

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK
TERIPANG (*Stichopus horrens*) TERHADAP JUMLAH
SEL RADANG PADA LUKA EKSISI MENCIT
(*Mus musculus*)**



Oleh :
FEBI DWINDA ALFIFAH
061811133240

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK TERIPANG
(*Stichopus horrens*) TERHADAP JUMLAH SEL RADANG
PADA LUKA EKSISI MENCIT (*Mus musculus*)**

Skripsi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh

FEBI DWINDA ALFIFAH

NIM. 061811133240

Menyetujui

Komisi Pembimbing,



(Dr. Djoko Legowo, drh., M.Kes)
Pembimbing utama



(Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh., Ph.D)
Pembimbing Serta

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul:

PENGARUH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK TERIPANG (*Stichopus horrens*) TERHADAP JUMLAH SEL RADANG PADA LUKA EKSISI MENCIT (*Mus musculus*)

tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surabaya, 10 Oktober 2022



Febi Dwindi Alfifah
NIM. 061811133240

Telah dinilai pada Seminar Hasil Penelitian pada

Tanggal: 21 September 2022

KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN

Ketua : Dr. Ira Sari Yudaniyanti, drh., MP.

Sekretaris : Dr. Rochmah Kurnijasanti, drh., M.Si.

Anggota : Dr. Hani Plumeriastuti, drh., M.Kes

Pembimbing Utama : Dr. Djoko Legowo, drh., M.Kes.

Pembimbing Serta : Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh., Ph.D.

Telah diuji pada

Tanggal: 10 Oktober 2022

KOMISI PENGUJI SKRIPSI

Ketua : Dr. Ira Sari Yudaniyanti, drh., MP.

Anggota : Dr. Rochmah Kurnijasanti, drh., M.Si.

Dr. Hani Plumeriastuti, drh., M.Kes

Dr. Djoko Legowo, drh., M.Kes.

Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh., Ph.D.

Surabaya, 10 Oktober 2022

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



Prof. Dr. Mirni Lamid, drh., MP.
NIP. 196201161992032001

RINGKASAN

FEBI DWINDA ALFIFAH. Pengaruh pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) terhadap jumlah sel radang pada luka eksisi mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dapat meningkatkan proses penyembuhan luka dilihat dari proses sel radangnya.

Sebagian besar masyarakat lebih memilih untuk memanfaatkan tumbuh-tumbuhan sebagai bahan baku obat tradisional dalam mengobati luka dibandingkan dengan pemanfaatan organisme laut yang seharusnya juga bisa digunakan sebagai bahan baku obat. Teripang (*Stichopus horrens*) mempunyai potensi biofarmatika dalam mempercepat proses penyembuhan luka yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid dan protein. Pada kandungan tersebut memiliki aktivitas antibakteri, aktivitas antiinflamasi yang dapat merangsang sel-sel terutama pada sel makrofag untuk menghasilkan *growth factor* dan sitokin sehingga dapat mempercepat adanya proses kesembuhan dan memasuki fase proliferasi dan baik untuk pemeliharaan serta regenerasi jaringan.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan dengan menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). Mencit dilakukan pembagian menjadi lima kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdapat lima ekor mencit. Kelompok K- (kontrol negatif) yaitu kelompok mencit dengan luka eksisi dan diberikan basis salep yaitu vaseline flavum, kelompok K+ (kontrol positif) yaitu mencit dengan luka eksisi kemudian diberikan salep Povidone Iodine, kelompok P1 (Perlakuan 1), P2 (perlakuan 2), P3 (perlakuan 3)

yaitu kelompok-kelompok mencit dengan luka eksisi yang diberikan salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dengan konsentrasi bertingkat yaitu 15%, 30%, dan 60%. Pemberian salep dilakukan dua kali sehari selama tujuh hari.

Semua hewan yang dilakukan perlakuan dilakukan euthanasia pada hari ke-8 untuk dilakukan pengambilan sampel kulitnya. Sampel dibuat preparat histopatologinya dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin dan dilakukan pengamatan dibawah mikroskop dengan perbesaran 40x untuk melihat menentukan letak healing center, dan 400x untuk menghitung banyaknya jumlah sel radang (neutrofil dan makrofag) pada jaringan. Data yang diperoleh kemudian dilakukan pengujian olah data dengan menggunakan aplikasi SPSS for windows menggunakan Uji *One Way* ANOVA dan dilakukan uji lanjutan yaitu Uji Duncan.

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa rata-rata jumlah sel radang (neutrofil dan makrofag) terendah terdapat pada kelompok P1 dan tertinggi pada kelompok K-. hasil analisis yang dilakukan pada data sel radang neutrofil dan makrofag menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), sehingga dilakukan Uji Duncan untuk melihat kelompok tertinggi dan terendah.

Kesimpulan pada penelitian ini yang telah dilakukan yaitu salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) mampu menurunkan jumlah sel radang (Neutrofil dan makrofag). Jumlah neutrofil dan makrofag yang menurun dapat membantu dalam meningkatkan proses penyembuhan luka. Jumlah neutrofil dan makrofag menurun setelah tujuh hari pengaplikasian. Penelitian lebih lanjut sangat diperlukan dengan lama waktu, jenis luka, dan parameter yang berbeda untuk mengetahui pengaruh ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) lebih dalam.

**THE EFFECT OF SEA CUCUMBER (*Stichopus horrens*) EXTRACT
OINTMENT ON INFLAMMATORY TOTAL CELL OF EXCISION
WOUND IN MICE (*Mus musculus*)**

Febi Dwindi Alfifah

ABSTRACT

The purpose of this research was to determine the effect of sea cucumber (*Stichopus horrens*) extract ointment on the number of inflammatory cells in the excision wound of mice (*Mus musculus*). Twenty-five male mice were grouped randomly and divided into 5 treatment groups, namely groups C-, C+, T1, T2, and T3. This research was conducted for 7 days. ointment base treatment without sea cucumber extract for the negative control group (C-), 10% povidone iodine ointment (Betadine) for the positive control group (C+), 15% sea cucumber extract ointment for treatment one (T1), 30% sea cucumber extract ointment for treatment two (T2), 60% sea cucumber extract ointment for treatment three (T3). Therapy was carried out twice a day for seven days. The amount of 25 mice skin samples were collected on the 8th day. The data obtained were then tested for data processing using the *SPSS for windows* application using the *One Way ANOVA* test and further tests were carried out, namely Duncan's test. Good results on wound healing are shown in T1. In the T1 group, there was a decrease in inflammatory cells, namely neutrophils and macrophages. In this research it can be concluded that the administration of sea cucumber extract with a concentration of 15% has an effect on decrease the number of inflammatory cells.

Keyword : Sea cucumber, excision wound, inflammatory cells, povidone iodine

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas karunia yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dengan judul **“Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Teripang (*Stichopus horrens*) Terhadap Jumlah Sel Radang Pada Luka Eksisi Mencit (*Mus musculus*)”** Tak lupa Shalawat serta salam kepada junjungan Nabi Muhammad SAW yang mana beliau telah membawa cahaya Islam dari gelap gulita menuju terang benderang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

Kedua orang tua saya Bapak Sugina, Ibu Umi Yahyuni dan Ibu Rubiati, serta saudara penulis Reginta Putri Utami dan Mahdalena Zaskia Septianingrum yang telah memberikan dukungan, kasih sayang, doa, motivasi dan semangat hingga selesainya skripsi ini.

Prof. Dr. Mirni Lamid, drh., M.P. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan, Dr. Rimayanti, M.Kes., drh., selaku Wakil Dekan I, Dr. Iwan Sahrial Hamid, M.Si., drh., selaku Wakil Dekan II, dan Dr. Mustofa Helmi Effendi, DTAPH., drh., selaku Wakil Dekan III, Dr. Tri Wahyu Suprayogi. drh., M.Si. selaku dosen wali atas kesempatan yang diberikan pada penulis untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Bapak Dr. Djoko Legowo, drh., M.Kes selaku dosen pembimbing utama dan bapak Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh., Ph.D selaku dosen pembimbing serta, atas saran, motivasi, arahan, koreksi serta bimbingannya selama penulis melakukan penelitian dan penulisan pada skripsi ini.

Ibu Dr. Ira Sari Yudaniayanti, drh., MP selaku ketua penguji, ibu Dr. Rochmah Kurnijasanti, drh., M.Si. selaku sekretaris penguji, Dr. Hani Plumeriastuti, drh., M.Kes selaku anggota penguji yang telah memberikan saran, bimbingan, masukan, serta membantu penulis dalam perbaikan skripsi ini.

Seluruh staff pengajar Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas semua ilmu dan semangat yang diberikan selama menempuh Pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Sahabatku Kocheng Mania yaitu Tasya Aulia Shafira, Ahda Idzha Safira, Ramy Inas Mahirah Mufa yang selalu mendukung, memberikan semangat, selalu ada disaat suka dan duka, selalu membantu dikala kesusahan dan kesepian, dan memberikan dukungan maupun kata-kata positif kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

Sahabatku Hanifah Ayu Putri Salsabila, Sisda Inda Millenia Kartika, Hanan Taufiqah yang senantiasa memberikan kepercayaan diri dan memberikan dukungan kepada penulis.

Sahabatku di Magetan Ainun Diah Permatasari yang telah bersedia untuk menampung, bersinggah dan selalu memberikan dukungan dan menghibur dalam bentuk apapun kepada penulis.

Rekan penelitian penulis yaitu Alhana Jadira Halyandini Syarif dan Tasya Aulia Shafira yang selalu berjuang bersama dalam suka dan duka, memberikan semangat, selalu mengerti satu sama lain hingga selesainya penelitian dan skripsi ini.

Para pemain atlet badminton dengan segudang permainan dan prestasinya yang luar biasa yang telah menemani penulis dalam pembuatan skripsi ini. Kehadiran atlet badminton Indonesia dalam hidup penulis selalu memberikan motivasi untuk terus melangkah maju, memberikan hiburan, tawa dan senam jantung kepada penulis di saat masa-masa sulit yang telah dialami.

Semua pihak yang terlibat dalam penelitian yang namanya tidak dapat tertulis satu persatu serta doa yang terucap tanpa sepengetahuan penulis. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat dibutuhkan penulis dalam kebaikan skripsi ini. Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan menambah wawasan serta pemahaman ilmu pada pembaca.

Surabaya, 10 Oktober 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
HALAMAN IDENTITAS	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT.....	viii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG	xvii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Landasan Teori.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Hasil Penelitian	6
1.6 Hipotesis.....	7
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 8
2.1 Histologi Kulit	8
2.1.1 Epidermis	9
2.1.2 Dermis.....	10
2.1.3 Hipodermis	11
2.2 Luka.....	11
2.3 Penyembuhan Luka	12
2.3.1 Fase Inflamasi	13
2.3.2 Fase Profilerasi	14
2.3.3 Fase Maturasi (Remodeling).....	15
2.3.4 Jenis Penyembuhan Luka	16
2.4 Leukosit Pada Penyembuhan Luka.....	17
2.4.1 Klasifikasi Leukosit	17
2.5 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	21
2.5.1 Klasifikasi Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	22
2.6 Teripang.....	23
2.6.1 Klasifikasi Teripang	23
2.6.2 Morfologi teripang <i>Stichopus horrens</i>	23
2.6.3 Kandungan teripang.....	25
2.7 Ektrak dan Ekstraksi.....	27
2.8 Unguentum.....	28
2.9 Povidone Iodine.....	28

BAB 3 MATERI DAN METODE PENELITIAN	30
3.1 Rancangan Penelitian	30
3.2 Sampel dan Besar Sampel	30
3.3 Peubah atau Variabel yang diamati atau diukur	31
3.4 Definisi operasional variabel.....	32
3.4.1 Variabel Bebas.....	32
3.4.2 Variabel Tergantung	32
3.4.3 Luka Eksisi.....	33
3.4.4 Waktu Pengamatan	33
3.5 Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.6. Bahan dan Materi Penelitian	34
3.6.1 Hewan Coba.....	34
3.6.2 Bahan Penelitian	34
3.6.3 Alat Penelitian	35
3.7 Prosedur Penelitian dan Jalan Penelitian	35
3.7.1 Persiapan Hewan Coba	35
3.7.2 Pembuatan Ekstrak Teripang	36
3.7.3 Pembuatan salep ekstrak teripang.....	36
3.7.4 Perlakuan Pada Hewan Coba	37
3.7.5 Pengambilan Sampel dan Pembuatan Preparat Histopatologi	38
3.7.6 Pemeriksaan Mikroskopis	38
3.8 Analisis Data	39
3.9 Diagram Alir	40
BAB 4 HASIL PENELITIAN	41
4.1 Penghitungan Jumlah Sel Radang	41
BAB 5 PEMBAHASAN	46
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	57
6.1 Kesimpulan.....	57
6.2 Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	67

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Formulasi Salep Ekstrak Teripang	37
4.1 Rata-rata Jumlah Penilaian Neutrofil pada Histopatologi Luka Eksisi Kulit Mencit (<i>Mus Musculus</i>)	42
4.1 Rata-rata Jumlah Penilaian Makrofag pada Histopatologi Luka Eksisi Kulit Mencit (<i>Mus Musculus</i>)	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Histologi Kulit.....	8
2.2 Struktur Lapisan Epidermis Kulit	10
2.3 Tahap Penyembuhan Luka.....	13
2.4 Histologis Sel Neutrofil	18
2.5 Histologis Sel Eosinofil	19
2.6 Histologis Sel Basofil.....	19
2.7 Histologis Sel Monosit.....	20
2.8 Histologis Sel Limfosit	21
2.9 Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	22
2.10 Teripang (<i>Stichopus horrens</i>).....	25
3.1 Diagram Alir Penelitian	40
4.1 Histopatologi Kulit Mencit (<i>Mus musculus</i>) Banyaknya Jumlah Sel Radang Neutrofil dan Makrofag	44
4.2 Histopatologi Kulit Mencit Normal	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Formulasi Salep Ekstrak Teripang	67
2. Perhitungan Dosis Ketamin	68
3. Prosedur Pembuatan Preparate Histopatologi	69
4. Surat Keterangan Sehat Mencit.....	73
5. Surat Keterangan Kelayakan Etik	74
6. Surat Pemeriksaan Preparat Histopatologi Kulit Mencit	75
7. Jumlah Sel Radang Pada Luka Eksisi Mencit.....	76
8. Hasil Analisis Neutrofil dan Makrofag	77
9. Dokumentasi Penelitian	82

SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

ANOVA	= <i>Analysis of Variance</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphat</i>
CGF	= <i>Cell Growth Factor</i>
ECM	= <i>Extracellular Matrix</i>
GAG	= <i>Glycosaminoglycan</i>
HE	= <i>Haematoxylin Eosin</i>
IgE	= <i>Immunoglobulin E</i>
IL-1	= <i>Interleukin-1</i>
mg/kg	= <i>Miligram per kilogram</i>
PMN	= <i>Polimorphonuclear</i>
PVP	= <i>Polyvinyplyrolidone</i>
RAL	= <i>Rancangan Acak Lengkap</i>
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
SD	= <i>Standar Deviasi</i>
SPSS	= <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
TNF-alfa	= <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TGF	= <i>Transforming Growth Factor</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ yang paling penting pada makhluk hidup. Kulit memiliki fungsi sebagai pelindung dalam menahan pada perubahan lingkungan. Apabila faktor dari luar tidak mampu ditahan oleh pelindung maka akan mengakibatkan terjadinya luka. Luka merupakan hilangnya kontinuitas pada struktur jaringan karena suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Luka dapat diklasifikasikan menjadi luka terbuka dan luka tertutup (Suryadi dkk., 2012). Luka terbuka merupakan keadaan rusaknya sebagian jaringan yang diakibatkan adanya trauma, benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik atau gigitan hewan (Fatimatuazzahroh. dkk, 2016). Salah satu jenis luka yang diakibatkan karena goresan benda tajam yaitu luka eksisi atau *full thickness wound* (Priyandari dan Siti, 2015).

Setiap tahunnya angka kejadian pada luka memiliki prevalensi yang meningkat mencapai jutaan per tahunnya. Menurut data Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2013, kejadian luka mencapai 8,2%. Luka gores merupakan yang tertinggi, yaitu mencapai 70,9%, dilanjutkan dengan luka robek 23,2%, dan penyebab lain dengan benda tajam dan tumpul sebanyak 7,3%.

Proses penyembuhan luka dibagi menjadi beberapa tahap yaitu, fase inflamasi, proliferasi dan remodeling (Guo *et al.*, 2003). Kesembuhan luka dapat berlangsung secara alami, dimana secara normal tubuh memiliki kemampuan untuk melakukan penyembuhan, namun demikian pemberian obat-obatan secara empiris dapat membantu proses percepatan penyembuhan (Ilodigwe *et al.*, 2012).

Menurut Theoret (dalam Laut dkk., 2019) proses yang terjadi pada penyembuhan luka bertujuan sebagai pengembalian fungsi proteksi yaitu fungsi paling penting dari kulit.

Masyarakat pada umumnya lebih memilih menggunakan *povidone iodine* sebagai antiseptik untuk mempercepat penyembuhan luka, tetapi bahan pada antiseptik tersebut dapat menimbulkan iritasi pada luka dan dianggap asing oleh tubuh. *Povidone iodine* bersifat iritatif dan bersifat toksik jika masuk kedalam sistem pembuluh darah (Nurdiantini dkk., 2017). Penggunaan obat tradisional dapat membantu penyembuhan luka dengan aman dikarenakan memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat antiseptik modern (Pariyana dkk., 2016). Tujuan utama pada penatalaksanaan luka adalah untuk mencapai penyembuhan yang lebih cepat dan tercapai fungsi kulit yang kembali optimal (Priyandari dan Siti, 2015). Salah satu bahan obat tradisional yang diyakini memiliki fungsi sebagai antiinflamasi dan membantu percepatan penyembuhan luka adalah pemanfaatan organisme laut yaitu teripang.

Teripang (ketimun laut) atau *sea cucumber* (Inggris), yang termasuk pada hewan invertebrate. Teripang yang baik dan memiliki khasiat serta mutu yang tinggi yaitu berwarna kuning keemasan atau sering disebut dengan Teripang Emas (*Stichopus horrens*) (Kustiariyah, 2007). Selama ini, sebagian besar masyarakat lebih memilih untuk memanfaatkan tumbuh-tumbuhan sebagai bahan baku obat tradisional dibandingkan dengan pemanfaatan organisme laut yang seharusnya juga bisa digunakan sebagai bahan baku obat (Chairunnisa, 2012). Teripang mempunyai potensi biofarmatika dan sebagai makanan kesehatan dengan

memiliki kandungan protein yang tinggi. Teripang selain menjadi sumber protein, juga dikenal luas sebagai obat tradisional (Damaiyanti, 2015). Teripang salah satu organisme laut yang banyak mengandung bahan bioaktif seperti protein, omega-3, vitamin dan hormon (Karnila, 2011).

Masyarakat Malaysia, telah lama menggunakan teripang sebagai sumber obat-obatan tradisional. Teripang dapat digunakan sebagai obat luka dan peradangan, serta meningkatkan vitalitas tubuh (Sasongko, 2020). Teripang memiliki sejumlah aktivitas biologis dan farmakologis yaitu antiangiogenik, antikanker, antikoagulan, antihipertensi, antiinflamasi antimikroba, antioksidan, antitrombotik, antitumor dan penyembuhan luka. Kulit teripang terdiri dari 70% protein kolagen (Hendrawan, 2015). Teripang memiliki *growth factor* yang dapat membantu memperbaiki sel-sel yang rusak, sehingga dapat mempercepat proses kesembuhan luka.

Penyembuhan luka secara normal tampak sangat kompleks, dengan melibatkan sel radang dan faktor-faktor pertumbuhan yang saling mempengaruhi pada setiap fase penyembuhan (Budi dkk., 2017). Keterlibatan sel radang yang mendominasi daerah luka menandakan bahwa proses inflamasi sedang berlangsung. Sel radang yang menginfiltrasi luka diantaranya adalah, neutrofil, dan makrofag. Proses inflamasi berguna sebagai menetralisasi dan pembuangan agen infeksi sekunder, penghancuran jaringan nekrosis dan perbaikan, serta pemulihan jaringan (Balqis dkk., 2014).

Teripang sering diformulasikan menjadi lotion atau salep topikal (Damaiyanti, 2015). Penggunaan sediaan yang sering digunakan sebagai

penyembuhan luka pada daerah kulit yaitu salep. Salep sering digunakan untuk sediaan topikal karena memiliki daya serap yang baik dan mudah dicuci dengan air (Kusumawardani, 2015).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui mengenai pengaruh pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) terhadap jumlah sel radang luka eksisi pada mencit (*Mus musculus*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut,

Apakah pemberian pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dapat menurunkan jumlah sel radang luka eksisi pada mencit (*Mus musculus*)?.

1.3 Landasan Teori

Luka adalah kerusakan atau hilangnya jaringan yang terdapat pada tubuh diakibatkan karena adanya gangguan pada sistem pelindungan tubuh (Suryadi. dkk, 2012). Luka yang terjadi kemudian dilakukan perawatan dengan pemberian pengobatan secara kimia maupun senyawa alami, sebagai proses untuk pengembalian dan pengoptimalan pada perbaikan proses penyembuhan luka (Laut dkk., 2019). Mekanisme penyembuhan luka tidak terpaku adanya proses regenerasi yang bersifat lokal saja, namun dapat dipengaruhi dengan adanya faktor endogen yaitu umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik (Purnama dkk., 2017). Terjadinya mekanisme penyembuhan

luka terdapat tiga fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan yang terakhir fase remodelling (Wintoko dan Yadika, 2020).

Fase inflamasi terjadi setelah terjadinya perlukaan. Fase ini terjadi berupa udem, ekimosis, kemerahan dan nyeri (Purnama dkk., 2017). Pada fase proliferasi terjadi proses kontraksi luka, epitalisasi dan pembentukan jaringan granulasi (Pariyana., dkk 2016). Fase remodelling bertujuan untuk menyempurnakan jaringan yang baru terbentuk menjadi jaringan yang kuat (Parampasi dan Soemarno, 2013). Terjadinya mekanisme penyembuhan luka diakhiri dengan terbentuknya parut (*scar tissue*) dengan memiliki kekuatan sekitar 50-80%. (Wintoko dan Yadika, 2020).

Menurut Koh *et al* (dalam Sayogo dkk., 2017) Mekanisme penyembuhan luka salah satunya dipengaruhi oleh sel radang, yaitu neutrofil, monosit dan makrofag. Sel radang tersebut berperan menekan terjadinya infeksi, kemudian melepaskan debris dan melepaskan mediator terlarut seperti sitokin pro inflamasi yang terlibat dalam pengaktifan fibroblast dan sel epitel untuk fase proses penyembuhan luka berikutnya.

Teripang memiliki peran pada penyembuhan luka. Tubuh teripang memiliki senyawa aktif berupa antioksidan. Senyawa antioksidan berfungsi mengurangi dan memperbaiki kerusakan sel pada tubuh (Kustiariyah, 2007). Teripang memiliki kandungan 86% protein dan 80% kolagen (Karnila, 2011). Kandungan protein dan kolagen teripang yang tinggi, dapat dimanfaatkan sebagai kemampuan dalam regenerasi sel sebagai penyembuhan luka.

Menurut penelitian Abdulkadir dkk (2021) menunjukkan bahwa ekstrak teripang mengandung senyawa alkaloid, saponin dan terpenoid. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri. Saponin berperan dalam menstimulasi *growth factor* dan *fibroblast growth factor* terhadap percepatan migrasi sel epitel dan proliferasi fibroblast. Senyawa terpenoid merupakan salah satu senyawa yang cukup penting karena diketahui senyawa ini memiliki efek sebagai antimikroba yang bertanggungjawab dalam kontraksi luka dan kecepatan epitelisasi yang mengalami peningkatan. Menurut Wibowo *et al* (dalam Karnila, 2011) teripang memiliki efek antinoseptif (penahan sakit) dan sebagai anti inflamasi (melawan radang dan pembengkakan).

1.4 Tujuan Penelitian

Untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dalam menurunkan jumlah sel radang terhadap luka eksisi pada mencit (*Mus musculus*).

1.5 Manfaat Hasil Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan untuk dapat memberikan informasi dan menambah wawasan bagi masyarakat tentang manfaat salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) yang dapat mempercepat pada proses penyembuhan luka eksisi terhadap jumlah sel radang pada mencit (*Mus musculus*).

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil pada penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi bagi penelitian yang menggunakan salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) yang akan datang dan dapat diaplikasikan sebagai obat alternatif alami sebagai penyembuhan luka eksisi yang terjadi pada hewan dan manusia.

1.6 Hipotesis

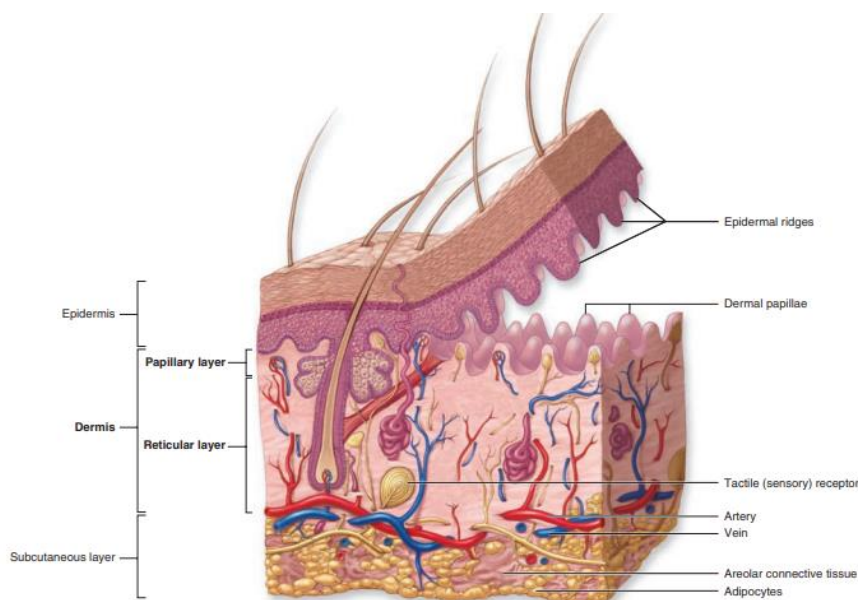
Berdasarkan latar belakang dan landasan teori, maka hipotesis pada penelitian ini adalah:

Pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dapat menurunkan jumlah sel radang pada luka eksisi kulit mencit (*Mus musculus*).

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Histologi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar dan terletak paling luar yang meliputi 16% berat tubuh (Sari, 2015). Kulit berperan penting untuk kehidupan hewan dan manusia, yaitu sebagai pengatur keseimbangan air dan elektrolit, sensasi, termoregulasi, perlindungan akibat sinar dari cahaya matahari, dan memberikan perlindungan luar karena adanya parasit dan mikroorganisme (Budiman dkk., 2015). Kulit dikenal dengan sebutan nama integument (*L. integumentum*) yaitu menutupi atau lapisan kutaneus (Mescher, 2013). Kulit memiliki dua lapisan utama yang terdiri dari epidermis dan dermis. Terdapat selapis jaringan ikat longgar dibawah dermis yaitu hipodermis yang pada beberapa tempat terdiri dari jaringan lemak (Kalangi, 2013) ditunjukkan pada Gambar 2.1.

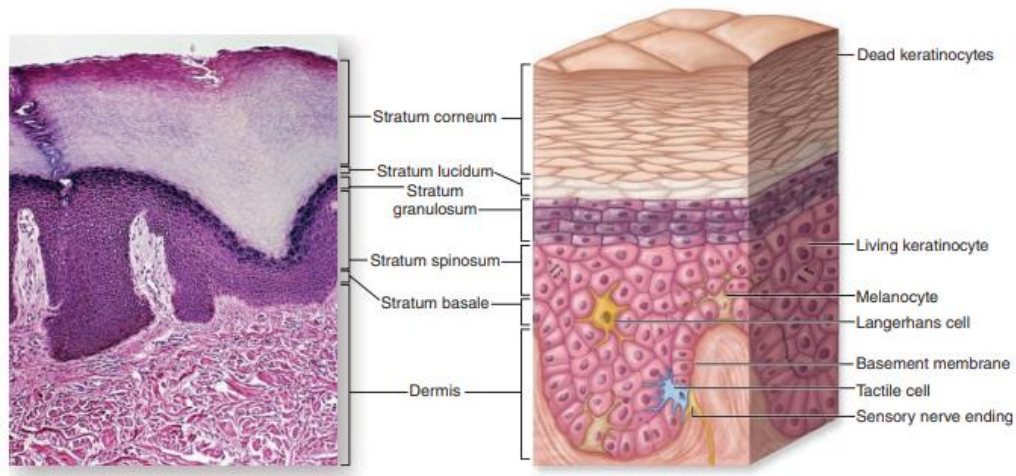


Gambar 2.1 Struktur Histologi Kulit (Mescher, 2018)

2.1.1 Epidermis

Epidermis merupakan lapisan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis merupakan lapisan jaringan ikat berasal dari mesoderm (Mescher, 2013). Epidermis merupakan lapisan terluar pada kulit. Epidermis terdapat 5 lapisan yaitu antara lain lapisan basal, lapisan spinosus, lapisan granulosum, lapisan korneum, dan lapisan lucidium (Kalangi, 2013). Membran atau lapisan basal (stratum basal) terdiri atas adanya selapis sel kuboid atau kolumnar basofilik, dan terletak di atas pada membrane basal perbatasan epidermis-dermis terbentuk oleh sebagian sel-sel yang berkembang biak dengan cepat, beberapa pada sel meninggalkan untuk melakukan diferensiasi dan kemudian naik ke lapisan berikutnya. Lapisan spinosum (stratum spinosus) merupakan lapisan yang tebal pada epidermis terdiri dari beberapa lapisan sel-sel berbentuk kuboid dengan memiliki inti berada di tengah dengan terdapat nukelolus dan sitoplasma yang kemudian aktif mensintesa filamen keratin. Sel yang berada pada di atas lapisan basal kemudian membelah, dan zona kombinasi ini terkadang dikatakan juga sebagai stratum germanitivum (Mescher, 2013). Dinding sel pada lapisan spinosum bersebelahan dengan sel lain dan terlihat taju-taju dan menghubungkan sel satu dengan lainnya (Kalangi, 2013). Lapisan granulosum memiliki 2-4 lapis sel yang terdapat granula basofilik disebut granula kerato hyaline, terdiri dari 3-5 sel polygonal yang pipih. Granulo kerato-hyalin adalah tidak ada ikatan dengan membran, dan terdiri atas massa filaggrin dan protein lain kemudian berhubungan dengan keratin tonofibril, dan dihubungkan dengan struktur adanya sitoplasma besar (Mescher, 2013). Lapisan korneum merupakan lapisan yang superficial yang

memiliki tujuan sebagai pelindung utama (Kalangi, 2013). Stratum korneum terdiri 15-20 lapis sel pipih berkeratin tanpa inti dengan sitoplasma yang terdapat keratin filamentosa birefringen. Stratum Lucidium merupakan lapisan yang hanya ditemukan atau dijumpai pada kulit tebal. Lapisan ini terdiri atas lapisan tipis, lapisan translusen dari keratinosit eosinofilik pipih yang kemudian digabungkan oleh desmosome (Mescher, 2013). Struktur lapisan kulit ditunjukkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Lapisan Epidermis Kulit (Mescher 2018).

2.1.2 Dermis

Dermis merupakan penyusun kulit yang paling terbesar, sehingga mampu membantu dalam elastisitas pada kulit. Lapisan dermis merupakan lapisan jaringan ikat yang menunjang lapisan epidermis dan kemudian mengikat pada jaringan subkutan (hipodermis). Pada lapisan dermis terdapat adanya sel-sel imun yang membantu mencegah terjadinya infeksi yang berada pada kulit. Menurut Han (dalam Sayogo dkk., 2017) dermis juga berperan sebagai pengaturan suhu yang disalurkan melalui pembuluh darah superfisial, dan pengaruh sensasi raba

dipengaruhi oleh reseptor syaraf. Pada membran ini adalah struktur majemuk dan terdiri dari lamina basal dan lamina reticular. Lapisan Dermis terdiri dari 2 lapisan dan batas tidak nyata, yaitu lapisan papilar tipis, yang terdiri papilla dermal dari jaringan ikat longgar tipe I dan III serat kolagen, fibroblast dan sel mast (mastosit) yang tersebar, makrofag, dan leukosit lainnya. Lapisan reticular merupakan lapisan yang lebih dalam dari lapisan dermis. Lapisan reticular terdiri dari jaringan ikat tidak teratur padat yang berada disekitarnya folikel rambut, kelenjar sebacea dan kelenjar keringat, saraf dan adanya pleksus pembuluh darah dan kemudian memperluas subkutan. (Mecher, 2013).

2.1.3 Hipodermis

Jaringan hipodermis atau subkutan adalah lapisan yang terdiri adanya lemak dan jaringan ikat yang banyak dengan pembuluh darah dan saraf. Jaringan hipodermis sangat penting sebagai pengaturan suhu kulit dan tubuh (Han, 2016). Jaringan hipodermis ini berupa jaringan ikat longgar dengan adanya serat kolagen halus terorientasi yang sejajar dengan permukaan kulit, dan beberapa diantaranya menyatu dengan lapisan dari dermis. Terdapat sel-sel lemak pada subkutan dan berkumpul pada daerah tertentu. Lapisan lemak tersebut disebut dengan *pannikulus adiposus* (Kalangi, 2013).

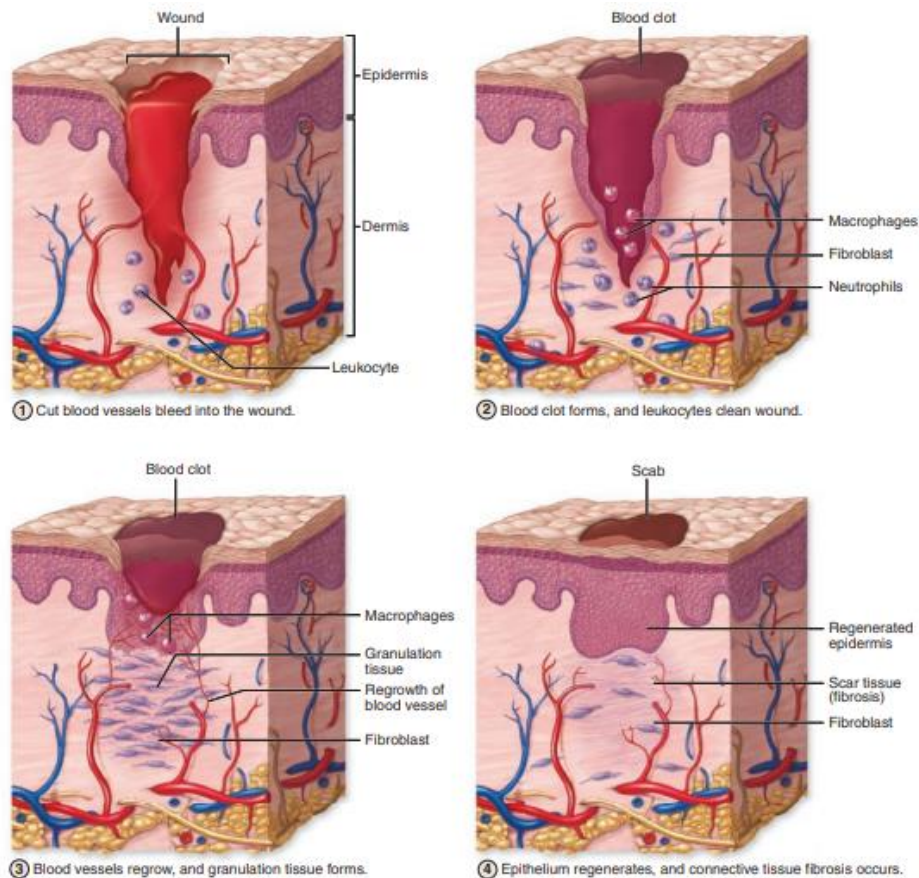
2.2 Luka

Luka merupakan adanya cedera pada kulit yang menimbulkan robek, terpotong, tertusuk, maupun trauma yang disebabkan karena benda tumpul dan mengakibatkan kontusi (Suryadi dkk., 2012). Faktor yang menyebabkan

terjadinya luka yaitu antara lain adanya perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik maupun gigitan hewan (Fatimatuzzahrar dkk., 2015). Luka terbuka dapat dikategorikan pada penyebab luka tersebut yaitu adanya luka insisi, luka laserasi, luka abrasi, luka tusuk, luka penetrasi, dan luka tembak (Suryadi dkk., 2012). Luka dapat mengakibatkan kehilangan fungsi dari kulit sebagai perlindungan karena kehilangan kontinuitas pada jaringan epitel maupun tidak adanya kerusakan jaringan yaitu pada otot, tulang maupun syaraf. Luka dapat diklasifikasikan pada jenis yang berbeda, yaitu pada luka ringan, sedang hingga parah (Wintoko dan Yadika, 2020).

2.3 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses yang bertujuan untuk memperbaiki jaringan kulit maupun organ yang terkena luka. Luka mengalami penyembuhan dengan melibatkan respon seluler dan biokimia secara lokal maupun sistemik. Respon kedua tersebut melibatkan adanya proses dinamis yang sangat kompleks yang kemudian dikoordinasi termasuk pendarahan, koagulasi, insisasi respon inflamasi akut setelah adanya trauma, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, sintesis protein matriks ekstraseluler, remodeling parenkim dan jaringan ikat dan deposisi kolagen (Velner *et al.*, 2009). Penyembuhan luka juga merupakan proses dari perbaikan pada jaringan kulit atau organ lainnya terjadi setelah luka. Penyembuhan luka terdapat 3 fase yaitu pertama fase inflamasi, kedua fase proliferasi, dan ketiga fase remodeling atau maturasi (Wintoko dan Yadika, 2020) sesuai pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Tahapan Penyembuhan Luka (Mescher, 2018). Proses utama penyembuhan luka pada kulit. Proses dimulai dengan darah yang mulai membeku di lokasi luka, mengeluarkan sitokin dan substansi lain (1). Neutrofil dan makrofag memasuki lokasi luka saat fase inflamasi dimulai, dan sel-sel epitel dari stratum basalis kulit yang terluka mulai migrasi melalui bekuan darah (2). Fibroblas berproliferasi dan menghasilkan kolagen untuk membentuk jaringan granulasi yang termasuk didalamnya pertumbuhan pembuluh darah baru (3). Epidermis mulai kembali bertahap di lokasi luka, akan tetapi kolagen yang berlebihan terkadang menetap di dermis sebagai jaringan parut (4).

2.3.1 Fase Inflamasi

Fase inflamasi berlangsung pada setelah adanya perlakuan sampai hari ke-3 . Adanya proses kontriksi dan retriksi pada pembuluh darah yang terputus disertai dengan reaksi hemostatis yang berupa agregasi trombosit dan jala fibrin dengan melakukan pembekuan darah dan mencegah kehilangan darah (Wintoko dan Yadika, 2020). Sel mast akan melakukan pelepasan granul yang mengandung enzim, histamin, dan amin yang kemudian menimbulkan reaksi inflamasi (Sayogo

dkk., 2017). Terjadinya reaksi inflamasi merupakan bagian dari respon fisiologis yang normal pada penyembuhan luka. Fase ini ditandai dengan *rubor* (kemerahan), *tumor* (pembengkakan), *calor* (hangat), dan *dolor* (nyeri). Fase inflamasi memiliki tujuan sebagai membunuh bakteri yang dapat mengontaminasi luka (Suryadi dkk., 2012). Sel yang utama dalam fase ini yaitu neutrofil, monosit dan makrofag. Sel tersebut berfungsi menghilangkan infeksi yang terdapat pada luka dan debris, kemudian melepaskan mediator terlarut seperti sitokin pro inflamasi dan faktor pertumbuhan yang kemudian terlibat pada pembentukan maupun pengaktifan fibroblast dan sel epitel dalam melakukan persiapan pada fase berikutnya (Sayogo dkk., 2017).

2.3.2 Fase Profilerasi

Fase proliferasi berangsur selama tiga minggu (Wintoko dan Yadika, 2020). Berlangsung mulai dari hari ke – 3 sampai hari 14 yaitu pasca terjadinya luka. Pada fase ini juga terdapat pembentukan jaringan granulasi oleh sebab itu disebut juga sebagai fase granulasi. Fase proliferasi bertujuan sebagai pembentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dengan regenerasi jaringan (Primadina dkk., 2019). Terbentuknya jaringan granulasi karena adanya pembuluh darah kapiler dan limfatik ke dalam luka kemudian kolagen yang disintesis oleh fibroblast sebagai penguat pada kulit (Purnama dkk., 2017). Fibroblast kemudian akan melakukan migrasi pada luka sebagai respon terhadap mediator-mediator larut yang dilepaskan oleh platelet dan makrofag (Sayogo dkk., 2017). Pada fase ini terdapat adanya penurunan beberapa jumlah sel-sel inflamasi, dan peradangan. Pembentukan pembuluh baru (angiogenesis) merupakan proses yang dirangsang

sebagai kebutuhan energi dalam pembentukan proliferasi sel. Angiogenesis diperlukan sebagai pengatur vaskularisasi yang terjadi kerusakan karena adanya luka. Terjadinya epitalisasi pada fase proliferasi dengan bantuan dari keratinosit yang berproliferasi setelah kontak dengan *Extracellular Matrix* (ECM) kemudian migrasi dari membran basal ke permukaan yang terbentuk (Suryadi dkk., 2012).

2.3.3 Fase Maturasi (Remodeling)

Fase remodeling adalah fase terakhir yang terjadi pada proses penyembuhan luka. Pada fase ini terjadi adanya pembentukan jaringan granulasi yang menjadi jaringan parut, pada kulit elastisitas bertambah. Pematangan jaringan granulasi dengan melibatkan penyatuan pembuluh darah besar dan turunnya kadar *glycosaminoglycan* (GAG) (Han, 2016). Fase yang berlangsung mulai pada hari ke 21 sampai sekitar 1 tahun, hal ini memaksimalkan adanya struktural jaringan baru pembentuk luka, adanya pertumbuhan maupun pembentukan pada epitel dan jaringan parut (granulasi). Fase ini mengakibatkan kontraksi luka yang diakibatkan oleh aktivitas pada fibroblast yang terdapat mikrofiliamen aktin intraselular. Fase ini ditandai terjadinya inflamasi yang sudah menghilang, penyerapan sel radang, pematangan pada jaringan muda maupun adanya penyerapan dan penutupan terhadap kapiler yang baru (Wintoko dan Yadika 2019). Fase ini membentuk adanya keseimbangan antara proses sintesis dan terjadinya degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler (Primadina dkk., 2019). Proses remodeling membantu peningkatan ketahanan luka yang sangat tinggi. Pergantian kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I dapat membantu

meningkatkan kekuatan secara signifikan yaitu pada minggu ketiga sampai minggu keenam setelah terjadinya luka (Suryadi dkk., 2012).

2.3.4 Jenis Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka dibagi menjadi dua, yaitu penyembuhan luka primer dan penyembuhan luka sekunder :

1. Penyembuhan luka primer

Penyembuhan luka primer terjadi pada luka kecil, yaitu pada tepi luka yang berdekatan atau sedikit atau tidak adanya jaringan rusak atau terjadi pada luka steril (Arimbi dkk., 2015). Penutupan luka dilakukan dengan menggunakan jahitan, staples, atau perekat pada satu sama lain (You and Han., 2014). Contoh pada luka sayatan bedah (Uluer *et al.*, 2018).

2. Penyembuhan luka sekunder

Penyembuhan luka sekunder terjadi ketika pada ujung luka tidak tersambung melekat dengan satu sama lain, hal ini menyebabkan penyembuhan akan lebih lama dan terjadi jaringan granulasi yang berkembang menjadi jaringan parut (*Scar tissue*) (Arimbi dkk., 2015). Proses ini berasal dari miofibroblas, yaitu fibroblas yang diubah menunjukkan berbagai gambaran ultrastruktural dan fungsional pada sel otot polos kontraktile (Kumar *et al.*, 2007). Pada penyembuhan sekunder, luka akan sembuh dengan pembentukan granulasi (fibrosis), kontraksi, dan epitelisasi. Perawatan luka harus dilakukan untuk mencegah infeksi dan mendorong pembentukan jaringan granulasi (You and Han, 2014).

2.4 Leukosit Pada Penyembuhan Luka

Leukosit atau sel darah putih adalah suatu bagian sel yang tersusun pada manusia yang mempunyai peran paling utama yaitu sebagai sistem imunitas atau membunuh kuman dan bibit penyakit yang kemudian akan mengikuti dan masuk ke dalam aliran darah pada manusia. Leukosit atau sel darah putih dapat dibagi menjadi beberapa jenis tipe yang berdasarkan dari bentuk morfologinya. Leukosit dibagi menjadi 5 yaitu basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit dan monosit (Khasanah dkk., 2016).

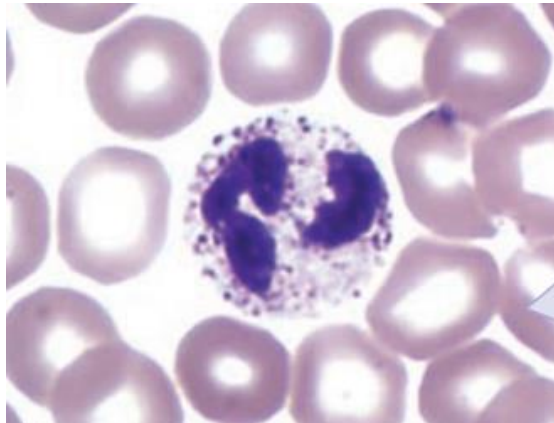
Peradangan adalah salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kesembuhan luka (Permata dan Febrianto, 2019). Selama adanya proses peradangan sangat diperlukan peranan dari sel radang pada suatu jaringan maupun sirkulasi darah, mediator kimia dari berbagai sel radang, endotel atau mediator kimia terlarut dalam plasma (seperti pada komplemen, adanya faktor pembekuan dan sebagainya) (Arimbi dkk., 2015).

2.4.1 Klasifikasi Leukosit

Leukosit dibedakan berdasarkan ada atau tidak adanya granula spesifik dalam sitoplasma. Leukosit dapat dibedakan 2 golongan yaitu granulosit dan Agranulosit. Granulosit merupakan leukosit yang terdapat granula spesifik yang berada pada sitoplasmanya, jumlah dari granula lebih kurang 60-70% dari jumlah total leukosit, terdapat nukleus yang mempunyai bentuk variasi. Adapun terdapat 3 jenis leukosit granuler yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil (Amelia, 2018).

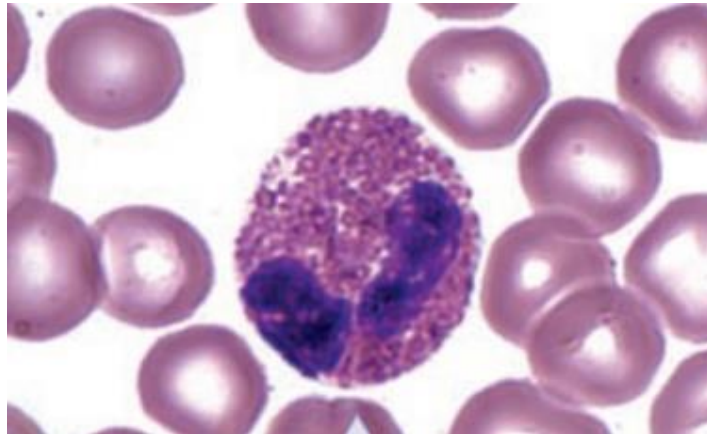
Neutrofil termasuk pada sel *polimorphonuclear* (PMN), dengan bentuk inti bervariasi seperti pada Gambar 2.4. Diameter 7-9 mikron atau sekitar 8 mikron.

yang berfungsi sebagai pertahanan tubuh. Pertahanan tersebut dibantu dengan granula spesifik yang bersifat lisosom mengandung enzim hidrolitik, selain bersifat lisosom juga terdapat laktoferin yang kemudian merusak bakteri. Neutrofil adalah sel radang yang dilepaskan pertama setelah adanya proses terjadinya luka. Neutrophil menghasilkan enzim proteolitik (respon imun) sebagai mencerna pada partikel asing dan membunuh bakteri (Agustin dkk., 2016).



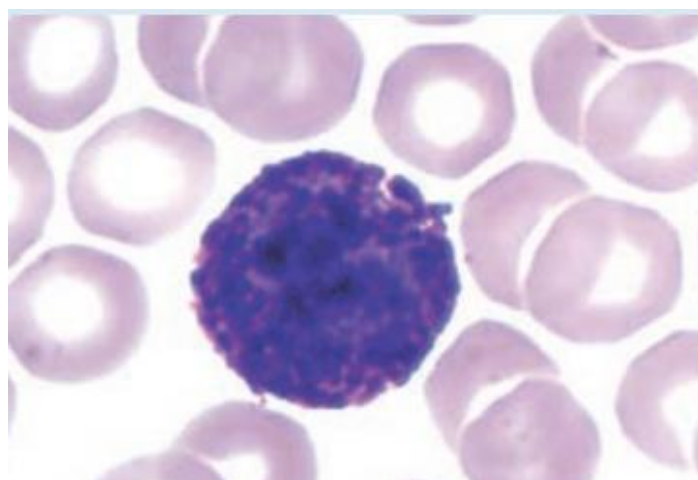
Gambar 2.4 Histologis Sel Neutrofil (Mescher, 2018).

Menurut Rukayah (dalam Wati dkk., 2020) eosinofil memiliki diameter 10-15 μm dengan mempunyai granula berwarna merah yang ada di dalam sitoplasma, dan disebut dengan asidofil ditunjukkan pada Gambar 2.5. Eosinofil dapat dibedakan dengan memiliki bentuk granula sitoplasma dengan bentuk bulat sedangkan granula neutrophil dengan bentuk tongkat atau oval. Eosinofil berfungsi sebagai pengaktif histamin untuk mengurangi peradangan (Amelia, 2018). Fungsi pada eosinofil terutama pada proses penetralan protein asing terutama pada reaksi antigen dan antibodi (Bijanti dkk., 2010).



Gambar 2.5. Histologis Sel Eosinofil (Mescher, 2018).

Basofil memiliki ukuran dengan diameter 10-15 μm dan memiliki inti berglambir dengan sitoplasma penuh granul berwarna biru (Wati dkk., 2020). Terdapat nukleus besar dengan memiliki bentuk inti yang tidak teratur dan memiliki dua lobus seperti pada Gambar 2.6. Granula pada basofil terdapat afinitas zat berwarna biru atau basa dan terdapat kandungan serotonin, heparin dan histamin yang berfungsi sebagai pencegahan dalam pembekuan darah pada pembuluh darah yang mengalami peradangan. Basofil yang berada pada jaringan akan berubah menjadi sel mast yang kemudian melakukan pelekatan pada immunoglobulin E (IgE) dan degranulasi beserta pelepasan histamin (Bijanti dkk., 2010).



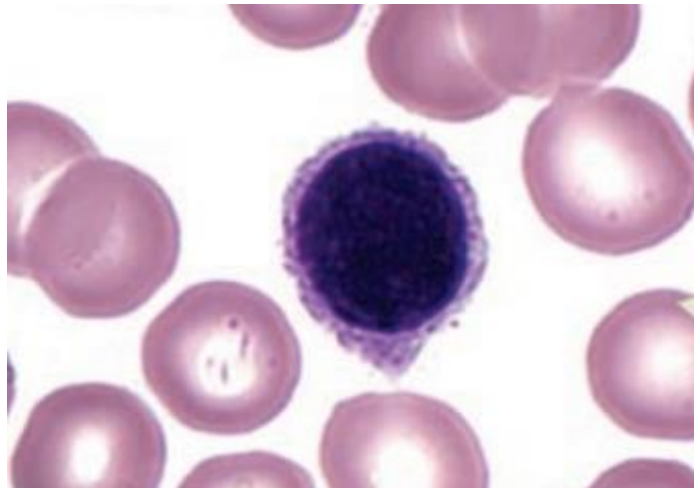
Gambar 2.6 Histologis Sel Basofil (Mescher, 2018).

Monosit adalah leukosit yang terbesar dengan memiliki jumlah monosit antara 3-8% Rukayah (dalam Wati dkk., 2020). Monosit memiliki fungsi sebagai melakukan fagositosis dengan melakukann interaksi bersama limfosit dalam sistem kekebalan pada tubuh. Monosit dihasilkan pada sumsum tulang yang kemudian akan menuju masuk kedalam sirkulasi darah dan kedalam jaringan menjadi makrofag (Bijanti dkk., 2010) pada Gambar 2.7. Monosit yang berubah menjadi makrofag akan menghasilkan berbagai sitokin sebagai faktor pertumbuhan dan berperan penting pada penyembuhan luka (Kaifa dkk., 2021).



Gambar 2.7 Histologis Sel Monosit (Mescher, 2018).

Limfosit adalah sel darah putih yang mempunyai sifat agranulosit dan pada sebagian besar sel limfosit berkembang berada di jaringan limfe (Saputri dkk., 2010). Limfosit memiliki inti berbentuk oval atau bulat dan hampir memenuhi sel, memiliki sitoplasma yang tampak sedikit (Arimbi dkk., 2015) seperti pada Gambar 2.8. Limfosit mempunyai tujuan sebagai penghancur adanya jejas dan mikroorganisme patogen yang masuk ke dalam area luka (Sayogo dkk., 2017).



Gambar 2.8 Histologis Sel Limfosit (Mescher, 2018).

2.5 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) adalah hewan satu spesies dengan *Mus musculus* laboratorium. *Mus musculus* laboratorium pada semua galur merupakan keturunan dari *Mus musculus* liar yang sudah melalui peternakan selektif. Mencit merupakan hewan paling sering dan banyak digunakan sebagai hewan pada model laboratorium dengan penggunaan antara 40-80%. Mencit mempunyai beberapa keunggulan sebagai hewan laboratorium (hewan coba) yaitu dengan siklus kehidupan yang relatif pendek, jumlah pada per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya yang tinggi, dan penanganan yang mudah.

Mencit adalah hewan jenis omnivora alami, sehat, kuat, prolifi (dapat beranak banyak), memiliki tubuh yang kecil, dan jinak. Morfologi mencit terdiri dari kepala, badan, leher, ekor, dengan rambut berwarna putih atau keabu-abuan serta warna pada daerah perut yang lebih pucat seperti pada Gambar 2.9. Mencit termasuk hewan yang aktif dan termasuk pada hewan nokturnal. Mencit hidup pada tempat yang tersembunyi dan dekat dengan sumber makanan dan membuat sarang dari macam-macam materi lunak. Panjang mencit dengan ukuran (panjang

12-20 cm) termasuk ekor, mencit dewasa memiliki berat 20-45 gram. Mencit dapat bertahan dengan hidup sekitar 1-2 tahun, dan dapat mencapai 3 tahun (Rejeki dkk., 2018).

2.5.1 Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*)

Klasifikasi mencit berdasarkan menurut Gardner *et al* (2003) sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Sub Kelas	: Theria
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Mymorpha
Famili	: Muridae
Sub Famili	: Murinae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>



Gambar 2.9 Mencit (*Mus musculus*) (Scihigh. 2019).

2.6 Teripang

2.6.1 Klasifikasi Teripang

Klasifikasi *Stichopus horrens* menurut Nurwidodo dkk (2018) sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Echinodermata
Subphylum	: Eleutherozoa
Classis	: Holothuroidea
Subclassis	: Aspidochirotacea
Ordo	: Aspidochirotida
Familia	: Stichopodidae
Genus	: Stichopus
Species	: <i>Stichopus horrens</i>

2.6.2 Morfologi teripang *Stichopus horrens*

Teripang memiliki tentakel dengan jumlah sekitar 20 buah, dengan berbentuk daun, dengan kaki tabung yang banyak. Hidup teripang yaitu pada area perairan yang dangkal hingga perairan dalam dengan kondisi berpasir, lumpur dengan diantara lamun, dan antara karang-karang. Teripang *Stichopus horrens* memiliki tentakel peltatus atau seperti perisai dengan mempunyai podia yaitu permukaan tubuh sangat kasar dengan tonjolan mirip duri (papillae) yang besar pada seluruh permukaan tubuh atas sementara bagian bawah rata seperti pada gambar Gambar 2.10. Namun demikian permukaan tubuhnya jika disentuh terasa

lembut. Warna hijau gelap bahkan terkadang tampak hitam dengan papillae berwarna orange kemerahan (Nurwidodo dkk., 2018).

Tubuh teripang umumnya berbentuk silindris dan memanjang. Teripang memiliki mulut di salah satu ujung bagian depan dan anus yang berada pada ujung bagian belakang (Darsono, 2007). Teripang yang bentuknya mirip dengan mentium, maka disebut dalam bahasa inggris yaitu *sea cucumber* atau yang lebih dikenal dengan mentimun laut ditunjukkan pada Gambar 2.10. Teripang merupakan hewan yang tidak bertulang belakang yang termasuk pada Famili Stichopodidae. Penyebaran hidup teripang ditemukan paling banyak di bagian wilayah Indo-Pasifik Barat. Teripang dapat memiliki bobot mencapai 500 g. Teripang menempati pada ekosistem terumbu karang pada perairan yang jernih, bebas polusi, air yang relatif tenang dengan mutu air yang baik (Kustiariyah, 2007).

Stichopus horrens adalah jenis teripang yang umum dijumpai di perairan Indonesia (Rasyid dkk., 2018). Teripang termasuk jenis hewan dioecious atau berumah dua, artinya setiap individu hanya memiliki satu jenis kelamin (satu organ seksual). Namun demikian sangat sulit membedakan jenis kelamin secara morfologis, sehingga untuk membedakannya harus dilakukan pembedahan untuk diambil organ kelaminnya. Dinding pada tubuh teripang memiliki sifat yang elastis, dan memiliki permukaan pada tubuh yang tidak bersilia dan diselimuti lapisan kapur yang memiliki ketebelan sesuai dengan umur teripang (Karnila, 2011). Teripang memiliki pergerakan yang lambat dan tidak memiliki struktur

perlindungan pada tubuhnya yang khusus sebagai pertahanan diri pada serangan predator (Sasongko, 2020).



Gambar 2.10 Teripang (*Stichopus horrens*) (Hearn & Pinillos, 2006)

2.6.3 Kandungan teripang

Teripang pada aktivitas biologis maupun farmakologis adalah sebagai obat yaitu berperan dalam antiangiogenik, antikanker, antikoagulan, antiinflamasi antimikroba, antioksidan, antihipertensi, antitrombotik, antitumor dan penyembuhan luka (Hendrawan, 2015). Antioksidan pada bahan bioktif teripang dapat membantu mengurangi kerusakan sel dan jaringan tubuh (Kustiariyah, 2007). Teripang memiliki efek terapeutik berfungsi sebagai penyembuhan luka (kecepatan pemulihan luka luar kulit, serta luka dalam dan penyakit lain yang melibatkan adanya luka dalam). Penggunaan teripang secara langsung dapat membantu mengurangi adanya pemulihan dari waktu luka dan membantu pembentukan jaringan baru dan regenerasi, dan teripang mampu mempercepat regenerasi jaringan yang rusak (Hendrawan, 2015).

Teripang memiliki aktivitas senyawa yaitu terpenoid, saponin dan flavonoid. Saponin merupakan senyawa aktif berperan sebagai penghambat pertumbuhan sel pada bakteri (Sukmiwati *et al.*, 2021). Saponin ditemukan pada dinding tubuh dan organ dalam, hal ini karena senyawa tersebut diproduksi sebagai bentuk mekanisme pertahanan diri kimiawi pada teripang di alam (Wulandari *et al.*, 2020). Senyawa saponin berperan untuk merusak membran sel, menonaktifkan enzim, dan mendenaturasi protein.

Berdasarkan pada hasil uji penelitian oleh Rasyid. dkk, (2018) yang menyatakan bahwa teripang *Stichopus horrens* segar terdapat senyawa saponin. Teripang memiliki senyawa yang banyak akan saponin, yaitu terutama triterpen glikosida. Senyawa tersebut menghasilkan aktivitas sebagaimana tonik yang berasal dari ginseng, ganoderma dan tumbuhan. Senyawa saponin pada farmakologis dapat menunjukkan aktivitas untuk membantu pada antiinflamasi dan antikanker (Dharmananda, 2003). Senyawa terpenoid dapat menghambat transpor melalui membran sel bakteri yang lebih tebal (Sukmiwati *et al.*, 2021). Flavonoid mempunyai aktivitas antiinflamasi yang dapat merangsang sel-sel terutama pada sel makrofag untuk menghasilkan *growth factor* dan sitokin sehingga dapat mempercepat adanya proses kesembuhan dan memasuki fase proliferasi (Hidayat dkk., 2015).

Selain itu teripang dianggap memiliki kandungan *Cell Growth Factor* (CGF) atau faktor generasi sel. Karena itu, teripang mampu merangsang regenerasi sel dan jaringan tubuh manusia yang telah rusak, sakit bahkan membusuk, sehingga dapat menjadi normal kembali. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan yang ada

pada teripang dapat melakukan pemulihan pada luka dengan baik dan cepat (Aryantina. 2002).

Teripang memiliki kandungan protein 44-55% pada teripang segar dan 82% pada teripang kering pada jumlah tersebut, sekitar 80 % berupa kolagen (Wulandari *et al.*, 2020). Kolagen berfungsi sebagai pengikat jaringan pada pertumbuhan tulang dan kulit. Kolagen alami dapat membantu dalam pertumbuhan jaringan kulit, otot dan tulang, mampu dalam meningkatkan imunitas tubuh dan menyembuhkan luka (Karnila, 2011).

2.7 Ektrak dan Ekstraksi

Ekstraksi merupakan langkah awal untuk memisahkan produk alam yang diinginkan dari bahan bakunya. Metode ekstraksi termasuk ekstraksi pelarut, metode distilasi, penekanan dan sublimasi sesuai dengan prinsip ekstraksi. Ekstraksi pelarut adalah metode yang paling banyak digunakan (Zhang *et al.*, 2018). Pelarut pada dua cairan yang tidak saling larut dan berbeda biasanya pada air dan pelarut organik lainnya (Badaring dkk., 2020). Ekstraksi memiliki tujuan yaitu untuk memisahkan suatu bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut sehingga dapat memperoleh hasil ekstrak yang diinginkan. (Agoes, 2007).

Menurut Pavia *et al* (dalam Sasongko, 2020) ekstraksi dapat dibedakan menjadi dua sesuai dengan prosesnya yaitu ekstraksi padat-cair (Solid liquid extraction) digunakan untuk ekstrak senyawa atau molekul-molekul lain berasal pada bahan alam dan ekstraksi cair-cair (Liquid-liquid extraction) digunakan untuk proses separasi atau pemurnian pada senyawa produk pada suatu reaksi

pada kimia. Ekstraksi memiliki tujuan untuk mendapatkan senyawa metabolit sekunder yang diperoleh dari tanaman, hewan maupun mikroorganisme.

2.8 Unguentum

Unguentum (unguenta) lebih dikenal ointment dalam bahasa inggris sedangkan dalam bahasa Indonesia disebut salep. Salep memiliki konsistensi yaitu seperti mentega, mudah dioleskan serta homogen (Lazuardi, 2019). Salep merupakan sediaan semisolid yang memiliki bahan dasar yaitu lemak yang digunakan terutama pada kulit dan mukosa. Basis salep yang digunakan sebagai pembawa terbagi menjadi 4 macam, yaitu basis salep senyawa hidrokarbon, basis salep serap, basis salep yang bisa dicuci dengan air, dan basis salep yang larut dalam air. (Yanhendri dan Yenny, 2012).

Salep atau unguentum terdiri dari dua bahan utama yaitu sebagai obat remedium (remedium cardinal) adalah bahan aktif, dan basis unguentum (bahan pembawa) (Lazuardi, 2019). Salep sering digunakan sebagai pengobatan lokal pada kulit karena dapat melindungi luka supaya tidak terjadi infeksi dan dapat membantu melembabkan kulit (Kusumawardhani dkk., 2015).

2.9 Povidone Iodine

Povidone iodine adalah zat anti bakteri lokal yang mampu dalam membunuh adanya bakteri maupun spora serta sering digunakan sebagai antiseptik pada kulit terutama pada penyembuhan luka. *Povidone iodine* bahan antiseptik yang efektif dapat mematikan mikroba, namun dalam bahan tersebut juga dapat

mengakibatkan adanya iritasi luka, karena zat-zat lain yang terdapat pada bahan antiseptik dapat dianggap benda asing oleh tubuh dengan komponen dan susunan yang berbeda. (Nurdiantini dkk., 2017).

Povidone iodine terdapat kandungan iodine dan *polyvinylpyrrolidone* (PVP) mempunyai efek antimikroba kuat, namun memiliki efek toksik pada sel-sel tubuh yang kemudian dapat menyebabkan dermatitis. *Povidone iodine* bersifat toksik terhadap fibroblas dan leukosit, menghambat migrasi netrofil, dan menurunkan umur sel monosit. Penggunaan *povidone iodine* menghambat penyembuhan luka dan menimbulkan parut yang secara klinis yang tidak baik. Bahan tersebut juga memiliki kontra indikasi yaitu pada pasien hipersensitivitas yang bila digunakan dapat menyebabkan iritasi, alergi, residu, toksik pada sel dan bila konsentrasinya diatas 3 % akan menimbulkan rasa panas pada kulit (Fatimatuzzahroh dkk., 2016).

BAB 3 MATERI DAN METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Rancangan Penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental (*true experimental research*) dengan menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). Semua populasi diasumsikan sama, dengan berdasarkan kriteria dan karakteristik yang sama. Pembagian sampel dilakukan secara acak karena semua populasi diasumsikan sama dengan kriteria yang sama.

3.2 Sampel dan Besar Sampel

Penelitian ini dengan menggunakan sampel dari kulit mencit, yang kemudian mencit digunakan dalam penelitian ini yaitu mencit jantan, sehat, tidak terdapat cacat, tidak terdapat infeksi maupun luka, berumur 2-4 bulan dengan berat badan awal 25 gram dengan sebanyak 25 ekor yang didapat dari *Ratmice Breeder*.

Penelitian ini terdiri dari 5 perlakuan. Menurut Wicaksono (dalam Panggabean, 2019) besar sampel dihitung dengan cara menentukan jumlah ulangan pada tiap kelompok dengan menggunakan rumus Fereder, dimana t adalah jumlah perlakuan dan n adalah jumlah ulangan pada tiap kelompok perlakuan (Wicaksono, 2017). Perhitungan pada besar sampel yaitu sebagai berikut:

Rumus Federer :

$t(n-1) \geq 15$

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

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

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 15+5$$

$$5n \geq 20$$

$$N \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan jumlah ulangan diatas, didapatkan besar setiap perlakuan adalah 4 ekor mencit dengan 1 cadangan pada setiap perlakuan, sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan untuk dilakukan 5 perlakuan yaitu dengan jumlah 25 ekor mencit.

3.3 Peubah atau Variabel yang diamati atau diukur

Klasifikasi variabel dalam dilakukan penelitian ini sebagai berikut :

- a. Variabel bebas menggunakan salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dengan konsentrasi 15 %, 30 %, dan 60 %.
- b. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah jumlah sel radang dan luas area jaringan granulasi pada gambaran histopatologi mencit.
- c. Variabel kendali pada penelitian ini adalah jenis hewan coba, berat badan hewan coba, umur hewan coba, strain hewan coba, jenis kelamin hewan coba, pakan dan minum hewan coba, sanitasi kandang hewan coba, waktu perlakuan, prosedur perlakuan, lokasi luka eksisi, dan kedalaman luka eksisi pada mencit.

3.4 Definisi operasional variabel

3.4.1 Variabel Bebas

Ekstrak teripang didapatkan dengan melalui hasil ekstraksi dengan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96 % dan dilakukan pengadukan beberapa kali. Hasil esktraksi kemudian dilakukan penguapan untuk menghasilkan adanya ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) yang kental kemudian menggunakan *rotatory evaporator both*. Hasil dari ekstraksi yang kental kemudian dilakukan pencampuran dengan basis salep yaitu menggunakan vaseline flavum, untuk pembuatan sediaan salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dengan dosis bertingkat yaitu 15%, 30%, dan 60%.

3.4.2 Variabel Tergantung

a.) Sel radang

Sel radang ditandai setelah terjadinya luka sampai hari ke-4. Mengidentifikasi dan menghitung berdasarkan pengamatan morfologi inti sel radang yaitu, neutrofil memiliki multilobus dan granul berwarna merah muda, monosit dengan inti tampak seperti biji kacang, bergranul kecil dan sitoplasma berwarna abu-abu. Monosit dalam jaringan disebut makrofag. Identifikasi sel radang diamati dengan perbesaran 400x dibawah mikroskop. Pengambilan gambar dilakukan dengan menggunakan optilab dan dilakukan perhitungan pada sel radang neutrofil dan makrofag pada jaringan dengan menggunakan *image raster* 3, dengan menggunakan tombol *cell count* dan kemudian dilakukan penghitungan.

3.4.3 Luka Eksisi

Pembuatan luka eksisi dengan dilakukan pemberian anastesi kepada mencit (*Mus musculus*) dengan menggunakan ketamin secara intramuskular kemudian dilakukan pencukuran untuk membuat luka. Pembuatan luka dengan menggunakan alat biopsy punch dengan diameter 5 mm pada bagian punggung mencit pada kedalaman mencapai lapisan subkutan.

3.4.4 Waktu Pengamatan

Pengamatan pada penelitian ini dilakukan selama 7 hari karena mengacu pada proses penyembuhan luka yaitu pada fase inflamasi dapat diamati mulai hari ke-1 sampai hari ke-4 yaitu adanya infiltrasi sel radang (Rahman dan Humaryanto, 2019).

3.5 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat yang digunakan sebagai pemeliharaan dan perlakuan mencit dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Pelaksanaan pembuatan ekstrak teripang di Laboratorium Divisi Ilmu Kedokteran Dasar Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Pengambilan sampel dan pembuatan preparate histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, kemudian preparat dilakukan pengamatan dan skoring dengan menggunakan alat mikroskop di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari hingga April 2022.

3.6. Bahan dan Materi Penelitian

3.6.1 Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit yang berjenis kelamin jantan dengan kondisi sehat, tidak cacat, tidak terdapat infeksi luka. Mencit berumur 2-4 bulan dengan berat awal 25 gram. Mencit didapatkan dari *Ratmice Breeder*. Mencit yang digunakan sebanyak 25 ekor yang kemudian dilakukan pembagian menjadi 5 perlakuan dengan masing – masing perlakuan terdiri dari 5 mencit dengan penambahan satu mencit cadangan pada masing-masing perlakuan. Pembagian kelompok perlakuan ini dilakukan dengan secara acak. Mencit dipelihara dengan baik pada tempat yang sama dan dilakukan pemberian pakan dan minum dengan kuantitas dan kualitas yang sama.

3.6.2 Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan bahan teripang, dengan pelarut etanol 96% untuk pembuatan ekstrak, dan pembuatan salep dengan ekstrak kental teripang dicampurkan dengan basis salep. Bahan untuk anastesi adalah ketamin. Sebelum melakukan injeksi dioleskan menggunakan alkohol 70 %. Pemeliharaan pada mencit menggunakan bahan yaitu pakan pellet dan air minum yang bersih selama waktu mencit beradaptasi hingga dilakukannya perlakuan, serbuk gergaji yang kemudian sebagai alas kandang hewan coba. Bahan yang digunakan untuk membuat preparat histopatologi yaitu alkohol buffer, xylol, paraffin cair, tissue embedding, polysin, pewarnaan *Haematoxylin Eosin* (HE), *Haematoxylin Eosin* 1 %, *Mayer's Haematoxylin Harris's* dan Canada Balsam.

3.6.3 Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang hewan coba yang dilakukan penyekatan yang kemudian menjadi tiga ruangan dengan menggunakan anyaman kawat. Kandang tersebut dilengkapi botol minum untuk tempat minum mencit, alas dari serbuk gergaji, dan terdapat penutup atap kandang dari anyaman kawat. Alat yang digunakan untuk membuat ekstrak teripang yaitu *oven*, *grinder*, *rotatory evaporator both*, kain flannel. Pada pembuatan salep dengan menggunakan alat mortar, alu, dan pot salep sebagai wadah. Saat melakukan anestesi, dengan menggunakan alat *sputit*, *needle*, dan *glove steril*.

Sebelum dilakukan perlakuan dilakukan pencukuran bulu pada mencit dengan menggunakan pencukur bulu hewan. Perlakuan untuk pembuatan luka eksisi dengan menggunakan *biopsy punch*, sarung tangan, pinset, kapas, kasa steril. Alat yang digunakan untuk pengambilan sampel pada kulit mencit untuk dilakukan pengamatan dengan menggunakan alat bedah minor, dan wadah pot histopatologi yang berisi formalin 10%. Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan menggunakan alat *dehydration apparatus*, *microtome*, *hot plate*, *object glass*, *waterbath*, dan *cover glass*. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan alat mikroskop di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

3.7 Prosedur Penelitian dan Jalan Penelitian

3.7.1 Persiapan Hewan Coba

Mencit (*Mus musculus*) dikandangkan pada kandang hewan coba yang terbuat dari bak plastik dan diberi penutup kandang yang dibuat dari kawat.

Mencit kemudian dipelihara dan dilakukan adaptasi selama seminggu di dalam kandang dan dilakukan pemberian pakan dalam bentuk pellet dan minum. Mencit diberikan perlakuan setelah diadaptasi selama 7 hari di Laboraturium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

3.7.2 Pembuatan Ekstrak Teripang

Pembuatan ekstrak teripang dilakukan penggilingan dengan menggunakan grinder sampai berbentuk serbuk. Ekstrak kemudian dilakukan dengan metode maserasi. Serbuk teripang dengan berat 1 kg dilakukan perendaman menggunakan 7 L pelarut etanol 96 % dengan suhu ruang selama 3 hari dengan dilakukan pengadukan minimal satu kali sehari. Setelah tiga hari, kemudian dilakukan penyaringan dengan menggunakan flannel sebagai pemisah debris dan filtrat. Filtrat kemudian dilakukan penguapan dengan menggunakan *rotary evaporator both* dengan suhu 90°C selama 120 menit dengan kecepatan 55 rpm sampai ekstrak kental.

3.7.3 Pembuatan salep ekstrak teripang

Pembuatan salep dilakukan dengan menyiapkan alat dan bahan terlebih dahulu. Ekstrak teripang dengan konsentrasi 15%, 30%, dan 60%, nipagin, dan vaselin flavum dilakukan penimbangan yang dilakukan pada timbangan. Nipagin dan vaselin flavum dicampur pada mortar dan diaduk dengan alu, kemudian dilakukan penambahan ekstrak kental dengan sedikit demi sedikit hingga homogen dan sesuai dengan tabel. Salep yang sudah homogen kemudian dilakukan pengemasan di dalam pot salep kemudian dilakukan pelabelan dengan

sesuai konsentrasi ekstrak yang ditentukan. Formulasi ekstrak teripang dijelaskan pada Lampiran 1.

Tabel 3.1 Formulasi Salep Ekstrak Teripang

Formulasi	15%	30%	60%
Ekstrak teripang	7,5 g	15 g	30 g
Nipagin	0,05 g	0,05 g	0,05 g
Vaselin flavum	42,45 g	34,95 g	19,95 g

3.7.4 Perlakuan Pada Hewan Coba

Hewan coba dipilih acak dan kemudian dilakukan pembagia menjadi 5 kelompok :

1. Kelompok kontrol negative (K-), luka eksisi yang dilakukan pemberian basis salep.
2. Kelompok kontrol positif (K+), luka eksisi yang dilakukan pemberian salep *povidone iodine*.
3. Kelompok Perlakuan (P1), luka eksisi yang dilakukan pemberian salep ekstrak teripang konsentrasi 15 %.
4. Kelompok Perlakuan (P2), luka eksisi yang dilakukan pemberian salep ekstrak teripang konsentrasi 30 %.
5. Kelompok Perlakuan (P3), luka eksisi yang dilakukan pemberian salep ekstrak teripang konsentrasi 60%.

Anastesi dilakukan sebelum membuat luka eksisi pada jumlah 25 ekor mencit menggunakan Ketamin secara intramuscular (Flecknell, 2009). Dosis ketamin dilampirkan pada Lampiran 2. Pada bagian punggung mencit dilakukan

pencukuran dengan luas 3x3 cm menggunakan alat pencukur bulu hewan dan kemudian anastesi pada mencit secara intramuscular dan setelah itu dilakukan pengolesan dengan alkohol 70% menggunakan kapas. Pembuatan luka dilakukan di area punggung yang telah dicukur dengan menggunakan alat biopsy punch berdiameter 0,5 mm. Pengobatan yang dilakukan pada luka eksisi mencit yaitu dua kali sehari selama 7 hari. Pengobatan dilakukan dengan menggunakan kasa dan *cotton buds* steril yang diaplikasikan secara topikal pada permukaan kulit yang di terdapat luka.

3.7.5 Pengambilan Sampel dan Pembuatan Preparat Histopatologi

Sampel dilakukan pengambilan dengan cara melakukan euthanasia yang dilakukan pada mencit terlebih dahulu. Sampel yang diambil pada hari ke-8 dan kemudian sampel dimasukkan ke dalam pot histopatologi yang berisikan formalin 10% dan kemudian siap untuk dilakukan pembuatan sebagai preparat histopatologi. Penjelasan secara lengkap dijelaskan pada Lampiran 3.

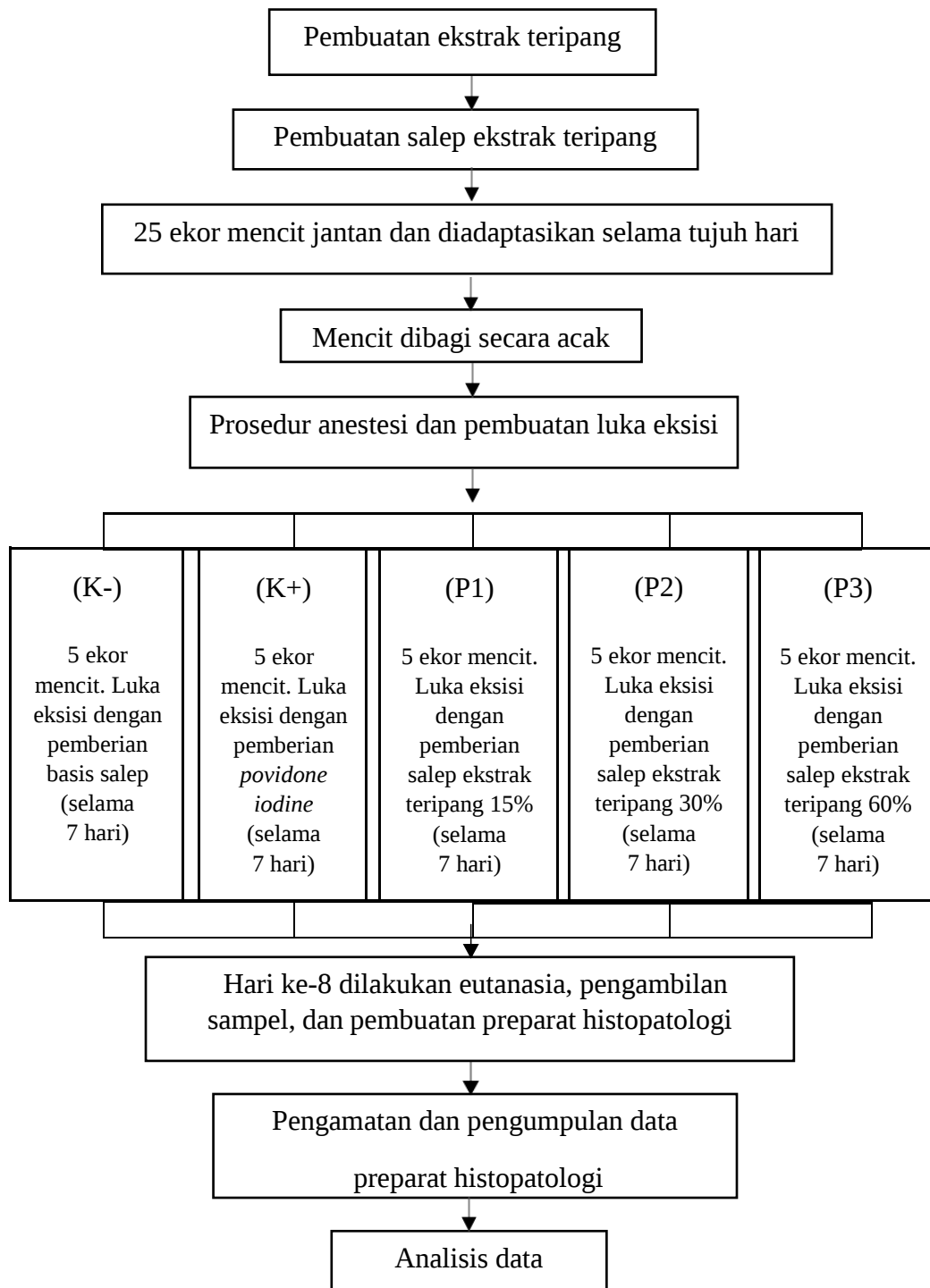
3.7.6 Pemeriksaan Mikroskopis

Menurut Makiyah (2018) pengamatan secara mikroskopis dapat dilakukan dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang. Pemeriksaan mikroskopis dengan pengamatan dibawah mikroskop pada sel radang neutrofil dan makrofag dan diamati pada lima lapang pandang dengan menghitung jumlah sel radang pada jaringan.

3.8 Analisis Data

Pada variabel jumlah sel radang, dilakukan perhitungan seluruh kelompok dengan menggunakan uji ANOVA *one-way*. Jika hasil uji ANOVA bermakna ($P < 0,05$), maka kemudian dilanjutkan dengan membandingkan satu sama lain antar kelompok perlakuan dengan menggunakan uji Duncan.

3.9 Diagram Alir



Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian.

BAB 4 HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai adanya pengaruh pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) terhadap jumlah sel radang luka eksisi pada mencit (*Mus musculus*) dengan dilakukan perlakuan selama 7 hari, terbagi dalam 5 kelompok perlakuan, yaitu perlakuan basis salep tanpa ekstrak teripang untuk kelompok kontrol negatif (K-), salep povidone iodine 10% (Betadine) untuk kelompok kontrol positif (K+), salep ekstrak teripang 15 % untuk perlakuan satu (P1), salep ekstrak teripang 30% untuk perlakuan dua (P2), salep ekstrak teripang 60% untuk perlakuan tiga (P3).

4.1 Penghitungan Jumlah Sel Radang

Pengamatan preparat histopatologi dilakukan dibawah mikroskop pada perbesaran 40x untuk menemukan titik daerah penyembuhan. Perhitungan dilakukan dengan menggunakan *image raster 3* dengan menghitung jumlah sel neutrofil dan sel makrofag. Penilaian sel radang yaitu neutrofil dan makrofag dilakukan pengamatan dibawah mikroskop dengan perbesaran 400x dan kemudian mengambil lima lapang pandang pada setiap pengulangan kelompok. Hasil perhitungan jumlah sel neutrofil dan sel makrofag selanjutnya dilakukan perhitungan rata-rata. Data yang diperoleh kemudian dilakukan analisis uji *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji Duncan untuk mengetahui perbandingan rata-rata pada setiap perlakuan yang dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *SPSS for window*.

Tabel 4.1. Rata-rata jumlah penilaian neutrofil pada histopatologi luka eksisi kulit mencit (*Mus musculus*).

Perlakuan	Rata-rata $\pm$ SD
K(-)	89.2 ± 5.92^d
K(+)	61.64 ± 10.03^c
P(1)	23.68 ± 2.21^a
P(2)	30.32 ± 4.54^a
P(3)	49.52 ± 15.44^b

Ket: superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0,05$)

Tabel 4.2. Rata-rata penilaian makrofag pada histopatologi luka eksisi kulit mencit (*Mus musculus*).

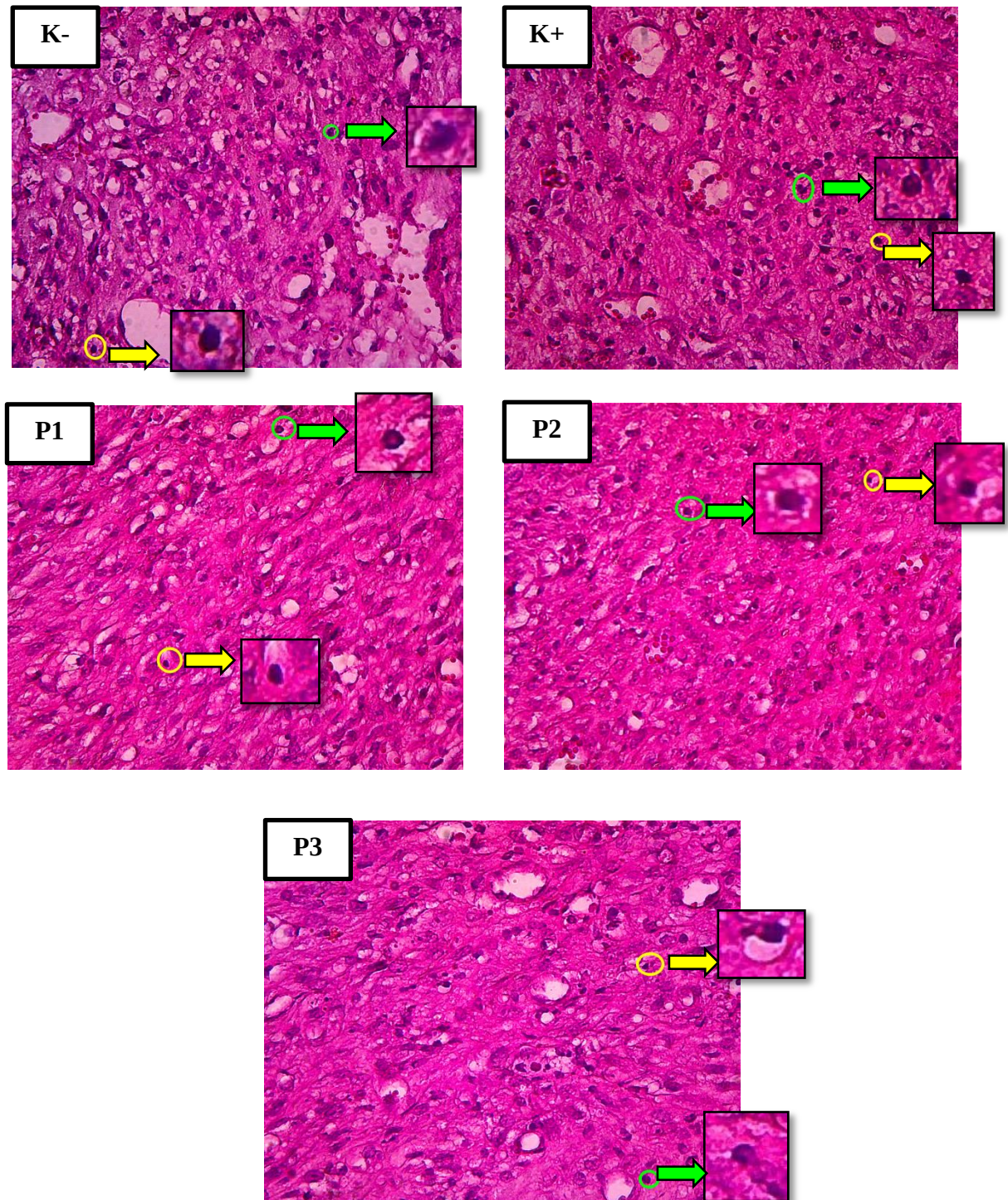
Perlakuan	Rata-rata $\pm$ SD
K(-)	78.76 ± 2.49^d
K(+)	57.84 ± 8.46^c
P(1)	27.28 ± 2.90^a
P(2)	28.76 ± 2.39^a
P(3)	47.68 ± 13.02^b

Ket: superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0,05$)

Pada tabel 4.1 dan tabel 4.2 dapat dilihat bahwa hasil setelah dilakukan analisis statistik yaitu pada nilai terendah pada sel neutrofil dan makrofag yaitu pada kelompok P1 dengan nilai rata-rata $23,68 \pm 2,21$ dan 27.28 ± 2.90 . Kelompok P2 mendapatkan nilai 30.32 ± 4.54 dan 28.76 ± 2.39 yang dimana nilai tersebut lebih rendah dari kelompok P3, K+ dan K- tetapi masih tinggi dibandingkan dengan nilai kelompok P1. Sementara hasil tertinggi didapatkan pada kelompok K- dengan nilai 89.2 ± 5.92 dan 78.76 ± 2.49 diikuti dengan kelompok K+ yaitu dengan nilai 61.64 ± 10.03 dan 57.84 ± 8.46 , kelompok P3 dengan nilai $49.52 \pm$

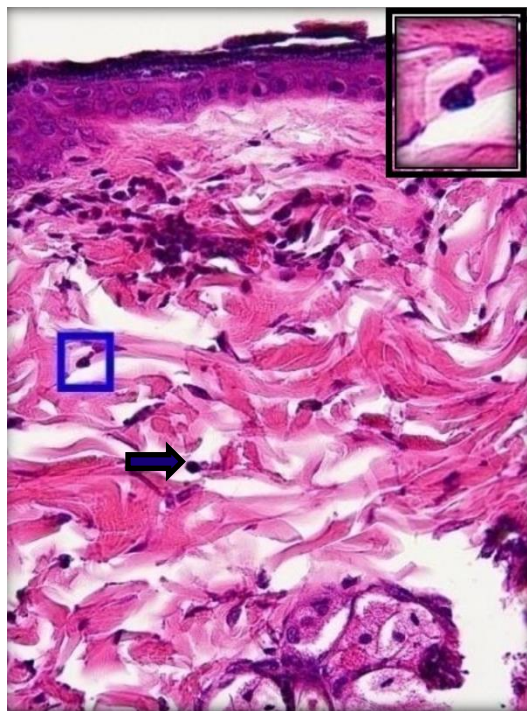
15.44 dan 47.68 ± 13.02 .

Hasil uji lanjutan Duncan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara K- dengan kelompok K+, P1, P2, dan P3. Pada kelompok K+ memiliki perbedaan signifikan pada kelompok K-, P1 dan P2 dan P3. Pada kelompok P3 dengan pemberian salep ekstrak teripang 60% memiliki perbedaan signifikan pada kelompok K-, K+, P1, dan P2, tetapi pada Kelompok P1 dengan pemberian ekstrak teripang 15 % tidak berbeda nyata pada kelompok P2 dengan pemberian ekstrak teripang 30%. Pemberian salep ekstrak teripang menunjukkan kemampuan untuk menurunkan jumlah sel neutrofil dan sel makrofag dibandingkan dengan K- dan K+. Hasil gambaran histologis kulit mencit (*Mus musculus*) dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Histopatologi kulit mencit (*Mus musculus*) banyaknya jumlah sel radang neutrofil dan makrofag dengan perbesaran 400x pada luka eksisi mencit (*Mus musculus*) untuk kelompok K- dengan pemberian basis salep, kelompok K+ dengan pemberian salep povidone iodine, kelompok P1 dengan pemberian salep ekstrak teripang konsentrasi 15%, kelompok P2 dengan pemberian salep ekstrak teripang konsentrasi 30% dan kelompok P3 dengan pemberian salep ekstrak teripang konsentrasi 60% → Neutrofil → Makrofag

Menurut data pada penelitian Putri (2021) bahwa pada kondisi kulit normal, jumlah neutrofil memiliki rata rata $0,36 \pm 0,32$. Pada hasil rata-rata tersebut menunjukkan jumlah terendah dari kelompok K-, K+, P1, P2 dan P3. Rata-rata tersebut menunjukkan bahwa semakin sedikit neutrofil dalam jaringan kulit mencit maka dapat mempercepat penyembuhan luka dan mendekati jumlah normal pada kulit sehat mencit. Menurut data penelitian Luthfimaída (2020) didapatkan hasil rata-rata makrofag pada kulit normal yaitu $2,50 \pm 1,29$. Hasil rata-rata tersebut menunjukkan apabila jumlah pada makrofag semakin menurun pada penyembuhan luka maka akan mendekati jumlah normal pada kulit mencit yang sehat. Histopatologi kulit sehat pada mencit dapat dilihat pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2 Histopatologi kulit mencit (*Mus musculus*) sehat (Masrur, 2018)
Keterangan : ➡ menunjukkan makrofag □ menunjukkan neutrofil

BAB 5 PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental untuk mengetahui adanya potensi pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) terhadap penyembuhan luka eksisi pada mencit (*Mus musculus*) dengan ditinjau dari perbedaan jumlah sel radang yaitu neutrofil dan makrofag secara mikroskopis dengan konsentrasi yang berbeda. Secara teori untuk proses kesembuhan, infiltrasi sel-sel radang yang ditemukan selama proses kesembuhan luka jumlahnya semakin sedikit dan berkurang.

Penyembuhan luka berlangsung pada 3 fase utama yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodelling (Laut dkk., 2019). Fase inflamasi memiliki peran yang sangat penting dalam proses penyembuhan karena dapat mencegah infeksi pada awal terjadinya luka serta untuk memulai adanya fase proliferasi. Sel radang yang berperan pada fase inflamasi yaitu neutrofil dan makrofag. Neutrofil adalah sel infiltrasi pertama menuju ke lokasi luka, memuncak pada 24 hingga 48 jam pada tahap peradangan awal. Makrofag berasal dari monosit yang bersirkulasi, mencapai jumlah yang signifikan pada luka dalam waktu 48 hingga 72 jam (Uluer *et al.*, 2018). Mekanisme penyembuhan luka tidak terpaku adanya proses regenerasi yang bersifat lokal saja, namun dapat dipengaruhi dengan adanya faktor endogen yaitu umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik (Purnama dkk., 2017).

Pada hasil penelitian didapatkan bahwa kelompok K- jumlah sel radang neutrofil dan makrofag memiliki hasil rata-rata paling tinggi dibandingkan dengan kelompok K+, P1, P2, dan P3. Perlakuan pada kelompok K- menggunakan basis

salep yaitu vaseline flavum. Hal ini karena sesuai dengan sifat basis salep yang digunakan adalah senyawa yang bersifat hidrokarbon apabila terkena air tidak mudah hilang (Yanhendri dan Yenny, 2012). Penggunaan basis salep berfungsi untuk menjaga kelembapan kulit dan menghindari adanya infeksi pada lingkungan luar. Vaseline flavum memiliki sifat sebagai emolient dan moisturizer yang dapat membantu dalam mempertahankan kelembapan kulit (Dayanti dkk., 2021). Pemberian basis salep yaitu bertujuan untuk mengetahui adanya efek yang diberikan pada kandungan teripang (*Stichopus horrens*) pada penyembuhan luka. Pada perlakuan K- dengan sel neutrofil dan makrofag dengan rata-rata tinggi, hal ini menandakan bahwa proses fagositosis masih terjadi untuk menelan mikroorganisme dan sel debris pada daerah luka berfungsi sebagai pertahanan terhadap infeksi. Tidak adanya bahan aktif pada kelompok kontrol sangat memungkinkan masih terdapatnya mikroba dan kerusakan jaringan yang harus difagositosis oleh makrofag yang berada pada daerah luka.

Pada kelompok K+ jumlah sel radang (neutrofil dan makrofag) memiliki hasil rata-rata rendah dibandingkan dengan kelompok K- tetapi pada dibandingkan pada kelompok, P1, P2, dan P3, K+ memiliki rata-rata tinggi. Perlakuan pada kelompok K+ menggunakan salep *povidone iodine*. *Povidone iodine* merupakan ikatan antara Iodine dengan *polyvinyl pyrolidone* (Nurafifah, 2016). Senyawa zat anti bakteri yang terdapat *povidone iodine* efektif dalam membunuh bakteri dan spora serta digunakan sebagai antiseptik kulit (Nurdiantini dkk., 2017). Antiseptik pada *povidone iodine* mampu berperan dalam membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme (Darmadi, 2008). *Povidone*

iodine memiliki peran sebagai antiseptik dalam luka yaitu menjaga dari adanya infeksi mikroba. Menurut Fredick (dalam Rahmawati, 2014) mekanisme yang mendasari efek antimikroba pada povidone yaitu mampu mengoksidase enzim untuk respirasi dan melalui iodinasi asam amino. Hal ini menyebabkan pada kelompok K⁺ mengalami penurunan jumlah neutrofil dan makrofag pada proses penyembuhan luka namun belum maksimal. Pada kelompok K⁺ pemberian salep *povidone iodine* berperan mencegah dan memperlambat mikroorganisme penyebab infeksi. Namun, penggunaan povidone iodine 10% kurang begitu efektif (Wahyudi dkk., 2013). *Povidone iodine* bersifat toksik terhadap fibroblas dan leukosit, menghambat migrasi netrofil, dan menurunkan umur sel monosit. Efek samping *povidone iodine* dapat mengakibatkan iritasi, reaksi toksik, perubahan warna kulit menjadi kemerahan.

Rata-rata jumlah sel neutrofil dan makrofag pada kelompok P1, P2, P3 berbeda nyata dengan kelompok K⁻ dan K⁺. kelompok P1, P2, P3 dengan pemberian salep ekstrak teripang (*Sticopus horrens*) dengan konsentrasi yang berbeda. Hal ini karena teripang memiliki kandungan senyawa yang dapat membantu dalam mempercepat penyembuhan luka. Pada penelitian Monica dkk (2021) teripang *stichopus* mengandung beberapa senyawa aktif yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid. Selain itu, teripang juga memiliki kandungan protein yang membantu dalam penyembuhan luka.

Flavonoid merupakan senyawa yang baik untuk menghambat pertumbuhan bakteri dengan mendenaturasi protein, dan mampu merusak membran plasma karena dapat bereaksi terhadap fosfolipid pada sel bakteri (Yuliana dkk., 2017).

Pada fase inflamasi flavonoid mempunyai aktivitas antiinflamasi yang dapat merangsang sel-sel terutama pada sel makrofag untuk menghasilkan *growth factor* dan sitokin sehingga dapat mempercepat adanya proses kesembuhan dan memasuki fase proliferasi (Hidayat dkk., 2015). Pada fase inflamasi bekerja dengan menghambat pembentukan prostaglandin dan mediator inflamasi yaitu pada leukotriene dan produksi prostaglandin. Adanya penurunan pada mediator inflamasi tersebut akan mempercepat proses inflamasi menuju ke proses selanjutnya dan mengakibatkan penyembuhan pada luka menjadi cepat (Eufasia dkk., 2019). Beberapa pada senyawa flavonoid diantaranya merupakan senyawa yang bersifat antioksidan (Mierziak *et al.*, 2014). Hal ini didukung pada penelitian Akerina dan Sangaji (2019) bahwa teripang *Stichopus horrens* memiliki aktivitas antioksidan. Menurut Paju (dalam Sucita dkk., 2019) flavonoid merupakan senyawa yang digunakan sebagai aktivitas antioksidan karena memiliki kemampuan dalam menangkap radikal bebas. Radikal bebas dapat mempengaruhi terhambatnya proliferasi sel, menghambat reaksi inflamasi, serta menghambat kontraksi dari jaringan kolagen yang terbentuk, sehingga mengakibatkan terhambatnya proses penyembuhan luka

Teripang memiliki kandungan glikosida triterpen yaitu pada senyawa saponin (Yudo dkk., 2022). Menurut Zhang *et al* (Pranoto dkk., 2012) saponin dihasilkan pada salah satu mekanisme pertahanan diri bagi teripang di alam. Saponin diyakini memiliki efek biologis yaitu diantaranya sebagai anti jamur, sitotoksin, hemolisis, dan aktivitas kekebalan tubuh. Efek utama yang diberikan saponin terhadap bakteri dengan melakukan pelepasan protein dan enzim dari

dalam sel (Yuliana dkk., 2017). Saponin sebagai antibakteri bertindak dengan menurunkan tegangan permukaan dinding sel sehingga mengganggu permeabilitas membran sel dan mengakibatkan kerusakan membran sel. Menurut Caulier *et al* (Rasyid dkk., 2018) kerusakan membran sel mengakibatkan kematian sel pada. Senyawa saponin dapat membantu menginduksi akumulasi makrofag (Kaifa dkk., 2021). Meningkatnya jumlah makrofag akan membantu meningkatkan sekresi *growth factors* yang berperan pada fase proliferasi. (Eufrasia dkk., 2019). Pada penelitian Kano dkk., (2022) menyebutkan bahwa teripang memiliki senyawa besprektum luas yaitu senyawa tersebut dapat bekerja aktif pada kedua golongan bakteri yaitu pada gram positif dan Gram negatif.

Pada penelitian Nimah dkk (2012) senyawa alkaloid pada teripang berfungsi sebagai antibakteri. Antibakteri pada alkaloid berfungsi dengan merusak dinding sel. Alkaloid berperan sebagai aktivator kuat terhadap sel imun yang menghancurkan seperti bakteri, virus, dan jamur (Pranoto dkk., 2012). Selain alkaloid, teripang memiliki senyawa dengan kandungan triterpenoid yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri, dan antifungi (Monika dkk., 2021). Hal ini didukung pada penelitian Rasyid dkk (2018) mengatakan bahwa teripang *Stichopus horrens* mempunyai kandungan senyawa triterpenoid yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Mekanisme dari triterpenoid yaitu bereaksi dengan pintu keluar masuknya senyawa membran luar pada dinding sel bakteri kemudian membentuk ikatan kompleks. Hal ini mengakibatkan kerusakan dan dapat mengganggu pada permeabilitas dinding sel bakteri. Sel dinding pada bakteri akan berkurang dan mengakibatkan terganggunya masuk dan keluarnya senyawa

yang dibutuhkan bakteri dan mengakibatkan bakteri mengalami pertumbuhan yang terhambat dan mati.

Teripang memiliki kandungan protein 44-55% pada teripang segar dan 82% pada teripang kering (Wulandari *et al.*, 2020). Protein merupakan makronutrien esensial yang berperan penting dalam pemeliharaan dan perbaikan jaringan. Protein berfungsi sebagai nutrisi pada proses penyembuhan luka ketika jaringan rusak (Darmawati *et al.*, 2019). Kandungan protein tersebut mampu meningkatkan regenerasi sel-sel yang mati akibat terjadinya luka sehingga mempercepat penyembuhan luka (Suryaningrum, 2008). Protein pada teripang dihasilkan pada tubuh dari teripang yang banyak mengandung glisin, asam glutamat dan arginin. Komponen-komponen asam amino yang terdapat pada teripang berfungsi sebagai regulasi imun (Ridhowati dkk., 2015). Protein merupakan sumber utama yang diperlukan dalam pertumbuhan dan pemeliharaan otot dan jaringan pada tubuh. Protein sangat diperlukan dalam tahap penyembuhan luka (Lestari dkk., 2021).

Jumlah sel neutrofil dan sel makrofag pada kelompok P1 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P2, P3, serta pada kelompok K⁺ dan K⁻. hal ini karena terdapat kandungan senyawa dalam teripang yang membantu dalam menurunkan jumlah sel radang dan mempercepat penyembuhan luka. Pada Pastar *et al* (dalam Dwita dkk., 2020) kandungan aktif pada saponin dan flavonoid dapat menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga produksi prostaglandin dan leukotrien berkurang. Prostaglandin mengalami penekanan sebagai mediator inflamasi akan mengurangi adanya nyeri dan pembengkakan, mengurangi vasodilatasi pembuluh darah dalam aliran darah lokal sehingga

migrasi makrofag akan menurun dan selanjutnya digantikan oleh fibroblas.

Pada tahap penyembuhan luka terdapat adanya proses inflamasi yang dapat menyebabkan peningkatan mediator inflamasi, salah satunya prostaglandin. Prostaglandin merupakan hasil dari biosintesis asam arakhidonat melalui jalur siklooksigenase. Hal ini menyebabkan peningkatan pada prostaglandin dan kemudian menstimulasi syaraf nyeri dan meningkatkan adanya respon inflamasi. Respon inflamasi merupakan respon yang harus dikendalikan karena adanya respon inflamasi yang terus menerus mengakibatkan adanya kerusakan jaringan semakin parah, meskipun respon inflamasi merupakan hal terpenting dalam pertahanan terhadap jejas dari luar (Kusumastuti dkk., 2014).

Fase inflamasi yang berlebihan akan mengakibatkan terjadinya proses penyembuhan menjadi lambat. Mempersingkat terjadinya fase inflamasi menjadi langkah dalam mempercepat proses penyembuhan luka (Wilgus *et al.*, 2003). Proses penyembuhan luka akan lebih cepat jika pada jaringan dengan jumlah neutrofil yang lebih sedikit. Pada neutrofil menghasilkan neutrofil protease elastase dan proteinase-3 yang mempunyai kemampuan memecah elastin dan matriks ekstraseluler. Gangguan pada matriks ekstraseluler dapat mengakibatkan proses perbaikan pada epitel akan terganggu dan menghambat proses penyembuhan luka. Berbagai mekanisme flavonoid pada jaringan yang terkena jejas akan menyebabkan adanya penurunan inflamasi (Kumar *et al.*, 2010).

Neutrofil akan mensekresikan sitokin proinflamasi yaitu *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF-alfa) dan *Interleukin-1* (IL-1) yang kemudian mendegradasi matriks ekstraseluler yang terisisa. Neutrofil memiliki peran dalam mencegah

infeksi tetapi keberadaan neutrofil yang persisten pada jaringan luka akan mengakibatkan luka sulit untuk melakukan penyembuhan. (Landen *et al.*, 2016). Pada Feldmann (2004) menyatakan sintesa IL-1 dan TNF-alfa yang lama dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan pada jaringan ikat, karena produksi berbagai metaloproteinase yang menghancurkan matriks jaringan penyangga dan dapat menghambat sintesa protein matriks baru seperti proteoglikan dan kolagen. Makrofag merupakan penghasil sitokin dan *growth factor* yang menstimulasi pembentukan proliferasi fibroblast, produksi kolagen, dan pembentukan pembuluh darah dan proses penyembuhan luka pada fase inflamasi. Peran makrofag sangat penting yaitu dengan menggantikan peran sel PMN, serta mempunyai fungsi memfagositosis bakteri dan jaringan mati (Tofarisa dkk., 2021).

Pada kelompok P2 dengan pemberian salep ekstrak teripang *Stichopus horrens* dengan konsentrasi 30% menunjukkan hasil dengan rata rata pada jumlah sel neutrofil dan makrofag yaitu lebih tinggi dari kelompok P1, namun lebih rendah dari kelompok P3, K- dan K+. Kelompok P2 dilakukan uji Duncan memiliki hasil yang tidak berbeda nyata dengan kelompok P1. Hal ini karena senyawa aktif yang terkandung dalam teripang mampu menurunkan sel radang yaitu neutrofil dan makrofag. Senyawa aktif pada teripang berperan menggantikan fungsi makrofag sehingga mengalami penurunan, tetapi hasil yang diperoleh tidak serendah kelompok P1 karena pada kelompok P2 diberikan salep dengan konsentrasi yang cukup tinggi. Salep dengan konsentrasi tinggi memiliki daya sebar yang rendah. Salep yang baik adalah salep yang mudah menyebar sehingga

mudah untuk dioleskan (Suprawijaya dkk., 2019). Daya sebar yang baik menyebabkan adanya kontak antara obat dengan kulit menjadi luas, sehingga absorpsi obat pada kulit berjalan dengan cepat. Konsistensi pada suatu sediaan akan berpengaruh pada luas penyebarannya. Semakin rendah konsistensi pada salep maka sediaan tersebut akan semakin besar penyebarannya sehingga menjadi lebih lunak dan akan mudah dioleskan. Semakin tinggi daya sebar, semakin luas membran maka koefisien difusi semakin besar dengan difusi obat semakin meningkat (Andrie dan Sihombing, 2017).

Pada kelompok P3 dengan pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dengan konsentrasi 60% menunjukkan hasil dengan rata-rata lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. Pada kelompok P3 memiliki perbedaan nyata dengan kelompok K- dan K+. Hal ini karena pada salep yang digunakan belum cukup untuk membuat luka tetap lembap, karena ekstrak teripang lebih banyak daripada basis salep. Konsentrasi ekstrak teripang yang tinggi dapat mengakibatkan konsentrasi salep yang terlalu pekat. Basis salep memiliki efek hidrasi yang dapat meningkatkan daya absorpsi obat pada kondisi luka yang lembap (Dayanti dkk., 2021). Pada kondisi lembap dapat memfasilitasi pertumbuhan granulasi dan epitalisasi. Perawatan luka dalam kondisi lembap bermanfaat mencegah dehidrasi jaringan, mempertahankan suhu optimal, mempercepat pemecahan jaringan nekrotik, fase inflamasi, kontraksi luka dan re-epitalisasi, mempercepat adanya angiogenesis, mengurangi pembentukan jaringan parut dan mengurangi adanya infeksi pada luka (Andrie dan Sihombing, 2017). Pada kelembapan yang rendah dapat mempengaruhi tekanan oksigen, pada

jaringan luka mengalami penurunan, sehingga dapat mempengaruhi fungsi dari neutrofil, makrofag, dan fibroblas (Sucita dkk., 2019).

Pada kelompok P3 mengalami proses penurunan sel radang tidak semaksimal P1 dan P2 dikarenakan pada pengaruh kadar flavonoid yang mengalami penurunan pada konsentrasi ekstrak yang tinggi. Penurunan disebabkan karena meningkatnya kepekatan dari ekstrak yang mengakibatkan penurunan aktivitas antioksidannya. Semakin tinggi tingkat kepekatan pada ekstrak akan mengakibatkan terhambatnya zat senyawa saponin dalam menembus mukosa membran (Sucita dkk., 2019). Tingginya konsentrasi pada ekstrak yang diberikan, juga akan menimbulkan efek sitotoksin yang begitu besar dan mengakibatkan kesembuhan luka terhambat.

Terdapat beberapa faktor dapat mempengaruhi penyembuhan luka, diantaranya yaitu oksigenasi, infeksi dan stress. Oksigen mempunyai pengaruh penting dalam metabolisme sel, terutama pada produksi energi dengan melalui ATP, dan penting dalam proses penyembuhan luka (Guo and DiPietro, 2010). Oksigen berpengaruh penting pada fase inflamasi ketika banyak oksigen yang digunakan, maka *Reactive Oxygen Species* (ROS) akan banyak diproduksi (Ramadhian dkk., 2017). ROS adalah radikal bebas yang diproduksi oleh neutrofil dan makrofag. ROS memiliki peran dalam mencegah terjadinya infeksi (Cahaya dkk., 2020). Terjadinya infeksi merupakan faktor yang dapat menghambat proses penyembuhan luka. Infeksi diakibatkan karena adanya mikroorganisme yang dapat masuk dengan mudah ke dalam jaringan yang terluka. Bakteri yang umum menginfeksi luka yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*

(Guo and DiPietro, 2010). Stress dapat menimbulkan terhambatnya proses penyembuhan luka yaitu mempengaruhi terhadap proses fisiologis. Glukokortikoid dan sitokin proinflamasi merupakan mekanisme fisiologis utama yang menghubungkan antara stress dan penyembuhan luka. Tingginya glukokortikoid akan responsif terhadap stress dan akan mempengaruhi proses inflamasi dengan mengurangi akumulasi leukosit di tempat luka atau infeksi, sehingga menyebabkan penurunan reaksi inflamasi (Amalia dkk., 2014)

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

Pemberian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) dapat menurunkan jumlah sel radang yaitu neutrofil dan makrofag pada luka eksisi mencit (*Mus musculus*).

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diajukan saran dengan dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*) pada dosis 15 % dengan perbedaan waktu pengamatan, variabel yang berbeda, dan jenis luka yang berbeda untuk mengetahui efek yang ditimbulkan. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksitas pada salep ekstrak teripang dengan konsentrasi 60%.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkadir, W. S., Suleman, A. R., & Hasan, H. 2021. Efek Pra Klinik Teripang Pasir (*Holothuria scabra*) Untuk Pemulihan Luka Insisi Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jambura Journal of Chemistry*, 3(2), 69-75.
- Agoes, G. 2007. Teknologi bahan alam. Bandung : ITB. 21-27.
- Agustin, R., Dewi, N., & Raharja, S. D. 2016. Efektivitas ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan ibuprofen terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan luka studi in vivo pada mukosa bukal tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar. *Dentino: Jurnal Kedokteran Gigi*, 1(1), 68-74.
- Akerina, F. O., & Sangaji, J. 2019. Analisis Fitokimia dan Toksisitas serta Aktivitas Antioksidan Beberapa Jenis Teripang di Desa Kakara, Halmahera Utara. *Agrikan: Jurnal Agribisnis Perikanan*, 12(2), 188-196.
- Amalia, R. P., & Wahid, T. O. R. 2014. Asosiasi Kejadian Stres Psikologis dengan Proses Penyembuhan Luka Operasi Pasien Bedah RSUD Arifin Achmad Pekanbaru (Doctoral dissertation, Riau University).
- Amelia, R. 2018. Histologi Kedokteran. Universitas Baiturrahmah. Hal 97-103
- Andrie, M., & Sihombing, D. 2018. Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(2), 4.
- Arimbi, A. A., Darsono, R., Plumeriastuti, H., Widiyatno, T. V., & Legowo, D. 2015. Buku Ajar Patologi Umum Veteriner. *Airlangga University Press. Surabaya*.
- Aryantina, P. L. 2002. Ekstraksi Komponen Antibakteri dari Teripang (*Holothuria vacubanda*) dan Pengujian Aktifitasnya Sebagai Antibakteria. [Skripsi]. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institute Pertanian Bogor,
- Badaring, D. R., Sari, S. P. M., Nurhabiba, S., Wulan, W., & Lembang, S. A. R. 2020. Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. , 6(1), 16-26.
- Balqis, U., Masyitha, D., & Febrina, F. 2014. Proses Penyembuhan Luka Bakar Dengan Gerusan Daun Kedondong (*Spondias dulcis* F.) dan Vaseline pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Secara Histopatologis. *Jurnal Medika Veterinaria*, 8.
- Bijanti, R., GandulAtikYuliani, M., Wahjuni, R. S., & Utomo, R. B. 2010. *Buku ajar patologi klinik veteriner*. Airlangga University Press.

- Budi, H. S., Soesilowati, P., & Imanina, Z. 2017. Gambaran histopatologi penyembuhan luka pencabutan gigi pada makrofag dan neovaskular dengan pemberian getah batang pisang ambon. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(3), 121-127.
- Budiman, I., Derick. 2015. Aktivitas Kesembuhan Luka Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) Terhadap Luka Insisi pada Mencit Swiss-Webster Jantan Dewasa. Fakultas Kedokteran. Universitas Kristen Maranatha. Bandung.
- Cahya, R. W., Yudaniayanti, I. S., Wibawati, P. A., Yunita, M. N., Triakoso, N., & Saputro, A. L. 2020. Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Kepadatan Kolagen dalam Proses Penyembuhan Luka Eksisi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medik Veteriner*, 3(1), 25-30.
- Chairunnisa, N. 2012. "Uji Potensi Ekstrak Kasar Teripang *Holothuria Atrajae* Sebagai Pencegah Kanker Melalui Uji Mikronukleus Terhadap Sumsum Tulang Mencit (*Mus Musculus* L.) Jantan Galur DDY". Skripsi, S.pd, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Depok.
- Damaiyanti, D. W. 2015. Karakterisasi Ekstrak Air Teripang Emas (*Stichopus hermannii*). *Denta*, 9(1), 74-81.
- Darmadi. 2008. Infeksi Nosokomial. Jember: Salemba Medika.
- Darsono P. 2007. Teripang (*Holothuridea*) kekayaan alam dalam keragaman biota laut. *Journal Oseana* 32: 1-10.
- Dayanti, E.W., 2021. Efektivitas Kitosan Dari Limbah Kulit Udang Terhadap Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Media Kedokteran Hewan*. 32(2): 60-69.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Dharmananda S. 2003. Sea cucumber: food and medicine. Institute for Traditional Medicine. Oregon: Portland.
- Darmawati, D., Husna, C., Fitri, A., & Munira, D. 2019. 27. The Effectiveness Of High Protein Nutrient To The Post Sectio Caesarea Healing Process. *Jurnal Medika Veterinaria*, 13(2).
- Dwita, L. P., Ladeska, V., Ramadhani, A., Augusta, D. R., & Saufia, R. T. 2020. Manfaat Ekstrak Etanol Daun Remek Daging (*Hemigraphis colorata* W. Bull) Terhadap Luka Bakar Pada Tikus. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 13(1), 32-41.
- Eufrasia, V., Pratiwi, N. U., dan Susanti, R. 2019. Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sayat Ekstrak Rimpang Jeringau Merah (*Acorus* sp.) pada Tikus Putih

- (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, 4(1): 1-7.
- Fatimatuzzahroh, F., Firani, N. K., & Kristianto, H. 2016. Efektifitas Ekstrak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap Jumlah Pembuluh Darah Kapiler pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Fase Proliferasi. Volume 2(2), 92-98.
- Feldmann, M., S.K. Durum and J.J. Oppenheim. 2004. *Cytokines Proinflammation*. Boston: Academic Press: 291-306
- Flecknell, P.A. 2009. Laboratory Animal Anasthesia. 3rd. Ed. Academic Press. Amsterdam. Boston. London. 187.
- Gardner, A. L., G. G. Musser, M. D. Carleton. 2003. *Mus musculus* Linnaeus 1758. IT IS Report.
- Guo, S., and DiPietro, L. A. 2010. Factors Affecting Wound Healing. Journal of Dental Research, 89(3): 219–229.
- Guo, S.Y., Guo, Z., Guo, Q., Chen, B.Y. and Wang, X.C. 2003, Expression, Purification and Characterization of Arginine Kinase from the Sea Cucumber *Stichopus japonicus*. Protein Expression and Purification 29: 230-234.
- Han, Seung-Kyu. 2016. Innovations and Advances in Wound Healing second edition. USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. Pp. 1-28.
- Hearn, Alex and Pinillos, Fernando. 2006. Baseline Information on the Warty Sea Cucumber *Stichopus horrens* in Santa Cruz, Galápagos, Prior to The Commencement of an Illegal Fishery. SPC Beche-de-mer Information Bulletin, 24: 3-10.
- Hendrawan, Wawan. 2015. Perbandingan Pemberian Minyak Gamat dan Madu Topikal Terhadap Perbaikan Kerusakan Kulit Pada Penderita Karsinoma Nasofaring Pascaradioterapi. [Tesis] Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. 40.
- Hermawan, H., Widianingsih, W., dan Hartati, R. 2012. Stimulasi reproduksi aseksual pada *Stichopus horrens* dan *Stichopus vastus* di Perairan Pulau Karimunjawa, Kabupaten Jepara. *Journal of Marine Research*, 1(2), 118-124.
- Hestianah, E. P., Anwar, C., Kuncorojati, S., dan Yustinasari, L.R. 2013. Buku Ajar Histologi Veteriner Jilid 1. Revka Petra Media. 1:5-7
- Hidayat, F. K., Elfiah, U., & Sofiana, K. D. 2015. Perbandingan Jumlah Makrofag pada Luka Insisi Full Thickness antara Pemberian Ekstrak Umbi Bidara Upas dengan NaCl pada Tikus Wistar Jantan (Comparison of The Number

- of Macrophage in Full Thickness Wound Incision between Merremia mammosa Extract Treatment and NaCl in Male Wistar Rats). *J. AMS*, 1, 9-13.
- Ilodigwe, E.E., Ndunagu, L.U., Ajaghaku, D.L. dan Nedosa, U.A. 2012. Evaluation of the Wound Healing Activity of a Polyherbal Remedy. *Annals of Biological Research*. 3(11) : 5393-5398.
- Kaifa, A., Irramah, M., & Aliska, G. 2021. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Wortel (*Daucus carota* L .) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Tikus (*Rattus novergicus*) Pada Fase Proliferasi in rats (*Rattus novergicus*) in the proliferative phase. 3 (2).
- Kalangi, Sonny J. R. 2013. Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik (JBM)*, 5(3): S12-20.
- Kano, N. N., Losung, F., Mangindaan, R. E., Lintang, R., Wullur, S., & Tumbol, R. A. 2022. Aktivitas Antibakteri Dari Teripang Laut yang Di Peroleh DI Perairan Bunaken. *Jurnal Pesisir dan Laut Tropis*, 10(1), 95-101.
- Karnila, R. 2011. Pemanfaatan komponen bioaktif teripang dalam bidang kesehatan. Vol 10(1).
- Khasanah, M. N., Harjoko, A., & Candradewi, I. 2016. Klasifikasi Sel Darah Putih Berdasarkan Ciri Warna dan Bentuk dengan Metode K-Nearest Neighbor (K-NN). *IJEIS (Indonesian Journal of Electronics and Instrumentation Systems)*, 6(2), 151-162.
- Kumar, V., Abbas Abul, K., Fausto, N., and Mitchell, R. 2010. Robbins Basic Pathology 8th Edition, saunders Elsevier : 8-45
- Kumar, V., Abbas, A. K., and Aster, J. C. 2007. Robbins basic pathology. 7th ed, York, USA : Elsevier inc, pp. 41-42.
- Kustiariyah. 2007. Teripang sebagai Sumber Pangan dan Bioaktif. Vol X (1): 1-8
- Kusumastuti, E., Handajani, J., Susilowati, H., & Kedokteran, F. 2014. Ekspresi COX-2 dan jumlah neutrofil fase inflamasi pada proses penyembuhan luka setelah pemberian sistemik ekstrak etanolik rosela (*Hibiscus sabdariffa*)(studi in vivo pada tikus wistar). *Maj Ked Gi J Indo*, 21(1), 13-9.
- Kusumawardhani, A. D., Kalsum, U., & Rini, I. S. 2015. Pengaruh sediaan salep ekstrak daun sirih (*Piper betle* Linn.) terhadap jumlah fibroblas luka bakar derajat IIA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. *Program Studi Ilmu Keperawatan. FKUB*. 2(1), 16-28.
- Landén, N. X., Li, D., & Ståhle, M. 2016. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20), 3861-3885.

- Laut, M. M., Ndaong, N., Utami, T., Junersi, M., & Seran, Y. B. 2019. Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Anting–Anting (*Acalypha Indica* Linn.) Terhadap Kesembuhan Luka Insisi Pada Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Kajian Veteriner*, 7(1), 1-11.
- Lazuardi, M. 2019. Bagian Khusus Ilmu Farmasi Veteriner Edisi 1. Surabaya: Airlangga University Press.
- Lestari, M. P., & Kusumaningrum, N. S. D. 2021. Gizi Untuk Proses Penyembuhan Luka Pada Pasien Dengan Diabetic Foot Ulcer (DFU): Literature Review. *Journal of Nutrition College*, 10(1), 39-46.
- Luthfimaedah, M. S. 2020. *Penurunan Jumlah Makrofag Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus) pada Gingiva Tikus Wistar yang Dipapar Porphyromonas gingivalis*. Doctoral dissertation, Universitas Airlangga.
- Makiyah, A. 2018. Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Strain Wistar Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Iles-Iles (*Amorphophallus Variabilis* Bl.) Berbagai Dosis. *Lentera: Jurnal Ilmiah Kesehatan dan Keperawatan*, 3(1), 1-6.
- Masir, O., Manjas, M., Putra, A. E., & Agus, S. 2012. Pengaruh cairan kultur filtrate fibroblast (CFF) terhadap penyembuhan luka; penelitian eksperimental pada *Rattus norvegicus* galur wistar. *Jurnal kesehatan andalas*, 1(3).
- Masrur, A. 2018. Pengaruh Pemberian Kombinasi Salep Ekstrak Kulit Buah Naga (*Hylocereus Polyrhizus*) Dan Daging Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Terhadap Ekspresi Interleukin 6 (Il-6) Dan Jumlah Sel Neutrofil Pada Proses Kesembuhan Luka Insisi Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). [SKRIPSI]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Brawijaya.
- Mescher, Anthony L. (2013). *Histologi Dasar Junqueira : Teks dan Atlas Edisi 13*. Jakarta : ECG. Hal. 354-373.
- Mescher, A. L. 2018. *Junqueira's basic histology text & atlas 15 edition*. Bloomington : Indiana. Page 242 and 372-388.
- Mierziak, J., Kostyn, K., & Kulma, A. 2014. Flavonoids as important molecules of plant interactions with the environment. *Molecules*, 19(10), 16240–16265.
- Monika, R., Pringgenies, D., & Setyati, W. A. 2021. Potensi Ekstrak Teripang *Stichopus hermannii*, Semper 1868 (Holothuroidea: Stichopodidae) sebagai Penghasil Senyawa Antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* Clarke, 1924 (Bacilli: Streptococcaceae). *Journal of Marine Research*, 10(3), 421-427.
- Nimah, S., Ma'ruf, W. F., & Trianto, A. 2012. Uji bioaktivitas ekstrak teripang

- pasir (*Holothuria scabra*) terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus cereus*. *Jurnal Pengolahan dan Bioteknologi Hasil Perikanan*, 1(1), 9-17.
- Niwanggalih, P., Waluyo, J., & Asyiah, I. N. 2014. Pengaruh Ekstrak Kulit Semangka (*Citrullus Lanatus* (Thunb.)) terhadap Jumlah Neutrofil pada Radang Luka Gores Mencit (*Mus musculus*) Jantan BALB/c dan Pemanfaatannya sebagai Karya Ilmiah Populer. 1(1), 24–27
- Nurafifah, D., 2016. Pengaruh Pemberian Povidone Iodine 10% Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Perineum Pada Ibu Postpartum Di Bidan Praktik Mandiri Ani Mahmudah Kabupaten Lamongan. *Jurnal Kebidanan*, 5(2), pp.114-120.
- Nurdiantini, I., Prastiwi, S., & Nurmaningsari, T. 2017. Perbedaan efek penggunaan povidone iodine 10% dengan minyak zaitun terhadap penyembuhan luka robek (lacerated wound). *Nursing News: Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 2(1).
- Nurwidodo, N., Rahardjanto, A., Husamah, H., Mas' odi, M. O., & Hidayatullah, M. S. 2018. Mudahnya Budidaya Teripang (Terintegrasi dengan Rumput Laut).
- Panggabean, Tiara R. 2019. Pengaruh Gel ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus*) Terhadap Jumlah Fibroblas, Fibrosit, dan Kepadatan Kolagen Pada Penyembuhan Luka Bakar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). [Skripsi] Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga.
- Parampasi, N., & Soemarno, T. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pepaya dalam Etanol 70% pada Proses Penyembuhan Luka Insisi. *Majalah Patologi*, 22(1), 31-36.
- Pariyana, P., Saleh, M. I., Tjekyan, S., dan Hermansyah, H. 2016. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia*) Terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jarak Tepi Luka pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 3(3), 155-165.
- Permata, F. S., dan Febrianto, A. 2019. Salep Ekstrak Kulit Buah Naga (*Hylicereus Costaricensis*) Menurunkan Ekspresi Interleukin-2 (IL-2) dan Jumlah Sel Radang Mononuklear Terhadap Luka Terbuka di Kulit Tikus Strain Wistar. *Vet. Bio. Clin. J*, 1(2).
- Pranoto, E. N., Ma'ruf, W. F., & Pringgenies, D. 2012. Kajian aktivitas bioaktif ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap jamur *Candida albicans*. *Jurnal Pengolahan dan Bioteknologi Hasil Perikanan*, 1(2), 1-8.

- Priyandari, Y., Siti, A.T.M.U. 2015. Getah Pohon Jarak (*Jatropha Curcas*) Topical Mempercepat Lama Penyembuhan Luka Eksisi Mencit. *J. Ners Commun.*, 6(2), 198- 206.
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. 2019. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika-Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), 31-43.
- Purnama, H., & Sriwidodo, R. S. 2017. Review sistematik: proses penyembuhan dan perawatan luka. *Fakultas Farmasi. Universitas Padjadjaran*. 15(2), 251-256.
- Putri, A. H. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap Gambaran Klinis, Histopatologi, dan Jumlah Neutrofil pada Kulit Mencit Model Psoriasis. Doctoral dissertation, Universitas Jenderal Soedirman.
- Rahman, A. O., & Humaryanto, A. 2019. Terhadap Level Fibroblast Dan Kolagen Pada Proses Penyembuhan Luka. , *Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi*. 7(1), 19-25.
- Rahmawati, I., 2014. Perbedaan efek perawatan luka menggunakan gerusan daun petai cina (*Leucaena glauca*, benth) dan povidon iodine 10% dalam mempercepat penyembuhan luka bersih pada marmut (*cavia porcellus*). *Jurnal wiyata*, 1(2), pp.227-234.
- Ramadhian Ricky, M., Tri, U. S., Rizki, H., & Hanarisha, P. A. 2017. Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.) Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen pada Penyembuhan Luka Sayat Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Agromedicine*, 4(1), 17-24.
- Rasyid, A., Wahyuningsih, T., & Ardiansyah, A. 2018. Profil Metabolit Sekunder, Aktivitas Antibakteri Dan Komposisi Senyawa Yang Terkandung Dalam Ekstrak Metanol Teripang *Stichopus Horrens*. Volume 10(2), Page 333-340.
- Rejeki, P. S., Putri, E. A. C., & Prasetya, R. E. 2018. Ovariectomy pada Tikus dan Mencit.
- Ridhowati, S. 2015. Profil Asam Amino dan Asam Lemak Pada Teripang Pasir (*Holothuria scabra*) Olahan Belitung. *Jurnal Matematika Sains dan Teknologi*, 16(2), 20-27.
- Ridzwan, B.H., Kaswandi, M., Azman, Y., and Fuad, M. 1995. Screening for antibacterial agents in three species of sea cucumbers from coastal areas of Sabah. *General Farmakology* Vol 26. No 7 p.1539– 1543.
- Saputri DNE, Dyah N, Abdulgani N. 2010. Jumlah total dan diferensial leukosit mencit (*mus musculus*) pada evaluasi in vivo antikanker ekstrak spons laut

- aaptos suberitoides. Bagian Program Studi Biologi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Sepuluh Nopember
- Sari, A. N. 2015. Antioksidan alternatif untuk menangkal bahaya radikal bebas pada kulit. *Elkawnie: Journal of Islamic Science and Technology*, 1(1), 63-68.
- Sasongko, A. S. 2020. Uji Pendahuluan Potensi Senyawa Anti Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dari Ekstrak Teripang Pasir (*Holothuria atra*) di Perairan Pulau Tunda Kabupaten Serang. Universitas Pendidikan Indonesia: *Indonesian Journal of Maritime*, 1(1), 33-38
- Scihigh. 2019. Glowing Mus. *Musculus*. Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute. United States of America. www.scihigh.ca. [16 Agustus 2022]
- Sucita, R. E., Hamid, I. S., Fikri, F., & Purnama, M. T. E. 2019. Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Secara Topikal Efektif pada Kepadatan Kolagen Masa Penyembuhan Luka Insisi Tikus Putih. *Jurnal Medik Veteriner*, 2(2), 119-126.
- Suprawijaya, P., Andrie, M., & Taurina, W. 2019. Uji Sifat Fisik Sediaan Salep Kombinasi Madu Kelulut (*Trigona* sp.) dan Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1).
- Suryadi, I. A., Asmarajaya, A. A. G. N., & Maliawan, S. 2012. Proses penyembuhan dan penanganan luka. *Ilmu Penyakit Bedah*, 1-19.
- Suryaningrum, Theresia D. 2008. Teripang: Potensinya Sebagai Bahan Nutraceutical dan Teknologi Pengolahannya. *Squalen*, 3(2): 63-69.
- Tanuwiyya, P. A., Berata, I. K., dan Jayawardhita, A. A. G. 2019. Pemberian Gel Ekstrak Daun Binahong dalam Proses Angiogenesis Penyembuhan Luka Insisi pada Mencit Hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*, 8(4): 523-531.
- Uluer, E. T., Vatansever, H. S., & Kurt, F. Ö. 2018. Wound healing and microenvironment. *Wound Healing: Stem Cells Repair and Restorations, Basic and Clinical Aspects*, 67-77.
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. 2009. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5): 1528–1542
- Yanhendri dan S. W. Yenny. 2012. Berbagai Bentuk Sediaan Topikal dalam Dermatologi. *CDK-194 KalbeMed*. 39(6): 423-430.
- You, H. J., & Han, S. K. 2014. Cell therapy for wound healing. *Journal of Korean medical science*, 29(3), 311-319.

- Yudo, Varidianto. R. T., Utami, P. D., & Setianingsih, H. 2022. Studi Eksperimental Penurunan Profil Netrofil dan TNF- α Setelah Pemberian Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermanni*). *Surabaya Biomedical Journal*, 1(2), 78-88.
- Yuliana, Y. 2016. Isolasi Senyawa Bioaktif Antibakteri Pada Ekstrak Etanol Teriang Pasir (*Holothuria scabra*) di Kepulauan Selayar (Doctoral dissertation, UIN Alauddin Makassar).
- Wati, W. 2020. Identifikasi dan Jumlah Sel Radang Pada Luka Sayat Mencit (*Mus musculus*) yang Diberi Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) .*Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*. 4(4).
- Wahyudi, I. A., Magista, M., & Angel, M. 2013. Efektivitas Penggunaan Saliva Dibandingkan Povidin-Iodin 10% Terhadap Penyembuhan Luka Pada Kutaneus Tikus Sprague Dawley. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva*, 2(1).
- Wilgus, T. A., Vodovotz, Y., Vittadini, E., Clubbs, E. A., and Oberyshyn, T. M. 2003. Reduction of scar formation in full-thickness wounds with topical celecoxib treatment. *Wound Repair and Regeneration*, 11(1), 25-34.
- Wintoko, Risal, and Adilla Dwi Nur Yadika. 2020. Manajemen Terkini Perawatan Luka. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung* 4.2 : 183-189.
- Wulandari, D. A., Syahputra, G., & Putra, M. Y. 2020. The Bioactive Compound and Mechanism of Action of Sea Cucumber (*Holothuridae*) as Anticancer: A Review. *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research*, 9(3), 153.
- Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. 2018. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese medicine*, 13(1), 1-26.
- Zuniarto, A. A., Pradiningsih, A., dan Hamidah, A. 2017. Uji Efektivitas Salep Ekstrak Teripang Pasir (*Holothuria Scabra*) sebagai Antiinflamasi dengan Metode Udem Pada Kaki Tikus yang Diinduksi Karagenan. *Pharma Xplore: Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, 2(1).

LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulasi Salep Ekstrak Teripang Menurut Zuniarto dkk (2017)

Konsentrasi salep ekstrak teripang 15%, 30%, dan 60%

R/ Ekstrak teripang 15%
Nipagin 0.1%
Vaseline flavum ad 50 g
M. F. Ungt

R/ Ekstrak teripang 30%
Nipagin 0.1%
Vaselin flavum ad 50 g
M.F. Ungt

R/ Ekstrak teripang 60%
Nipagin 0.1%
Vaselin flavum ad 50 g
M.F Ungt

Lampiran 2. Perhitungan Dosis Ketamin

Dosis ketamin yang digunakan pada anestesi untuk penelitian ini adalah 100 mg/kg BB tikus putih. Konversi dosis dari tikus ke mencit adalah 0,14 sehingga dosis ketamin didapatkan pada mencit adalah:

Berat rata-rata mencit = 25 gram

$$\frac{200 \text{ gr}}{1000} \times 100 \text{ mg} = 20 \text{ mg}$$

Dosis mencit = 20 mg x 0,14

20 gram = 2,8 mg

Dosis untuk BB 25 gram

$$\frac{2,8 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} = \frac{x}{25 \text{ gr}}$$

$$70 = 20x$$

$$= 3,5 \text{ mg}$$

Sediaan ketamin 100mg/ml

Dosis untuk 1 ekor mencit

$$100\text{mg/ml} = 3,5 \text{ mg/x}$$

$$= 0,035 \text{ ml}$$

Lampiran 3. Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi (Hestianah dkk., 2013; Indrawati, 2017).

Pembuatan preparat histologi adalah sebagai berikut:

1. Tahap Fiksasi

Proses fiksasi yaitu organ/jaringan yang telah disimpan dalam pot berisi formalin 10% dan siap untuk proses dehidrasi. Tujuannya adalah untuk mempertahankan struktur sel sehingga menjadi stabil secara fisik dan kimiawi serta mencegah terjadi dialysis atau pembengkakan pada ruptur.

2. Tahap *Trimming*

Pada proses ini, jaringan yang sudah terfiksasi dipotong menggunakan pisau bedah agar menjadi lebih kecil. Selanjutnya dimasukkan ke dalam *tissue cassette* untuk lanjut ke proses selanjutnya. Tujuan dilakukan pemotongan adalah untuk memudahkan pengerjaan pada tahap selanjutnya.

3. Tahap Dehidrasi

Proses dehidrasi dimulai dengan perendaman jaringan dalam alkohol 70%, 80%, 90%, dan 95%. Dimulai pada alkohol konsentrasi 70% selama 1,5 jam, dilanjut dengan alkohol 80% selama 1,5 jam, kemudian alkohol 90% selama 1,5 jam, dan alkohol 95% selama 1,5 jam. Setelah itu, proses dilanjutkan dengan perendaman dalam alkohol 100% I dan II masing-masing selama 1 jam. Proses ini bertujuan untuk menghilangkan/menarik air dalam jaringan mulai dari konsentrasi terendah sampai konsentrasi tinggi sehingga membuat jaringan menjadi jernih dan transparan agar mudah dalam melakukan pengamatan.

4. Tahap *Clearing*

Proses *clearing* merupakan suatu proses perendaman jaringan dalam larutan *xylol* I dan 2. Perendaman dalam *xylol* I dilakukan selama 1,5 jam dan *xylol* II selama 1,5 jam. Tujuan dilakukan proses ini adalah untuk memberi warna bening/*clear* pada jaringan, dan sebagai perantara masuknya paraffin.

5. Tahap Infiltrasi Paraffin

Proses infiltrasi dilakukan di dalam incubator dengan suhu 62°C dengan tiga kali ulangan sebelum akhirnya dilakukan penanaman jaringan. Perendaman dengan paraffin I dilakukan selama 1 jam, sementara pada paraffin II dan III dilakukan selama 30 menit. Tujuan proses ini adalah untuk mengisi rongga atau pori-pori yang ada pada jaringan setelah direndam pada *xylol*.

6. Tahap *Embedding* merupakan proses penamaan jaringan dalam paraffin.

7. Tahap Pembuatan Blok

Proses pembuatan blok dilakukan dengan menggunakan pisau yang telah dipanaskan, paraffin, dan jaringan yang sudah ditanam sebelumnya dikeluarkan kemudian dipotong berdasarkan besar jaringan sehingga menyisakan sedikit paraffin pada sisi jaringan dan direkatkan dengan blok kayu. Tujuan dilakukan proses ini adalah agar mudah dipotong dengan mikrotom untuk mendapat irisan jaringan yang tipis.

8. Tahap *Sectioning* (Pemotongan)

Proses pemtongan dimulai ketika blok yang sudah siap untuk dipotong dimasukkan ke penjepit *blok holder* mikrotom dan diatur untuk kemudian dipotong menggunakan mikrotom. Hasil pemotongan dipindahkan ke air

dingin untuk membuka lipatan kemudian dipindahkan ke dalam *waterbath* berisi air hangat (37-50°C) hingga jaringan berkembang dengan baik. Jika sudah mengembang, letakkan jaringan pada *object glass* dan dikeringkan/didinginkan pada suhu kamar, kemudian masukkan ke dalam inkubator selama 2-3 jam sebelum diwarnai.

9. Tahap *Staining* (Pewarnaan)

Tahap ini dimulai dengan merendam preparate dalam larutan *xylol* I, II, dan III masing-masing selama 5 menit, selanjutnya didehidrasi dengan etanol I dan II selama 5 menit kemudian dicuci dengan aquades selama 1 menit. Preparate selanjutnya direndam dalam larutan *Hematoxylin* selama 15 menit kemudian dibilas dengan air mengalir dan dicuci lagi dengan Lithium Karbonat selama 15-30 detik kemudian dibilas kembali dengan aquades selama 1 menit. Preparat kemudian dicelupkan dalam acid alkohol sebanyak empat kali, selanjutnya dibilas dengan aquades. Setelah itu, preparate diwarnai dengan larutan *Eosin* selama 4 menit kemudian dimasukkan ke dalam alkohol dengan konsentrasi 70%, 80%, dan 95% masing-masing selama 3 menit serta larutan etanol III dan IV masing-masing 3 menit. Selanjutnya preparate dipindah ke larutan *xylol* IV dan V masing-masing 3 menit dan terakhir sediaan dikeringkan serta ditetaskan dengan perekat permount, kemudian terakhir ditutup dengan *cover glass*. Tujuan dilakukannya pewarnaan adalah untuk lebih memperlihatkan sel, komponen jaringan, dan bahan ekstrinsik yang akan diamati agar memudahkan dalam melakukan pengamatan.

10. Tahap Penutupan Sediaan (*Mounting*)

Setelah dilakukan pewarnaan, kelebihan cat pada preparate dibersihkan dengan air atau alkohol kemudian teteskan Canada balsam secukupnya dan tutup dengan *cover glass*.

Lampiran 4. Surat Keterangan Sehat Mencit.**RATMICE BREEDER****Tenggulunan RT.08 RW.03 No.19 CANDI SIDOARJO**

☎ 085733133730 WA: 085733133730 IG: @ratmicebreeder

Tokopedia: www.tokopedia.com/ratmicebreeder**SURAT KETERANGAN**

No. 009/04/M/2022

Bersama ini kami menerangkan bahwa kriteria mencit yang dibeli adalah sebagai berikut:

Strain : DDY (Deutschland Denken and Yoken)
Jenis kelamin : Jantan
Umur : 3-3,5 bulan
Jumlah : 28 ekor
Keterangan : Sehat, tidak cacat dan belum pernah digunakan untuk penelitian.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Sidoarjo, 14 Februari 2022

Penanggung Jawab


Drh. Mufasirin

Lampiran 5. Surat Keterangan Kelayakan Etik

KEH FKH Unair



KOMISI ETIK HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
Animal Care and Use Committee (ACUC)

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
“ETHICAL CLEARENCE”

No : 1.KEH.007.02.2022

KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA,
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :

PENELITIAN BERJUDUL : EFEKTIVITAS PEMBERIAN SALEP EKSTRAK TERIPANG
(*Stichopus horrens*) TERHADAP PROSES EPITELISASI DAN
ANGIOGENESIS LUKA EKSISI PADA MENCIT (*Mus musculus*)

PENELITI UTAMA : Alhana Jadira Halyandini Syarif

UNIT/LEMBAGA/TEMPAT PENELITIAN : Program Studi Kedokteran Hewan
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

DINYATAKAN : LAIK ETIK

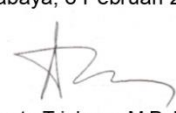
Surabaya, 8 Pebruari 2022

Mengetahui
Dekan FKH Unair



Prof. Dr. Mirni Lami, M.P., Drh.
NIP. 196201161992032001

Ketua,



Dr. Nurdianto Triakoso, M.P., Drh.
NIP. 196805051997021001

Lampiran 6. Surat Pemeriksaan Preparat Histopatologi Kulit Mencit

	LABORATORIUM PATOLOGI VETERINER FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA Kampus C Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5992785
---	---

HASIL PEMERIKSAAN PREPARAT HISTOPATOLOGI

Nama : Febi Dwindi Alfifah

Institusi : Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

Alamat : Jl. Mulyorejo Tengah No.45

Telepon : 082257643488

Preparat : Kulit Mencit

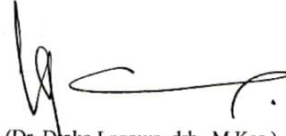
Pewarnaan : *Hematoxylin Eosin*

Waktu Pemeriksaan : 02 September 2022

Pemeriksa : Dr. Djoko Legowo, drh., M.Kes.

Pemeriksaan preparate histopatologi kulit telah dilakukan, dengan menggunakan mikroskop perbesaran 40x dan 400x di mana pada perbesaran 400x dilakukan pada lima lapangan pandang yang berbeda.

Surabaya, 02 September 2022
Pemeriksa


(Dr. Djoko Legowo, drh., M.Kes.)
NIP. 196712141996031004

Lampiran 7. Jumlah Sel Radang Pada Luka Eksisi Mencit

Perlakuan	Neutrofil	Total	Rata-rata	Makrofag	Total	Rata-rata
K-	90	446	89,2	77,8	393,8	78,76
	87,4			81,6		
	83			75		
	98,8			79,8		
	86,8			79,6		
K+	44,8	308,2	61,64	49,8	289,2	57,84
	66,8			61		
	67,6			65,6		
	69			65		
	60			47,8		
P1	20,4	118,4	23,68	23,6	136,4	27,28
	23,2			25,6		
	23,6			26,8		
	26,4			30,2		
	24,8			30,2		
P2	27	151,6	30,32	24,6	143,8	28,76
	32,6			29		
	25,8			30		
	29,2			30,6		
	37			29,6		
P3	43,8	247,6	49,52	43	238,4	47,68
	42,4			44,2		
	33,8			35,8		
	53,4			45,4		
	74,2			70		

Lampiran 8. Hasil Analisis Neutrofil dan Makrofag**Case Processing Summary**

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
	Perlakuan	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Rata-rata Sel Radang Neutrofil	K-	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	K+	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	P1	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	P2	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	P3	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rata-rata Sel Radang Neutrofil	K-	.246	5	.200*	.906	5	.446
	K+	.296	5	.173	.798	5	.077
	P1	.214	5	.200*	.974	5	.899
	P2	.197	5	.200*	.937	5	.648
	P3	.244	5	.200*	.912	5	.479

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Rata-rata Sel Radang Neutrofil	Based on Mean	1.241	4	19	.327
	Based on Median	.448	4	19	.773
	Based on Median and with adjusted df	.448	4	8.787	.772
	Based on trimmed mean	1.023	4	19	.421

Case Processing Summary

		Valid		Cases Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Rata-rata Sel Radang Makrofag	K-	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	K+	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	P1	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	P2	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	P3	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rata-rata Sel Radang Makrofag	K-	.232	5	.200 [*]	.952	5	.750
	K+	.245	5	.200 [*]	.837	5	.158
	P1	.243	5	.200 [*]	.898	5	.399
	P2	.340	5	.060	.778	5	.053
	P3	.369	5	.024	.801	5	.082

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Rata-rata Sel Radang Makrofag	Based on Mean	1.443	4	19	.259
	Based on Median	.743	4	19	.574
	Based on Median and with adjusted df	.743	4	11.623	.581
	Based on trimmed mean	1.309	4	19	.302

Descriptives

			Descriptives				95% Confidence Interval for Mean			
			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Minimum	Maximum
Rata-rata Sel Radang Neutrofil	K-	5	89.2000	5.92115	2.64802	81.8479	96.5521	83.00	98.80	
	K+	5	61.6400	10.03235	4.48660	49.1832	74.0968	44.80	69.00	
	P1	5	23.6800	2.21630	.99116	20.9281	26.4319	20.40	26.40	
	P2	5	30.3200	4.54225	2.03135	24.6801	35.9599	25.80	37.00	
	P3	5	49.5200	15.44901	6.90901	30.3375	68.7025	33.80	74.20	
	Total	25	50.8720	25.28398	5.05680	40.4353	61.3087	20.40	98.80	
Rata-rata Sel Radang Makrofag	K-	5	78.7600	2.49560	1.11606	75.6613	81.8587	75.00	81.60	
	K+	5	57.8400	8.46924	3.78756	47.3241	68.3559	47.80	65.60	
	P1	5	27.2800	2.90034	1.29707	23.6787	30.8813	23.60	30.20	
	P2	5	28.7600	2.39750	1.07219	25.7831	31.7369	24.60	30.60	
	P3	5	47.6800	13.02429	5.82464	31.5082	63.8518	35.80	70.00	
	Total	25	48.0640	20.67597	4.13519	39.5294	56.5986	23.60	81.60	

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Rata-rata Sel Radang Neutrofil	Between Groups	13743.014	4	3435.754	42.955	.000
	Within Groups	1599.696	20	79.985		
	Total	15342.710	24			
Rata-rata Sel Radang Makrofag	Between Groups	9212.906	4	2303.226	43.997	.000
	Within Groups	1046.992	20	52.350		
	Total	10259.898	24			

Rata-rata Sel Radang NeutrofilDuncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
P1	5	23.6800			
P2	5	30.3200			
P3	5		49.5200		
K+	5			61.6400	
K-	5				89.2000
Sig.		.254	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Rata-rata Sel Radang MakrofagDuncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
P1	5	27.2800			
P2	5	28.7600			
P3	5		47.6800		
K+	5			57.8400	
K-	5				78.7600
Sig.		.750	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 9. Dokumentasi penelitian.

Proses Evaporasi Ekstrak
Teripang



Teripang (*Stichopus horrens*)



Pengambilan Ekstrak Teripang



Sampel Salep Ekstrak Teripang



Proses Pembuatan Luka Eksisi



Pengaplikasian salep ekstrak teripang (*Stichopus horrens*)



Tata letak kandang



Pemberian salep ekstrak teripang pada hewan coba



Dilakukan euthanasia pada
mencit



Proses pengambilan sampel



Biopsy Punch 0,5 mm



Sampel Kulit