagai garis pertahanan pertama jika jaringan rusak. Menghilangkan ROS dapat menjadi solusi utama dalam penyembuhan luka karena flavonoid dapat mengurangi radikal bebas seperti Reactive Oxygen Species (ROS) selama fase peradangan, mencegah kerusakan jaringan yang berlebihan (Susilawati, 2021). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Defi Mauliyah (2015) menunjukkan bahwa pemberian salep ekstrak daun murbei berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan luka sayat kulit mencit. Penelitian lain melaporkan bahwa pemberian daun gedi memberikan pengaruh yang signifikan terhadap jumlah makrofag yang diberikan pada tikus putih jantan galur wistar (Putri Prakarsa et al., 2024). Menurut Haeria et al., Bila diberikan kepada tikus jantan yang terluka, ekstrak kulit kayu Jawa dapat secara efektif meningkatkan kapasitas jumlah makrofag (Haeria, Nurshalati Tahar, 2017).

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah makrofag pada kasus luka sayat.

Sediaan salep dipilih untuk penelitian ini oleh para peneliti karena kestabilannya yang tinggi, kehalusannya, kemudahan penggunaannya, kemampuannya mempertahankan kelembapan kulit, tidak menimbulkan iritasi kulit, dan tampilannya yang lebih menarik (Pongsipulung, et al., 2015)

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak etanol daun sendok terhadap jumlah makrofag pada tikus putih jantan Galur Wistar yang dilukai ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sendok terhadap jumlah makrofag pada tikus putih yang dilukai.

1.3.2 Tujuan Khusus

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

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sumber informasi dan ide penelitian selanjutnya mengenai manfaat daun sendok sebagai agen antiinflamasi dalam penyembuhan luka dari ekstrak daun sendok.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada terciptanya terapi atau perawatan baru untuk penyembuhan luka yang lebih aman dan efisien.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Makrofag

2.1.1. Pengertian

Makrofag merupakan komponen dalam sistem fagositosis retikuloendotelial atau mononuklear. Sumsum tulang merupakan titik awal bagi fagosit mononuklear, yang tumbuh menjadi monosit dalam darah. Monosit dapat hidup selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah bermigrasi ke berbagai tempat dan berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel lainnya. Pada awal peradangan akut, monosit mulai bergerak cepat ke jaringan ekstrasvaskular, dan dalam waktu 48 jam, mereka mengambil alih sebagai jenis sel yang dominan. Monosit menjadi makrofag setelah mereka tiba di jaringan ekstrasvaskular (Harlim, 2017).

2.1.2. Klasifikasi

Makrofag diklasifikasikan menjadi makrofag yang teraktivasi secara klasik (pro-inflamasi, M1) dan teraktivasi secara alternatif (anti-inflamasi, M2), sebuah klasifikasi yang juga dikaitkan dengan profil ekspresi gen yang berbeda. Makrofag M1 yang proinflamasi diketahui memulai fase akut inflamasi dengan memproduksi sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), *interleukin* (IL)-6, IL-12, dan IL-1, menunjukkan peningkatan ledakan oksidatif, produksi nitrit oksida (NO), dan aktivitas antibakteri. Sebaliknya, makrofag M2 memediasi respons imun antiparasit, proses penyembuhan luka, dan

resolusi peradangan dengan memproduksi serangkaian molekul antiinflamasi termasuk TGF- β dan IL-10 (Kolliniati *et al.*, 2022).

2.1.3. Aktivasi Makrofag

Kapasitas morfologi, metabolisme, dan fungsi sel makrofag, atau makrofag yang teraktivasi, untuk membasmi patogen dari tubuh telah meningkat. Meningkatnya aktivitas makrofag, kemampuan fagositosis, dan produksi interleukin merupakan karakteristik peningkatan kapasitas ini. Karena semakin banyak makrofag yang mengunjungi lokasi infeksi, mereka juga lebih mampu memfagosit benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Besung *et al.*, 2016).

Berbagai rangsangan, termasuk sitokin (misalnya, IFN- γ) yang dilepaskan oleh limfosit T yang tersensitisasi, sel pembunuh alami (sel NK), produk mikroba yang menempel pada reseptor mirip tol (TLR) dan sel reseptor lainnya, serta mediator kimia lainnya, dapat mengaktifkan makrofag. Makrofag adalah penyebab kerusakan jaringan pada peradangan kronis karena mereka akan langsung menghancurkan berbagai agen perusak, seperti bakteri, dan memulai proses penyembuhan. Peradangan kronis ditunjukkan oleh aktivasi makrofag yang menyebabkan kerusakan jaringan. Peradangan kronis ditandai dengan proliferasi lokal di lokasi peradangan dan penumpukan makrofag permanen sebagai akibat dari perekrutan yang berkelanjutan dari sirkulasi (Harlim, 2017). Selain itu, kapasitas untuk menghasilkan interleukin sekresi sel seperti IL-1, IL-4, IL-6, dan faktor nekrosis tumor

(TNF) meningkat. Salah satu IL yang penting untuk respons inflamasi dan pembentukan antibodi adalah interleukin-6 (Besung *et al.*, 2016).

Enzim hidrolitik sitoplasma akan meningkat sebagai respons terhadap aktivasi makrofag. Enzim-enzim ini meliputi beta glukuronidase, lisozim, katepsin G, arilsulfatase, dan fosfatase asam. Selain itu, makrofag memiliki enzim hidrolase dan esteroprotease. Peningkatan kemampuan pencernaan intraseluler dikaitkan dengan peningkatan jumlah enzim makrofag, yang membuat pemecahan mikroorganisme menjadi peptida menjadi lebih efektif (Radji, 2010).

2.1.4. Peran makrofag

Makrofag mempunyai peran penting dalam penyembuhan luka. Dua hari setelah cedera, mereka menggantikan neutrofil dan menjadi sel dominan di tempat cedera. Monosit tertarik ke lokasi luka oleh faktor pertumbuhan yang dilepaskan dari trombosit dan sel lain dan kemudian memasuki lokasi luka dari aliran darah melalui dinding pembuluh darah. Jumlah monosit di lokasi cedera mencapai puncaknya pada 1,5 hari. Di lokasi cedera, monosit berkembang menjadi makrofag. Selain itu, limpa mengandung setengah jumlah makrofag sebagai cadangan, dan mereka dikirim ke lokasi luka ketika terluka (Harlim, 2017).

2.1.5. Proses Fagositosis Makrofag

Makrofag adalah salah satu dari tiga fagosit profesional dengan fagosit lain termasuk granulosit (eosinofil, neutrofil, dan basofil) dan sel

dendritik. Fagositosis adalah proses masuknya mikroorganisme ke dalam inang dan dikenali oleh fagosit lalu digabungkan dan dimusnahkan.

Setelah memulai interaksi dengan patogen, membran plasma fagositik di makrofag menelan patogen menjadi fagosom, vesikel endositik besar yang tertutup membran (endosom). Fagosom membungkus patogen, bergabung dengan lisosom yang mengandung peptida dan enzim antimikroba, dan membentuk fagolisosom. Peroksida beracun seperti radikal superoksida dalam fagolisosom membunuh dan mencerna patogen setelah proses pengasaman dan enzimatik. Makrofag pada akhirnya mencerna lebih dari 100 bakteri melalui senyawa pencernaan sepanjang hidupnya (Murphy and Weaver, 2017).

2.2. Luka

2.2.1. Definisi Luka

Luka terjadi ketika sebagian jaringan tubuh hilang atau rusak. Manusia sering menderita penyakit ini dalam bentuk ringan, sedang, dan berat. Luka kulit sering kali mengakibatkan trauma yang merusak struktur anatomi alami jaringan atau merusak epitel kulit. Karena benda tajam, luka sayatan dapat terjadi secara tidak sengaja (luka tidak disengaja) atau sengaja (luka operasi) (Putrianiirma *et al.*, 2019).

2.2.2. Jenis-jenis Luka

Jenis luka berdasarkan penyebabnya (Oktaviani *et al.*, 2019) :

a. Luka lecet

Gesekan antara tubuh dan aspal, seperti saat seseorang jatuh dari sepeda motor, adalah penyebab luka ini. Ukuran luka ini hanya panjang

dan lebar, tetapi biasanya luka ini mengenai ujung saraf nyeri pada kulit, sehingga lebih menyakitkan daripada luka robek.

b. Luka sayat

Luka sayat adalah luka yang dibatasi oleh tepinya dan berbentuk garis lurus yang teratur. Luka sayat biasanya terjadi akibat trauma atau kontak langsung dengan benda tajam yang mengenai tubuh (Djuddawi and Haryati Kholidha, 2019).

c. Luka robek atau parut

Luka jenis ini biasanya disebabkan oleh benda keras yang merobek permukaan kulit, seperti terjatuh, tertimpa dahan pohon, atau tertimpa batu. Luka diukur berdasarkan panjang, lebar, dan kedalamannya.

d. Luka tusuk

Karena adanya bakteri *Clostridium tetani*, luka akibat benda tajam, seperti paku atau bagian logam, harus diawasi secara ketat.

e. Luka gigitan

Luka jenis ini disebabkan oleh gigitan gigi, yang dapat terjadi pada seseorang atau hewan seperti ular, serangga, atau hewan liar. Waspadalah terhadap luka yang disebabkan oleh gigitan ular berbisa yang berbahaya (Oktaviani *et al.*, 2019).

f. Luka bakar

cedera atau kerusakan jaringan yang disebabkan oleh panas tinggi. Empat fase luka dan persentase permukaan tubuh yang terbakar

menentukan bagaimana kerusakan semacam ini ditangani (Saputra, 2023).

2.2.3. Fase Penyembuhan luka

Secara normal penyembuhan luka memiliki fase yang tumpang tindih pada tingkat seluler dan aktivitas biokimia antara lain: inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Mekanisme tersebut tumpang tindih dan terjadi sejak awal luka sampai luka tersebut sembuh. Semua luka melewati fase tersebut agar bisa membentuk kembali integritas jaringan (Barbul et al., 2015).

A. Inflamasi

Fase Inflamasi terbagi dua, yaitu fase inflamasi awal atau fase hemostasis dan fase inflamasi akhir.

1) Fase inflamasi awal

Pembuluh darah yang terputus dari luka akan menyebabkan pendarahan saat jaringan rusak. Respons awal tubuh terhadap hal ini adalah mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang menyebabkan agregasi trombosit, pembekuan vasokonstriksi, reaksi hemostasis, dan penyusutan ujung pembuluh darah yang pecah (retraksi). Darah dari kulit yang terluka akan bersentuhan dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, yang akan menyebabkan trombosit juga disebut trombosit dilepaskan. Trombosit ini mengekspresikan glikoprotein pada membran sel, yang memungkinkan trombosit untuk beragregasi, melekat satu sama lain, dan membentuk massa. Ini akan

menyebabkan reaksi homeostasis. Untuk membuat matriks sementara yang akan berfungsi sebagai perancah untuk migrasi sel inflamasi selama fase inflamasi, massa ini akan mengisi rongga luka (Landén, Li, & Ståhle, 2016). Vasodilatasi terjadi setelah respon vasokonstriksi kurang lebih 5-10 menit awal terjadi cedera yang akan menimbulkan manifestasi klinis hiperemis dan edem pada area luka. Faktor sub-endotelium, kolagen dan jaringan yang terpapar karena cedera akan merangsang agregasi trombosit dan mengaktifkan degranulasi trombosit. Faktor kemotaksis dan faktor pertumbuhan akan dilepaskan menyelesaikan hemostatis dan memulai fase inflamasi (Primadina et al., 2019).

2) Fase inflamasi akhir

Setelah trauma, fase peradangan dimulai segera dan berlangsung hingga hari kelima. Tujuan utama fase ini adalah untuk membuang jaringan mati dan menghentikan organisme mikrobiologis yang berbahaya untuk berkoloni dan menginfeksi area tersebut. Netrofil direkrut menuju daerah luka dalam 24 jam pertama dan menetap hingga 2-5 hari (Wang et al., 2018). Makrofag menjalankan proses fagositosis. Untuk menghancurkan bakteri berbahaya dan merusak jaringan nekrotik, sel-sel fagosit ini akan menghasilkan ROS dan protease. Dengan menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi, neutrofil meningkatkan respons inflamasi dan berfungsi sebagai kemoatraktan bagi sel-sel lain. Protein kemoatraktan monosit 1 (MCP-1)

memfasilitasi diferensiasi monosit menjadi makrofag yang menembus luka pada hari ketiga. Sebagai sel penting dalam penyembuhan luka, makrofag memfagositosis kuman dan jaringan mati untuk menghasilkan makrofag eferositosis (M2), yang melepaskan sitokin yang mengurangi peradangan, termasuk IL-4, IL-10, dan IL-13 (Landén et al., 2016). Makrofag sangat penting untuk menghilangkan benda asing, mendorong migrasi sel, dan mengendalikan pergantian ECM karena mereka melepaskan proteinase yang memecah matriks ekstraseluler (ECM) (Primadina et al., 2019).

Makrofag M2 menyediakan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mendorong perkembangan pembuluh darah baru, kolagen, proliferasi fibroblas, dan proses penyembuhan lainnya. Sel polimorfonuklear akan digantikan oleh makrofag sebagai jenis sel yang dominan. Monosit diambil dari arteri darah oleh trombosit dan elemen lainnya. Monosit akan berkembang menjadi makrofag begitu mereka tiba di lokasi luka (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019).

B. fase proliferasi

Fase proliferasi, yang terjadi antara hari ke-3 dan ke-14 setelah trauma, ditandai dengan penggantian progresif matriks sementara oleh migrasi sel fibroblas dan pengendapan produksi matriks ekstraseluler, yang didominasi oleh trombosit dan makrofag. “Jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, makrofag, granulosit, sel endotel, dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan

menyediakan perancah perekat, migrasi, pertumbuhan, dan diferensiasi sel merupakan indikasinya pada tingkat makroskopis.” (Landén et al., 2016). Fase proliferasi melibatkan tiga proses utama: fibroblas, re-epitelialisasi, dan angiogenesis. Menetapkan keseimbangan antara produksi jaringan parut dan regenerasi jaringan adalah tujuan dari fase proliferasi ini (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019).

C. Maturasi

Tahap penyembuhan yang paling lama adalah fase pembentukan kembali jaringan parut. Prosedur ini dapat memakan waktu hingga satu tahun dan dimulai sekitar hari ke-21. Pembentukan kolagen akan mulai menurun dan stabil, meskipun jumlah kolagen sudah maksimal, kekuatan tahanan luka hanya 15% dari kulit normal. Proses *remodelling* akan meningkatkan kekuatan tahanan luka secara drastis. Proses ini didasari pergantian dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Peningkatan kekuatan terjadi secara signifikan pada minggu ketiga hingga minggu keenam setelah luka. Kekuatan tahanan luka maksimal akan mencapai 90% dari kekuatan kulit normal (Suryadi et al., 2015).

2.3. Daun Sendok

2.3.1. Morfologi dan sifat

Daun sendok berbentuk oval (*Plantago major* L.) saling menutupi. Meskipun daunnya biasanya berukuran panjang 5–20 cm dan lebar 4–9 cm, beberapa terlihat menumbuhkan daun sepanjang 30 cm dan selebar 17 cm. Lima hingga sembilan jari daun yang terlihat jelas

dengan ujung runcing, batang tegak, satu sumbu batang, dan rimpang yang tebal, tegak, dan agak dalam. Daunnya tunggal, memiliki permukaan yang halus, tegak, dan berbulu, bertangkai, lonjong terbalik hingga lanset lebar atau berbentuk sendok, memiliki bilah dengan tepi bergerigi kasar atau tidak rata, dan berukuran 3–22 cm x 1–22 cm. Biji tanaman berbentuk oval kecil ini berukuran antara 0,4 hingga 0,8 atau 0,8 hingga 1,5 mm, dan rasanya pahit. Tanaman berbunga dengan morfologi yang sudah lama berdiri setinggi 5–15 cm di atas batang, dengan beberapa mencapai panjang hingga 70 cm (Irawan and Cahyanto, 2024).



Gambar 2.3 Daun sendok

2.3.2. Manfaat Daun Sendok

Pengobatan tradisional tumbuhan herbal daun sendok ini mempunyai khasiat sebagai “antiinflamasi (antiradang), peluruh air seni (diuretik), peluruh dahak (mukolitik), menghentikan batuk (antitusif), antiseptik karena glikosid aukubin, kencing manis (diabetes melitus), darah tinggi (hipertensi), memperbaiki penglihatan, dan menormalkan

aktivitas hati.” (Rasyad *et al.*, 2018). Karena mengandung komponen sehat seperti flavonoid dan tanin, tanaman daun sendok dapat dimanfaatkan sebagai salah satu obat herbal untuk hiperurisemia (Irawan and Cahyanto, 2024)

2.3.3. Kandungan kimia daun sendok

Kandungan senyawa metabolit sekunder membantu tanaman beradaptasi dengan lingkungannya dengan melindunginya dari berbagai ancaman. Berkat sifat antijamur dan antibakterinya, zat-zat ini membantu tanaman terhindar dari infeksi. Flavonoid dan tanin merupakan dua zat kimia metabolit sekunder ampuh yang ditemukan dalam tanaman ini (Kainde, Pangemanan and Hutagalung, 2016).

1. Tanin

Sebagai molekul organik yang ditemukan di banyak tanaman, tanin merupakan zat polar dengan sifat antioksidan yang bekerja melawan radikal bebas. Karena tanin terdiri dari senyawa polifenol yang memiliki kemampuan untuk membersihkan radikal bebas, aktivitas antioksidannya meningkat seiring dengan konsentrasinya. Semakin besar jumlah fenol yang ada dalam suatu zat, semakin besar pula aktivitas antioksidannya (Sawunggaling, Amananti and Purgiyanti, 2020).

2. Flavonoid

Di antara efek biologis dan farmakologis flavonoid adalah sifat antibakteri, antioksidan, dan antiperadangannya. Karena flavonoid

dapat berinteraksi dengan DNA bakteri dan merusak permeabilitas dinding sel bakteri, flavonoid memiliki sifat antibakteri. Flavonoid sebagai antioksidan dengan mekanisme pemecahan radikal bebas seperti memperlambat pembentukan ROS dan memecah ROS, Dengan dasar struktur flavonoid yang dapat melakukan donor hidrogen pada radikal bebas menjadikannya potensial sebagai anti-oksidan (Alfaridz and Amalia, 2019). flavonoid bersifat anti inflamasi karena dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel netrofil, makrofag dan endotel dan menghambat fase proliferasi, terhambatnya pelepasan asam arakidonat dari sel inflamasi akan menyebabkan kurang tersedia substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipoksigenase yang pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, penekanan tersebut dapat menyebabkan berkurangnya nyeri dan pembengkakan, mengurangi terjadinya vasodilatasi pembuluh darah sehingga migrasi sel radang pada area radang akan menurun (Yunda and Fajariningrum, 2022).

2.4. Formulasi Salep

Salep merupakan sediaan setengah padat yang terbuat dari bahan aktif dan komposisi dasar yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar. Infeksi penyakit kulit dan infeksi luka sering kali dapat dihindari dengan penggunaan salep antibiotik. Penggunaan salep antibiotik dalam jangka waktu lama dapat memperparah iritasi kulit dan menimbulkan efek samping termasuk kulit kemerahan atau gatal (Dewi Pertiwi *et al.*, 2019).

Manfaat formulasi salep antara lain penyiapannya yang mudah, stabilitas yang unggul, kemudahan pengaplikasian, kemampuan mempertahankan kelembapan kulit, tidak menyebabkan iritasi kulit, dan tampilan yang lebih menarik (Pongsipulung et al., 2015). Basis hidrokarbon sering dipilih dalam pembuatan formulasi salep karena sifatnya berlemak dan emolien sehingga berfungsi untuk menjaga kulit tetap lembap, Salep tidak cepat kering, dan obat memiliki durasi kontak yang lebih lama dengan kulit. Contoh basis salep hidrokarbon yang berfungsi untuk meningkatkan stabilitas salep meliputi Vaseline Album dan Adeps Lanae. Sifat fisik salep menjadi baik seperti daya sebar salep yang besar, lama melekat pada kulit, dan proteksi yang baik pada kulit jika menggunakan basis hidrokarbon (Alfilaili et al., 2022)

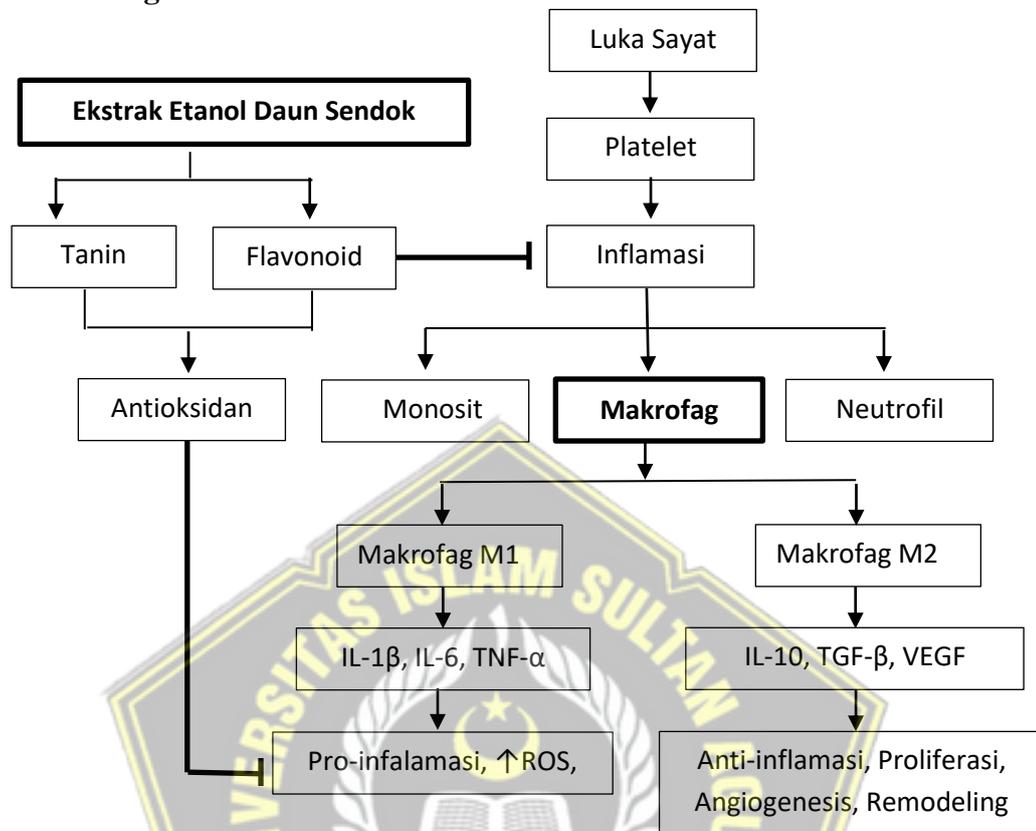
Bahan kimia yang digunakan untuk membuat salep kulit antibakteri memiliki efek samping yang meliputi efek paliatif, simptomatik, dan hanya mengurangi gejala penyakit. Zat herbal yang berasal dari tanaman mulai digunakan sebagai obat yang dianggap memiliki toksisitas dan efek samping minimal karena sejumlah kekurangan pengobatan kimia. Meningkatnya biaya pengobatan kimia tidak lagi menjadi beban besar bagi masyarakat berkat potensi tanaman obat untuk meningkatkan kesehatan masyarakat. Manfaat lainnya adalah penyebaran tanaman herbal yang luas di Indonesia, yang membuat harga obat cukup rendah dan dapat diakses oleh semua anggota masyarakat (Dewi Pertiwi et al., 2019).

2.5. Efek Ekstrak Etanol Daun Sendok Terhadap Jumlah Makrofag

Peran fisiologis tubuh adalah memperbaiki luka yang tumpang tindih dan memulihkan integritas jaringan. Ada tiga tahap berbeda dalam proses penyembuhan ini: fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Nurdiantini et al., 2017).

Makrofag sangat penting dalam mengendalikan fungsi sel selama fase inflamasi, termasuk fagositosis dan eliminasi bakteri, virus, jaringan nekrotik, dan partikel asing yang menyusup ke jaringan (Besung et al., 2016). Makrofag akan bermigrasi ke lokasi luka dan menjalankan fungsinya sebagai garis pertahanan pertama jika jaringan rusak. Eliminasi ROS dapat menjadi taktik utama dalam penyembuhan luka karena flavonoid dapat membatasi radikal bebas seperti ROS selama fase inflamasi, mencegah kerusakan jaringan yang berlebihan (Susilawati, 2021). Daun sendok mengandung flavonoid dan tanin yang mempunyai peran sebagai antioksidan dan antiinflamasi sehingga bisa melawan radikal bebas dan mempengaruhi jumlah makrofag pada tikus yang dilukai (Susilawati, 2021).

2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh ekstrak etanol daun sendok (*Plantago Mayor L*) terhadap jumlah makrofag pada tikus putih yang dilukai.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis penelitian dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan penelitian *post test only control group design*.

3.2 Variabel 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 Makrofag

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Konsentrasi Salep Ekstrak Etanol Daun Sendok

Salep ekstrak etanol daun sendok adalah sediaan salep dari ekstrak daun sendok yang dibuat dengan formulasi vaselin albumin 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%, 20% mg/g.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Jumlah Makrofag

Jumlah makrofag adalah hasil penghitungan jumlah makrofag yang di temukan di dalam jaringan ikat longgar pada sediaan preparat parafin dengan pengecatan *hematoksilin eosin (HE)* di hitung dengan pembesaran 400x dengan bentuk yang tidak beraturan, ukuran lebih besar dari sel inflamasi lainnya, berwarna ungu dan lebih gelap intinya

diamati pada 3 lapang pandang dan dinyatakan dalam satuan sel makrofag.

Skala : Rasio

3.3 Subjek Uji penelitian

3.3.1 Hewan coba

Tikus Wistar putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang ditempatkan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada di Yogyakarta berperan sebagai subjek uji penelitian.

3.3.2 Kriteria Inklusi

- 1) Tikus Putih galur wistar jantan umur 3 bulan
- 2) Berat Badan 150-200 gram.
- 3) Tikus dalam keadaan sehat, tidak ada luka atau cacat, dan bergerak aktif.

Tikus yang 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 frederer* 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 pada penelitian ini dengan menggunakan cara *randomized* sampling. “Tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3).”

3.4 Instrumen Dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang dan timbangan tikus putih
2. Mikroskop
3. Object glass

- 4.Masker dan sarung tangan
5. pipet tetes
- 6.*Rotary evaporation*
- 7.*Magnetic stirrer*
- 8.Set alat bedah dan ukur
- 9.silet, pisau dan skapel no.8.
- 10.Tabung reaksi
- 11.Tissue processor
- 12.Embedding center
- 13.Water bath dan Cold plate
14. Mikrotome
- 15.Hot plate dan staining jaringan

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Etanol 70% daun sendok
2. Vaseline albumin
3. Adeps lanae
4. Eter
5. Sitroborat LP (5 g asam sitrat P dan 5 g asam borat P dalam etanol P-100 ml)
6. Etanol P (Brataco)
7. Etil Asetat P
8. Asam format P
9. Kloroform LP
- 10.Asam klorida

11. Alumunium klorida
12. Natrium asetat
13. *Povidone iodine* 10%
14. *Aquades*
15. Tikus putih
16. Pakan standar tikus putih
17. Kapas pembersih.

3.5 Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan Ethical Clearance

Badan peninjau etik kelembagaan pada Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, merupakan penerima pengajuan izin etik penelitian.

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 metode ekstraksi maserasi dengan etanol 70%, satu bagian serbuk simplisia ditambahkan ke sepuluh bagian pelarut, direndam selama enam jam sambil diaduk, kemudian didiamkan selama delapan belas jam lagi. Maserat kemudian dipisahkan dengan penyaringan, dan prosedur diulang dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Sebuah rotary evaporator

digunakan untuk mengumpulkan, menyuling, dan memekatkan maserat hingga diperoleh ekstrak kental.

3.5.4. Pembuatan salep ekstrak etanol daun sendok

Menyiapkan alat dan menimbang bahan-bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan salep, Vaseline putih yang dicairkan dan tween 80 pada suhu 70°C merupakan fase I. Fase II: Campurkan ekstrak daun sendok, nipagin, dan nipasol dalam alu; aduk hingga tercampur rata. Pengaduk magnet digunakan untuk mengaduk Fase 1 pada kecepatan 400 rpm hingga suhu mencapai 35 °C. Kemudian, dalam lumpang yang dipanaskan, fase II ditambahkan ke fase 1 sambil terus diaduk hingga homogen, 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%, 20% sebanyak 20 g untuk 1 kali pemakaian dalam sehari selama 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 m	0.05 ml
m.f salep	20 g	20 g	20 g

3.5.5. Pengambilan jaringan luka sayat

Tikus diberi anestesi ketamin dan xylazine terlebih dahulu, pastikan tidak sadar sepenuhnya sesuai prosedur mengurangi sakit, tikus diletakan terlentang di atas sterofom dalam bak plastik, selanjutnya lokasi luka sayat dibersihkan dengan larutan steril, luka di sayat menggunakan pisau bedah, jaringan langsung diletakan dalam larutan nacl fisiologi sebelum jaringan diletakan di larutan fiksatif

3.5.6. Pembuatan Sediaan Histologi HE

1. Dehidrasi

Jaringan dimasukkan dalam alkohol konsentrasi bertingkat dari rendah ke tinggi. Jaringan akan dimasukkan ke dalam larutan alkohol masing- masing selama 1 jam, dengan urutan: mulai dari alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%. Dilanjutkan alkohol 100% dan diulang sebanyak 3kali. Tahap ini bertujuan untuk menghilangkan air dalam jaringan (kurniasari,2017)

2. Clearing

Jaringan akan menjadi lebih transparan dan juga jernih ketika jaringan dimasukkan ke dalam larutan xylol dengan pengulangan sebanyak tiga kali perlakuan yakni 1 jam, 2jam, dan 3 jam.

3. Impregnasi

Tahap infiltrasi paraffin yang dilakukan dengan proses melebur di suhu 60°C. Potongan jaringan dimasukkan secara bertahap dalam parafin cair selama 2 x 2 jam.

4. Embedding

Tahap penanaman jaringan ke paraffin padat. Caranya yaitu siapkan alat pencetak lalu diolesi dengan gliserin agar mudah dipisahkan dengan blok paraffin yang *setting*. Lalu siapkan paraffin cair dalam dua wadah, yaitu untuk embedding dan untuk media penyesuaian suhu jaringan yang akan ditanam, keduanya pada suhu 60°C. Paraffin cair untuk embedding dituangkan ke cetakan, lalu jaringan ditanamkan dan ditunggu hingga paraffin *setting*. Setelah paraffin *setting*, cetakan dilepaskan dan diberi label kemudian dilakukan pemotongan.

5. Pemotongan jaringan

Blok paraffin dipotong menggunakan mikrotom setebal 5 µm. Sayatan jaringan yang sudah dipotong diletakkan diatas *waterbath* bersuhu 40°C hingga mengembang. Sayatan jaringan yang telah mengembang diletakkan diatas *object glass* yang sudah diolesi *mayer egg albumin* dan diberi label. Sediaan jaringan dikeringkan dengan *hot plate* pada suhu 30-35°C selama minimal 12 jam, dan preparat siap untuk diwarnai.

6. Pewarnaan preparat

Sampel diwarnai dengan *hematoxylin-eosin* (HE). Tahapan pewarnaan HE dimulai dari deparafinisasi, yakni menghilangkan paraffin dengan memasukkan preparat ke larutan *xylol* III, *xylol* II dan *xylol* I. Setelah itu dilakukan rehidrasi, yaitu preparat ditempatkan dalam larutan alkohol 100% dan 95% selama 3 menit, kemudian dibilas dengan air mengalir dengan waktu 10 menit. Kemudian preparat diwarnai dengan

pewarna hematoksilin selama 45 detik, kemudian dibilas dengan aquades. Setelah itu preparat diwarnai dengan eosin selama 5 menit, kemudian dimasukkan ke alcohol bertingkat mulai dari 70% sampai absolute, kemudian dijernihkan dengan *xylol* murni. Jika pewarnaan sudah dianggap baik, *mounting* menggunakan cairan entellan, tempelkan label, lalu ditutup dengan *deck glass* dan amati dengan mikroskop optik perbesaran 400 kali (Lutfiyah. *et al*, 2016)

3.5.7. Pembacaan metode penghitungan makrofag

Sel makrofag dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Penghitungan jumlah sel makrofag dilakukan pada 1 preparat dengan 3 lapang pandang yang berbeda, dengan pola huruf V, yaitu pada bagian kanan atas, tengah bawah, serta kiri atas di daerah pulpa. Jumlah sel makrofag tiap sampel

3.5.8. Perlakuan pada hewan (tikus putih)

Diberi tanda pada punggung tikus yang akan di sayat, 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 diberikan pada setiap kelompok:

1. Kelompok 1 (KI) : Kontrol negative sebanyak 5 ekor tikus diberikan veselin 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 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%.

Salep ekstrak etanol daun sendok dioleskan ke punggung tikus jantan galur wistar yang diberikan luka sayat, sediaan salep tersebut dioleskan secara tipis dan merata pada luka sehari sekali selama 14 hari

3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

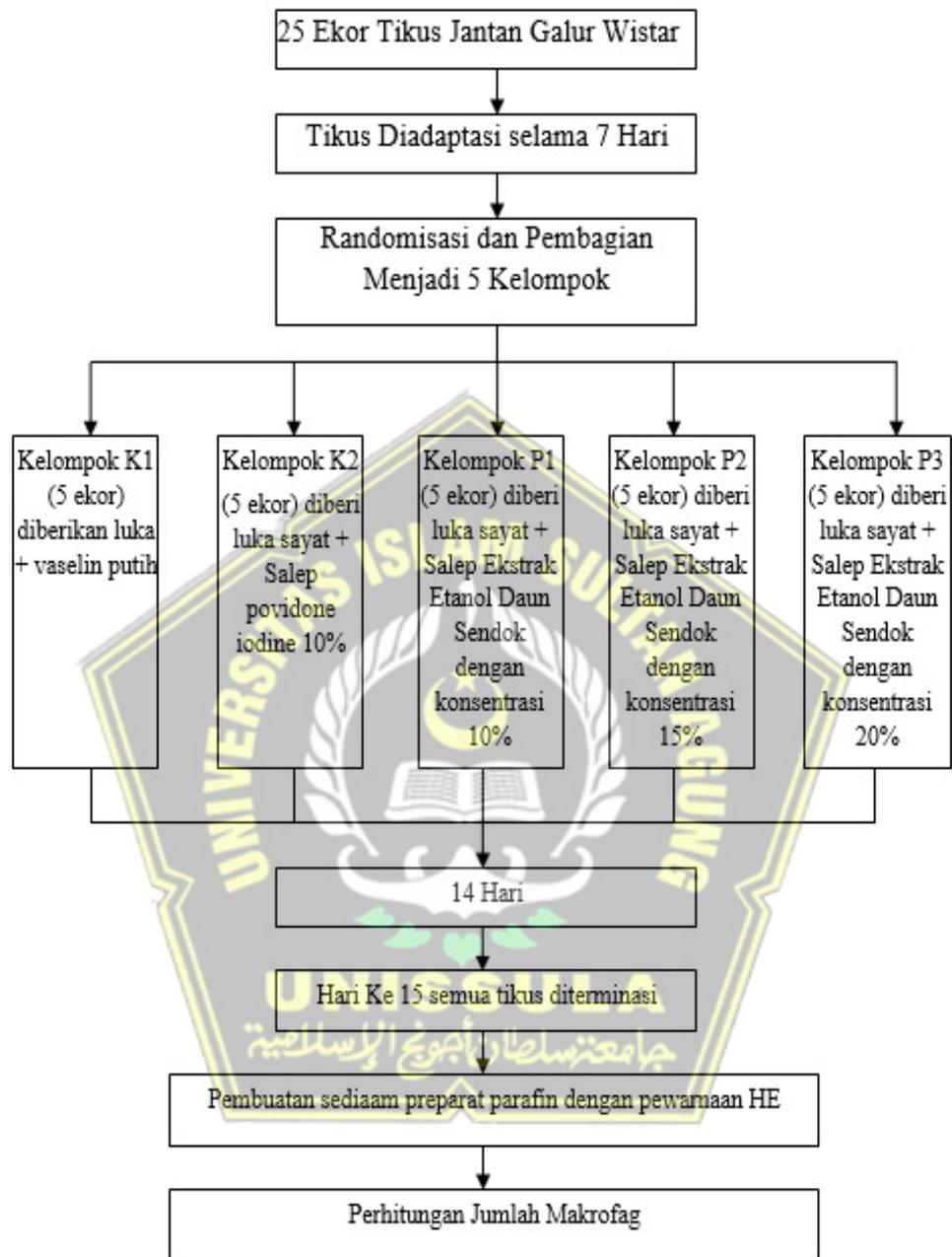
1. Penelitian dilaksanakan dengan pembuatan salep ekstrak daun sendok dan dilakukan pada hewan coba pada tanggal 10 juli hingga 12 Agustus 2024 di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.
2. Pembuatan dan pembacaan preparat histologi luka sayat pada tanggal 13 Agustus hingga 5 september 2024 di Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

3.7 Analisis Hasil

Data jumlah makrofag dianalisa menggunakan SPSS 27.0. Hasil uji normalitas distribusi data menggunakan Shapiro Wilk, sedangkan uji homogenitas varian data menggunakan Levene Test. Data jumlah makrofag terdistribusi tidak normal dan varian data homogen sehingga dilanjutkan uji non parametrik krustal wallis.



3.8 Alur Penelitian



Gambar 2.4 Alur Penelitian

BAB IV

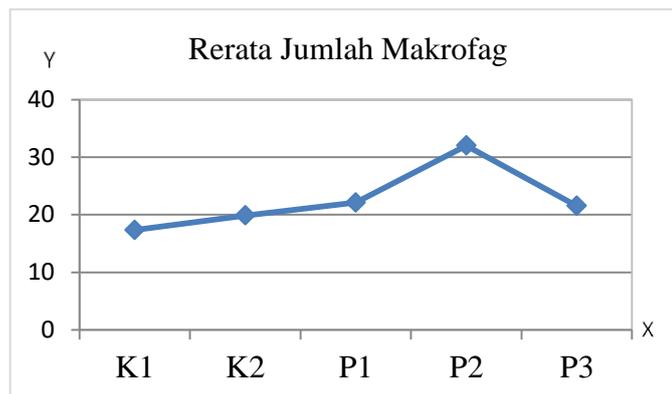
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Karakteristik Jumlah Makrofag, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, dan Uji Kruskal-Wallis Berdasarkan Kelompok

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan “*post-test only control group design*”. Tujuan dari penelitian ini adalah pengaruh pemberian ekstrak daun sendok terhadap jumlah makrofag pada tikus putih yang dilukai dengan menggunakan 25 tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus*).

Dua puluh lima ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) dibagi menjadi lima kelompok, yaitu: KI yang merupakan kontrol negatif, yaitu lima ekor tikus yang diberi vaselin putih; KII yang merupakan kontrol positif, yaitu lima ekor tikus yang diberi salep povidone iodine 10%; PI yang merupakan perlakuan I, yaitu lima ekor tikus yang diberi salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi ekstrak etanol 10%; PII yang merupakan perlakuan II; dan PIII yang merupakan perlakuan III, yaitu lima ekor tikus yang diberi salep ekstrak daun sendok dengan konsentrasi 15%.



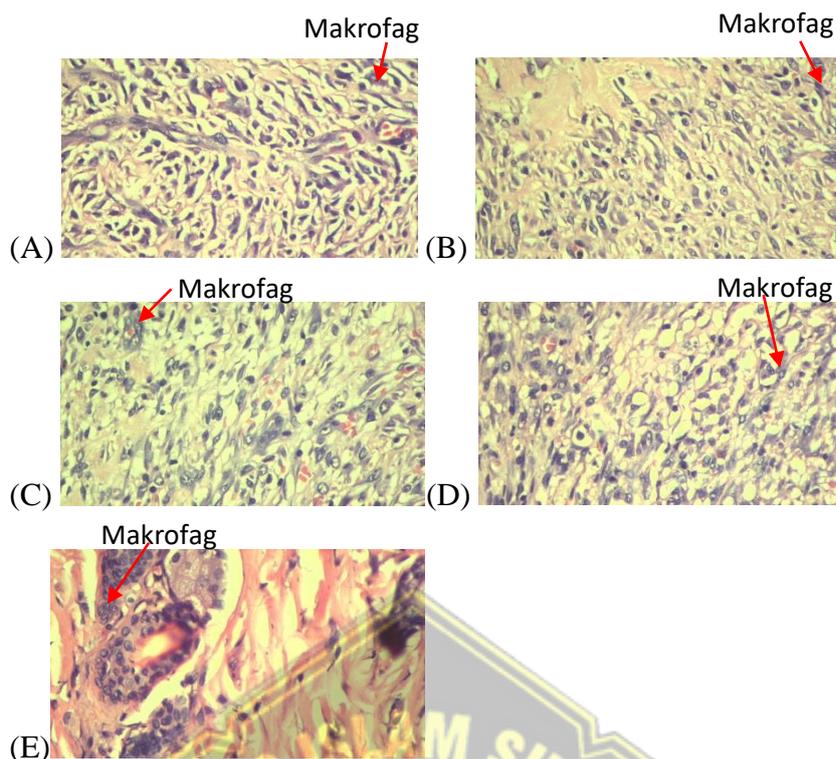
Gambar 4.1 Grafik Rerata jumlah makrofag

Tabel 4. 1. Karakteristik Hasil Pengukuran Jumlah Makrofag pada masing-masing kelompok perlakuan, Uji normalitas dan homogenitas serta Uji Kruskal Wallis

Variabel	Frekuensi (n)	Mean \pm Std Dev.	<i>p value</i> Shapiro Wilk Test	<i>p value</i> Levene Test	<i>p value</i> Kruskal-Wallis Test
K1	5	17,34 \pm 10,68	0,052		
K2	5	19,86 \pm 13,00	0,238		
P1	5	22,12 \pm 20,74	0,033	0,808	0,408
P2	5	32,00 \pm 13,41	0,415		
P3	5	21,54 \pm 11,62	0,491		

Berdasarkan Gambar dan tabel 4.1 diatas Menunjukkan bahwa nilai rerata jumlah makrofag tertinggi berada di kelompok P2 yaitu sebesar 32,0 dan nilai rerata terendah jumlah makrofag berada pada kelompok K1 yaitu sebesar 17,340. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian ekstrak daun sendok terhadap jumlah makrofag pada tikus putih yang dilukai ($p > 0,05$).”

Tujuan dilakukan penelitian ini ialah mengetahui adanya pengaruh konsentrasi salep ekstrak daun sendok terhadap jumlah makrofag pada tikus galur wistra yang diberi luka sayat yang dilakukan pewarnaan Hematoksilin Eosin :



Gambar 4.2 Identifikasi sel makrofag dengan pewarnaan HE perbesaran 400x jumlah makrofag pada tikus jantan galur wistar (A) K1.1 (B) K2.2 (C) K3.3 (D) K4.4 (E) K5.5

4.1. Pembahasan

Dalam buku Ibnu Sina dalam buku kedokterannya “Al Qanun Fi al tibb” menyatakan bahwa daun sendok dapat menyembuhkan luka yang dalam dan lama. Sifat dari daun sendok dikarenakan mengandung berbagai senyawa aktif biologis seperti terpenoid, asam fenolik, flavanoid, iridoid dan alkaloid (Kartini *et al.*, 2021). Menurut penelitian oleh Rad dkk., (2018), penggunaan ekstrak daun sendok secara topikal pada tikus mempercepat penyembuhan luka mereka. Selain itu terdapat penelitian yang dilakukan terhadap tikus hiperglikemia yang dilakukan oleh Kartini dkk (2021) menunjukkan bagaimana ekstrak daun sendok dapat mempercepat proses penyembuhan dan meningkatkan persentase penutupan luka pada tikus hiperglikemia. Didalam

penelitian Ghanadian *dkk* (2022) menjelaskan bahwa efek penyembuhan luka pada daun sendok dikarenakan kandungan senyawa poli-fenoliknya dan induksi peningkatan proliferasi fibroblast (Ghanadian *dkk.*, 2022; Kartini *dkk.*, 2021). Selain itu, tingkat aktivitas penyembuhan luka ditentukan pada penghambatan produksi nitrat oksida (NO) pada fase peradangan (Kartini *dkk.*, 2021). Senyawa Hispidium, Baicalein dan Flavonoid pada daun sendok telah dikenal menunjukkan efek antimikroba dan anti inflamasi. Senyawa flavonoid juga terbukti memiliki efek signifikan dalam mempercepat proses penyembuhan luka (Zhakipbekov *et al.*, 2023).

Hemostasis, peradangan, proliferasi, dan pemodelan ulang adalah empat tahap penyembuhan luka yang saling tumpang tindih, yang merupakan proses yang rumit dan sangat akurat. Makrofag, yang merupakan jenis sel imunomodulatori yang penting, memainkan peran kunci dalam mengatur inflamasi dan penyembuhan luka (Hassanshahi *dkk.*, 2022). Makrofag terlibat secara kritis pada penyembuhan luka mulai dari menghentikan inflamasi hingga membersihkan sel dan mengkoordinasi perbaikan jaringan (Kim dan Nair, 2020). Terdapat dua sub tipe makrofag yaitu M1 dan M2 (Wu *dkk.*, 2022). Pada penelitian ini sub tipe makrofag yang digunakan adalah makrofag sub tipe M2. Makrofag M2 dikenal sebagai anti inflamasi dan pro-regeneratif yang mana M2 berfungsi ppada tahap proliferaatif dan remodeling hingga menutupan luka (Krzyszczuk *et al.*, 2018). Fase proliferaatif terjadi pasa rentang hari ke-3 hingga hari ke-21 sedangkan fase remodelling terjadi pada hari ke-3 hingga 6 bulan (Akbik *et al.*, 2014). Jumlah makrofag M2 mencapai puncaknya pada 5 hari setelah terjadinya luka (Kawanishi *et al.*, 2022). Hasil

penelitian ini menggunakan salep ekstrak daun sendok tidak ada pengaruh terhadap jumlah makrofag tikus putih yang dilukai pada hari ke-14. Makrofag M2 diaktifkan oleh sitokin Th2, seperti IL-4 dan IL-13, yang diproduksi secara berlebihan dalam peradangan alergi dan infeksi cacing. Oleh karena itu, informasi fungsional yang signifikan tentang makrofag M2 banyak diperoleh dari studi infeksi cacing dan alergi serta kondisi luka kronis seperti luka pada pasien diabetes (Kim dan Nair, 2020; Wu *et al.*, 2022). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Amini *et al.*, (2010) didalam Zhakipbekov (2023) dengan tujuan penelitian untuk membuktikan pengaruh ekstrak *plantago major* 50% terhadap penyembuhan luka bakar dibandingkan dengan sulfadiazin perak 20% dan ozerin pada tikus. Hasil penelitiannya tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok tikus yang diberi obat ini pada hari ke-7 dan ke-14, tetapi perbedaannya signifikan pada hari ke-21. Hasil terbaik dicatat pada kelompok yang diobati dengan *plantago major* 50% (Zhakipbekov *dkk.*, 2023).

Studi tentang bagaimana pemberian ekstrak etanol daun sendok mempengaruhi jumlah makrofag pada tikus putih jantan yang terluka Belum pernah ada strain Wistar. Makrofag merupakan salah satu mediator yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka. dimana sejumlah mediator inflamasi akan dilepaskan oleh makrofag. Nitric oxide (NO) merupakan salah satu mediator inflamasi yang dikeluarkan oleh makrofag. NO merupakan protein sinyal yang mengatur fungsi, pertumbuhan, dan kematiansel imun dan inflamasi. NO sebagian bertanggung jawab atas induksi nekrosis dan apoptosis (Albaayit *dkkl.*, 2020). Terdapat penelitian yang menggunakan jenis

tanaman lain yang senyawa didalamnya sama dengan daun sendok yaitu seperti Menurut penelitian Suwanto et al. (2023), pemberian ekstrak alfalfa dosis 20% dapat mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan serat kolagen dan fibroblas sekaligus menurunkan makrofag (Suwanto *dkk.*, 2023). Dari penelitian ini dimana jumlah makrofag diantara ketiga kelompok perlakuan yang paling rendah terdapat pada kelompok PIII yaitu pemberian salep. Lebih lanjut, penelitian Mauliyah (2016) menunjukkan bahwa jumlah makrofag yang berperan dalam penyembuhan luka kulit pada tikus (*Mus musculus*) pada hari kelima dipengaruhi oleh pemberian salep ekstrak daun mulberry, hal tersebut bertentangan dengan penelitian ini. Faktor yang membuat penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Mauliyah (2016) adalah pada hari ke-14 luka sudah sembuh akan tetapi menurut teori pada fase proliferasi masih belum sembuh atau dalam kata lain makrofag masih akan muncul pada hari ke- 14

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah peneliti hanya menganalisis satu subtipe makrofag yaitu M2 sehingga tidak mengetahui bagaimana distribusi kedua jenis makrofag, peneliti hanya menggunakan satu jenis biomarker pro inflamasi yaitu makrofag sehingga tidak mengetahui bagaimana interaksi antar biomarker yang lain, dan terdapat banyak penelitian tentang jumlah makrofag pada hari ke-5 dan hari ke-6, pengambilan idealnya dilakukan di minggu pertama agar didapatkan jumlah makrofag yang signifikan

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Rerata jumlah makrofag pada kelompok KI (pemberian vaselin putih) adalah 17,340
2. Rerata jumlah makrofag pada kelompok KII (pemberian povidon iodin 10%) adalah 19,860
3. Rerata jumlah makrofag pada kelompok PI (pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 10%) adalah 22,120
4. Rerata jumlah makrofag pada kelompok PI (pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 15%) adalah 32,000
5. Rerata jumlah makrofag pada kelompok PI (pemberian ekstrak etanol daun sendok dengan konsentrasi 20%) adalah 21,540

5.2. Saran

1. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan untuk mempelajari distribusi makrofag M1 dan M2 serta perubahan sitokin dalam penyembuhan luka.
2. Penelitian selanjutnya dapat menambah biomarker inflamasi atau indikator yang lain agar dapat mengetahui bagaimana interaksinya dengan biomarker atau indikator yang lain.
3. Penelitian selanjutnya dapat mengambil sampel penelitian lebih awal agar dapat dibandingkan dengan hasil penelitian saat ini, misalnya pengambilan pada minggu pertama.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfaridz, F. and Amalia, R. (2019) 'Review Jurnal : Klasifikasi Dan Aktivitas Farmakologi Dari Senyawa Aktif Flavonoid', *Farmaka*, 3, pp. 1–9.
- Besung, I. N. K. *et al.* (2016) 'Relationship between the Macrophage Activity with Interleukin-6 Levels and Titers of Antibodies against Salmonella typhi', *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 10(1), pp. 1–4. doi: 10.21157/j.ked.hewan.v10i1.3359.
- Djuddawi, M. N. and Haryati Kholidha, A. N. (2019) 'UJIEFEKTIVITASEKSTRAKSERAI(Cymbopogon citratus)TERHADAP PENYEMBUHANLUKASAYATPADAMENCITPUTIH', *Jurnal penelitian perawatan profesional*, 5(1), pp. 13–21.
- Haeria, Nurshalati Tahar, N. H. R. (2017) 'UJI EFEKTIVITAS IMUNOMODULATOR EKSTRAK ETANOL KORTEKS KAYU JAWA (*Lannea coromandelica* Hout .Merr.) TERHADAP AKTIVITAS DAN KAPASITAS FAGOSITOSIS MAKROFAG PADA MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN Haeria, Nurshalati Tahar, Nur Hikmah Ramadhani', 5(4).
- Harlim, A. (2017) 'Buku Ajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Immunologi Inflamasi.' (2018)., *Jurnal Sains dan Seni ITS*. Available at: <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf><http://fiskal.kemenkeu.go.id/ejournal><http://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001><http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055><https://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006><https://doi.org/10.1>.
- Irawan, F. R. and Cahyanto, T. (2024) 'Pemanfaatan Daun Sendok (*Plantago Major* L.) Untuk Pengobatan Asam Urat Masyarakat Jalan Tirtasari 1 Kelurahan Margasari Kecamatan Buahbatu', *Usada Nusantara: Jurnal Kesehatan Tradisional*, 2(1), pp. 143–150.

- Kainde, A. R., Pangemanan, D. H. C. and Hutagalung, B. S. P. (2016) '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.
- Koh, T. J. and DiPietro, L. A. (2011) 'Inflammation and wound healing: the role of the macrophage.', *Expert reviews in molecular medicine*, 13(July), pp. 1–12. doi: 10.1017/S1462399411001943.
- Kolliniati, O. *et al.* (2022) 'Metabolic Regulation of Macrophage Activation', *Journal of Innate Immunity*, 14(1), pp. 51–68. doi: 10.1159/000516780.
- Murphy, K. and Weaver, C. (2017) *Janeway's Microbiology*.
- Nurdiantini, I., Prastiwi, S. and Nurmaningsari, T. (2017) 'Perbedaan Efek Penggunaan Povidone Iodine 10% dengan Minyak Zaitun terhadap Penyembuhan Luka Robek (Lacerated Wound)', *Nursing News*, 2(1), pp. 511–523. Available at: <https://publikasi.unitri.ac.id/index.php/fikes/article/view/197>.
- Oktaviani, D. J. *et al.* (2019) 'Review: Bahan Alami Penyembuh Luka', *Farmasetika.com* (Online), 4(3), p. 44. doi: 10.24198/farmasetika.v4i3.22939.
- Pongsipulung, G. R., Yamlean, P. V. Y. and Banne, Y. (2015) 'FORMULASI dan PENGUJIAN SALEP EKSTRAK BONGGOL PISANG TERBUKA PADA KULIT TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR Formulation and Examination of Ointment Made from Ambon Banana (*Musa paradisiaca* var . *sapientum*) Weevil Extract Against Open Skin Wound of Male Stra', *Pharmacon*, 1(2), pp. 7–13.
- Primadina, N., Basori, A. and Perdanakusuma, D. S. (2019) 'Qanun Medika-Medical Journal Faculty of Muhammadiyah Surabaya', *Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler*, 3(1), p. 31.

- Putri Prakarsa, C., Bodhi, W. and Datu, O. S. (2024) 'Uji Aktivitas Fagositosis Makrofaag Ekstrak Tanaman Gedi *Abelmoschus Manihot* (L) Sebagai Imunomodulator', *Pharmacon*, 13(1), pp. 419–430. doi: 10.35799/pha.13.2024.49698.
- Putrianirma, R. *et al.* (2019) 'EFFECTIVITY OF BITTER LEAF EXTRACT (*Vernonia amygdalina*) TOPICALLY TO RE-EPITHELIALIZATION INCISION WOUND HEALING IN RATS (*Rattus novergicus*)', *Jurnal Medik Veteriner*, 2(1), pp. 30–35. doi: 10.20473/jmv.vol2.iss1.2019.30-35.
- Rasyad, A. A. *et al.* (2018) 'Uji Aktivitas Antiinflamasi Infusa Daun Sendok (*Plantago major* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Albumin Telur', *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 3(1), pp. 1–6.
- Saputra, D. (2023) 'Tinjauan Komprehensif tentang Luka Bakar: Klasifikasi, Komplikasi dan Penanganan', *Scientific Journal*, 2(5), pp. 207–218. doi: 10.56260/sciena.v2i5.113.
- Sawunggaling, F., Amananti, W. and Purgiyanti (2020) 'Identifikasi Senyawa Tanin Dan Aktivitas Antioksidan Pada Daun Benalu Mangga (*Dendrophoe pentandra* L) Dari Wilayah Tegal Dan Brebes', *Politeknik Harapan Bersama Kota Tegal*, pp. 1–6.
- Suryadi, I. A., Asmarajaya, A. and Sri, M. (2015) 'Proses Penyembuhan dan Penanganan Luka', *e-Jurnal Medika Udayana*, pp. 254–272.
- Susilawati, I. D. A. (2021) 'Kajian Pustaka: Sumber Reactive Oxygen Species (ROS) Vaskular', *STOMATOGNATIC - Jurnal Kedokteran Gigi*, 18(1), p. 1. doi: 10.19184/stoma.v18i1.27959.
- Yunda, P. and Fajarningrum, A. (2022) 'REVIEW ARTIKEL: Penyembuhan Luka Insisi Sediaan Topikal dari Tanaman Herbal ARTICLE REVIEW: Incision Wound Healing Topical Preparations from Herbal Plants', *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*, 4(1), p. 33. Available at: <https://doi.org/10.36873/jjms.2021.v4.i1.705>.