

SKRIPSI

**PENGARUH EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*)  
TERHADAP KEPADATAN SERABUT KOLAGEN DALAM  
PROSES PENYEMBUHAN LUKA EKSISI PADA  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**



Oleh :

RIZKA WULAN CAHYA  
NIM. 061511535008

**PRODI KEDOKTERAN HEWAN KAMPUS BANYUWANGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BANYUWANGI  
2019**

**PENGARUH EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*)  
TERHADAP KEPADATAN SERABUT KOLAGEN DALAM  
PROSES PENYEMBUHAN LUKA EKSISI PADA  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

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

oleh:

**RIZKA WULAN CAHYA**  
NIM. 061511535008

Menyetujui  
Komisi Pembimbing,



(Dr. Nusdianto Triakoso, drh., M.P.)  
Pembimbing Utama



(Amung Logam Saputro, drh., M.Si.)  
Pembimbing Serta

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul :

**Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus Altilis*) Terhadap  
Kepadatan Serabut Kolagen Dalam Proses Penyembuhan Luka  
Eksisi Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)**

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.

Banyuwangi, 21 Mei 2019



Rizka Wulan Cahya  
NIM. 061511535008

Telah dinilai pada Seminar Hasil Penelitian  
Tanggal : 7 Mei 2019

**KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN**

|                  |  |
|------------------|--|
| Ketua            | : Dr. Ira Sari Yudaniayanti, drh.,M.P  |
| Sekretaris       | : Prima Ayu Wibawati, drh., M.Si.      |
| Anggota          | : Maya Nurwartanti Yunita, drh., M.Si. |
| Pembimbing Utama | : Dr. Nusdianto Triakoso, drh., M.P.   |
| Pembimbing Serta | : Amung Logam Saputro, drh., M.Si.     |

Telah diuji pada  
Tanggal : 21 Mei 2019

**KOMISI PENGUJI SKRIPSI**

Ketua : Dr. Ira Sari Yudaniayanti, drh., M.P  
Anggota : Prima Ayu Wibawati, drh., M.Si.  
Maya Nurwartanti Yunita, drh., M.Si.  
Dr. Nurdianto Triakoso, drh., M.P.  
Amung Logam Saputro, drh., M.Si.

Surabaya, 22 Mei 2019  
Fakultas Kedokteran Hewan  
Universitas Airlangga  
Dekan,  
  
Prof. Dr. Pudji Srianto, drh., M. Kes.  
NIP. 195601051986011001

## RINGKASAN

Luka eksisi adalah luka yang diakibatkan terpotongnya jaringan oleh goresan benda tajam (Singer and Dagum, 2008). Adanya jaringan yang rusak atau hilang tersebut maka tubuh akan merespon dan memicu proses penyembuhan luka (Pradipta, 2010). Perawatan luka yang biasa dilakukan dengan menggunakan bahan antiseptik seperti povidone iodine 10% akan tetapi dapat menghambat pertumbuhan fibroblas sehingga dapat menurunkan sintesis kolagen (Putri, dkk., 2015). Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan salah satu tumbuhan obat yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka karena mengandung berbagai senyawa seperti *flavonoid*, *saponin*, *polifenol*, dan *tanin* (Kurniawan dan Kamalia, 2017).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sukun untuk meningkatkan kepadatan serabut kolagen dalam proses penyembuhan luka eksisi pada kulit tikus putih. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Coba PSDKU Universitas Airlangga Banyuwangi. Hewan coba yang digunakan sebanyak 20 ekor tikus putih jantan bergalur wistar dengan umur antara 10-14 minggu dan berat badan 140-150 gram serta tidak ada abnormalitas anatomis.

Rancangan penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap. Tikus dibagi menjadi lima kelompok perlakuan luka eksisi yaitu kontrol negatif (K-) dengan terapi basis salep, kontrol positif (K+) dengan terapi Povidone iodine 10% (Betadine®), P1 dengan terapi salep ekstrak daun sukun 6,25%, P2 dengan terapi salep ekstrak daun sukun 12,5%, P3 dengan terapi salep ekstrak daun sukun 25%.

Tiap perlakuan terdiri dari empat ekor tikus. Terapi dilakukan sebanyak sekali sehari selama 14 hari.

Hasil dari penelitian yang telah dilakukan pada uji statistik *Kruskal-Wallis*, pada skor kepadatan kolagen luka eksisi tikus putih yaitu 0,008 yang menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ ) pada seluruh kelompok perlakuan. Perbedaan diantara kelompok dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* yang menunjukkan hasil K- dan K+ tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ), akan tetapi berbeda nyata dengan P1, P2, dan P3 ( $p < 0,05$ ). Pelakuan P1 dan P2 tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ), akan tetapi berbeda nyata dengan P3 ( $p < 0,05$ ), sedangkan P2 dan P3 tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ).

Kesimpulan pada penelitian ini adalah pemberian salep ekstrak daun sukun dengan konsentrasi 6,25% yang merupakan konsentrasi efektif dalam meningkatkan kepadatan serabut kolagen tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang mengalami luka eksisi. Penelitian selanjutnya disarankan untuk dilakukan penelitian perbandingan pada manusia untuk mengamati proses penyembuhan luka secara makroskopis sehingga hasilnya dapat dijadikan rekomendasi untuk pemberian salep ekstrak daun sukun pada luka.

**THE EFFECT OF SUKUN LEAF (*Artocarpus altilis*) EXTRACT  
TOWARDS COLLAGEN DENSITY ON EXCISION WOUND  
HEALING IN RATS (*Rattus norvegicus*)**

Rizka Wulan Cahya

**ABSTRACT**

The aim of this research was to determine the effect of sukun leaf (*Artocarpus altilis*) extract towards collagen density on excision wound healing in rats (*Rattus norvegicus*). Twenty male rats were randomly divided into five groups, there were negative control (K-) treated with ointment base, positive control (K+) treated with povidone iodine 10%, treated groups (P1, P2, P3) treated with sukun leaf extract ointment 6,25%; 12,5%; and 25%. Treatment was given every other day for fourteen days. Results of the nonparametric test *Kruskal-Wallis* showed significant difference ( $p < 0,05$ ) and continued with the *Mann-Whitney* test. Collagen density groups of P1, P2, and P3 did not differ significantly ( $p > 0,05$ ), but significantly different from group K- and K+. The conclusion of this study is sukun leaf extract effective to increase the density of collagen in the healing process of excision wound.

**Keywords :** sukun leaf, excision, wound healing, collagen.



## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan hidayahNya penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi dengan judul **Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Dalam Proses Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

Ayah dan ibu yang selalu memberikan dukungan, perhatian, kasih sayang dan doa kepada penulis yang telah membawa penulis untuk sampai pada jenjang pendidikan ini serta selalu menjadi penyemangat bagi penulis untuk terus berkarya dan tak lupa kepada kakak yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

Prof. Dr. Pudji Sianto, drh., M.Kes. Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas kesempatan mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si. selaku koordinator program studi Pendidikan Dokter Hewan PSDKU Universitas Airlangga di Banyuwangi.

Dr. Nusdianto Triakoso, drh., M.P. selaku pembimbing utama dan Amung Logam Saputro, drh., M.Si. selaku pembimbing serta yang telah banyak memberikan bimbingan, saran dan nasihat sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

Dr. Ira Sari Yudaniyanti, drh., M.P. selaku ketua penguji, Prima Ayu Wibawati, drh., M.Si. selaku sekretaris penguji, dan Maya Nurwartanti Yunita,

drh., M.Si. selaku anggota penguji atas segala saran dan nasihat yang sangat bermanfaat untuk membantu penulis menyempurnakan skripsi ini.

Seluruh staf pengajar Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan PSDKU Universitas Airlangga di Banyuwangi yang telah memberikan ilmu selama menempuh pendidikan. Bodhi Agustono, drh., M.Si. selaku dosen wali yang telah memberi nasihat dan motivasi kepada penulis.

Dinana Izzatul Ulya, Putri Athaghina Purnamasari, Nandya Aprilia, Aisyah Rachmadani Putri Gofur, Redhina Grahani Putri yang telah membantu selama penulis berada di Surabaya. Arrafi Pratama Andriono, Rangga Yulianto, Efin Windi Jayanti, Rahayu Carlis Safitri, Fitri Agnes Permatasari, Dinda Dwi Prastika, Nurmitasari Ramadhani, Wahyu Dwi Katmono, Titis Dwi Laksono yang telah membantu penulis dalam kegiatan penelitian serta semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kesalahan dan kekurangan pada skripsi ini, untuk itu mohon masukan dan saran yang membangun demi perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan semua pihak yang membutuhkan demi kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran hewan.

Banyuwangi, Mei 2019

Penulis

**DAFTAR ISI**

|                                     | Halaman |
|-------------------------------------|---------|
| HALAMAN PENGESAHAN.....             | ii      |
| HALAMAN PERNYATAAN .....            | iii     |
| HALAMAN IDENTITAS .....             | iv      |
| RINGKASAN .....                     | vi      |
| ABSTRAK .....                       | viii    |
| UCAPAN TERIMA KASIH .....           | ix      |
| DAFTAR ISI .....                    | xi      |
| DAFTAR TABEL.....                   | xiii    |
| DAFTAR GAMBAR .....                 | xiv     |
| DAFTAR LAMPIRAN .....               | xv      |
| SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG .....    | xvi     |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>            |         |
| 1.1 Latar Belakang Penelitian ..... | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah .....           | 3       |
| 1.3 Landasan Teori.....             | 4       |
| 1.4 Tujuan Penelitian.....          | 6       |
| 1.5 Manfaat Hasil Penelitian .....  | 6       |
| 1.5.1 Manfaat teoritis .....        | 6       |
| 1.5.2 Manfaat praktis .....         | 6       |
| 1.6 Hipotesis.....                  | 6       |
| <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>       |         |
| 2.1 Kulit .....                     | 7       |
| 2.2 Luka Eksisi .....               | 8       |
| 2.3 Kesembuhan Luka.....            | 9       |
| 2.3.1 Fase hemostatik .....         | 9       |
| 2.3.2 fase inflamasi .....          | 9       |
| 2.3.3 Fase proliferasi.....         | 10      |
| 2.3.4 Fase remodeling .....         | 11      |
| 2.4 Kolagen .....                   | 11      |

|  |    |
|--|----|
| 2.4.1 Peran kolagen dalam kesembuhan luka .....                              | 12 |
| 2.5 Terapi Luka Eksisi .....   | 13 |
| 2.5.1 Povidone iodine (Betadine®) .....                                      | 13 |
| 2.6 Daun Sukun .....   | 14 |
| 2.6.1 Taksonomi dan morfologi daun sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) ..... | 14 |
| 2.6.2 Kandungan daun sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ).....                | 15 |
| 2.7 Ekstraksi .....  | 16 |
| 2.8 Salep.....   | 17 |
| 2.9 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....                           | 17 |
| <br>   |    |
| <b>BAB 3 MATERI DAN METODE</b>   |    |
| 3.1 Rancangan Penelitian .....   | 18 |
| 3.2 Sampel dan Besar Sampel .....  | 18 |
| 3.2.1 Sampel penelitian .....  | 18 |
| 3.2.2 Besar sampel penelitian .....  | 18 |
| 3.3 Variabel Penelitian .....  | 19 |
| 3.3.1 Variabel bebas .....   | 19 |
| 3.3.2 Variabel terikat .....   | 19 |
| 3.3.3 Variabel terkendali.....   | 20 |
| 3.4 Definisi Operasional Variabel.....                                       | 20 |
| 3.5 Tempat dan Waktu Penelitian .....  | 20 |
| 3.6 Bahan dan Materi Penelitian .....  | 21 |
| 3.6.1 Bahan penelitian .....   | 21 |
| 3.6.2 Alat penelitian.....   | 21 |
| 3.7 Prosedur Penelitian.....   | 22 |
| 3.7.1 Uji kelayakan etik .....   | 22 |
| 3.7.2 Persiapan alat dan bahan .....   | 22 |
| 3.7.3 Pembuatan sediaan ekstrak daun sukun .....                             | 22 |
| 3.7.4 Konsentrasi ekstrak daun sukun .....                                   | 23 |
| 3.7.5 Pembuatan salep .....  | 23 |
| 3.7.6 Perlakuan hewan coba .....   | 24 |
| 3.7.7 Pembuatan sediaan histopatologi .....                                  | 24 |
| 3.7.8 Cara pengambilan data .....  | 25 |
| 3.8 Analisis Data .....  | 25 |
| 3.9 Kerangka Operasional Penelitian .....                                    | 26 |
| <br>   |    |
| <b>BAB 4 HASIL PENELITIAN</b> .....  | 27 |
| <br>   |    |
| <b>BAB 5 PEMBAHASAN</b> .....  | 30 |
| <br>   |    |
| <b>BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....                                      | 35 |
| 6.1 Kesimpulan .....   | 35 |
| 6.2 Saran .....  | 35 |
| <br>   |    |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....  | 36 |
| <br>   |    |
| <b>LAMPIRAN</b> .....  | 42 |

**DAFTAR TABEL**

| <b>Tabel</b>   | <b>Halaman</b> |
|--|----------------|
| 3.1 Skor penilaian mikroskopis .....                                       | 25             |
| 4.1 Rata-rata kepadatan kolagen kulit tikus putih pada setiap perlakuan... | 27             |

**DAFTAR GAMBAR**

| <b>Gambar</b>                                      | <b>Halaman</b> |
|--|----------------|
| 2.1 Struktur kulit .....                           | 8              |
| 2.2 Luka eksisi .....                              | 9              |
| 2.4 Regulasi fungsi sel oleh ECM .....             | 12             |
| 2.6 Daun sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) ..... | 15             |
| 3.9 Diagram alir .....                             | 26             |
| 4.1 Gambaran histopatologi K- dan K+ .....         | 29             |
| 4.2 Gambaran histopatologi P1, P2, dan P3 .....    | 29             |

**DAFTAR LAMPIRAN**

| <b>Lampiran</b>  | <b>Halaman</b> |
|--|----------------|
| 1. Surat keterangan tikus putih .....  | 42             |
| 2. Determinasi daun sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ).....                             | 43             |
| 3. Sertifikat keterangan laik etik .....   | 44             |
| 4. Prosedur perhitungan pembuatan salep .....  | 45             |
| 5. Prosedur eksisi punggung tikus .....  | 47             |
| 6. Prosedur pembuatan preparat histopatologi kulit .....                                 | 48             |
| 7. Parameter skoring kepadatan kolagen .....   | 51             |
| 8. Uji Statistik Nonparametrik <i>Kruskal-Wallis</i> Dan Uji Beda <i>Mann-Whitney</i> .. | 52             |
| 9. Gambaran makroskopis luka eksisi kulit tikus putih .....                              | 57             |
| 10. Skor kepadatan kolagen luka eksisi tikus putih .....                                 | 58             |
| 11. Dokumentasi penelitian .....   | 59             |

**SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG**

|                 |   |
|-----------------|---|
| BB              | = Berat Badan                                 |
| cm              | = Sentimeter                                  |
| ECM             | = Extra Celullar Matrix                       |
| g               | = Gram  |
| HE              | = Haematoxylin Eosin                          |
| mg/g            | = Miligram Per Gram                           |
| mg/kg           | = Miligram Per Kilogram                       |
| ml              | = Mililiter                                   |
| mm <sup>2</sup> | = Milimeter Persegi                           |
| PDGF            | = Platellet Derived Growth Factor             |
| PMN             | = Polimorfonuklear                            |
| RAL             | = Rancangan Acak Lengkap                      |
| ROS             | = Reactive Oxygen Species                     |
| SEDS            | = Salep Ekstrak Daun Sukun                    |
| SPSS            | = Statistical Package for the Social Sciences |
| TGF- $\beta$    | = Transforming Growth Factor $\beta$          |



## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Penelitian**

Kulit merupakan organ terbesar yang menutupi seluruh tubuh dan berfungsi sebagai proteksi dari berbagai macam gangguan baik berupa pengaruh fisik maupun kimia, sehingga kulit sangat rentan terhadap trauma dan terjadinya luka (Kawulusan, dkk, 2015). Luka terjadi akibat kerusakan atau komponen jaringan yang secara spesifik terdapat substansi jaringan yang rusak atau hilang (Carey, 1997). Salah satu jenis luka adalah luka eksisi yang diakibatkan terpotongnya jaringan oleh goresan benda tajam (Singer and Dagum, 2008). Adanya jaringan yang rusak atau hilang tersebut maka tubuh akan merespon dan memicu proses penyembuhan luka (Pradipta, 2010).

Penyembuhan luka merupakan proses dinamik dan kompleks dengan mengembalikan integritas dan perbaikan fungsi jaringan yang mengalami perlukaan sehingga dapat menghasilkan pemulihan bagi jaringan yang mengalami perlukaan (Kalangi, 2013). Luka akan mengalami proses penyembuhan melalui beberapa fase penyembuhan luka yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling (McGavin and James, 2016). Klasifikasi penyembuhan luka terbagi menjadi dua yaitu proses penyembuhan primer dan sekunder. Penyembuhan primer terjadi pada luka yang memiliki tahap penyembuhan cepat, tepi luka rapi dan berdekatan, sedikit atau tidak ada jaringan yang rusak, dan luka akan terisi jaringan granulasi yang kemudian akan ditutup jaringan epitel contohnya seperti luka insisi. Penyembuhan sekunder terjadi pada

luka yang mengalami kehilangan jaringan akibat trauma yang berlebihan, tahap penyembuhan yang biasanya memerlukan waktu cukup lama dan terjadi jaringan granulasi yang berkembang menjadi jaringan parut (Arimbi, dkk., 2015).

Tanda kesembuhan luka yaitu dengan adanya pembentukan kolagen yang memiliki peranan penting pada proses penyembuhan luka (Paramita, 2016). Kolagen merupakan protein yang menyusun komponen matriks ekstraseluler dengan struktur berbentuk serat yang diproduksi oleh fibroblas. Proliferasi fibroblas yang meningkat maka sintesis kolagen akan meningkat sehingga fase proliferasi berlangsung lebih cepat yang diharapkan penyembuhan luka akan lebih cepat terjadi (Destri, dkk., 2017).

Perawatan luka yang biasa dilakukan dengan menggunakan bahan antiseptik seperti povidone iodine 10%. Kandungan povidone iodine 10% yang dimiliki Betadine® masih menjadi alternatif untuk perawatan luka dikarenakan penggunaannya mudah, mudah didapatkan dan harganya murah namun bahan antiseptik yang terkandung dalam povidone iodine dapat dianggap benda asing oleh tubuh karena komponen dan susunannya berbeda dengan sel tubuh (Nurdiantini, dkk., 2017). Penggunaan povidone iodine juga dapat menghambat pertumbuhan fibroblas sehingga dapat menurunkan sintesis kolagen (Putri, dkk., 2015).

Usaha untuk menemukan suatu agen penyembuhan luka yang efektif masih terus dilakukan, salah satunya dengan memanfaatkan spesies tumbuhan yang berpotensi sebagai tumbuhan obat. Tumbuhan obat pada umumnya memiliki aktivitas biologis dan medis yang luas, tingkat keamanan yang lebih baik, mudah

didapatkan, dan biaya yang dikeluarkan untuk mendapatkan obat ini terbilang murah (Pradhan, dkk., 2013).

Salah satu tumbuhan obat yang dapat digunakan adalah daun sukun. Daun sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan tanaman tropis yang banyak ditemukan di seluruh wilayah Indonesia yang dapat dimanfaatkan untuk bahan obat. Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) mengandung berbagai senyawa seperti *flavonoid*, *saponin*, *polifenol*, dan *tanin* yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Kurniawan dan Kamalia, 2017). *Flavonoid* berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas yang terbentuk selama fase inflamasi (Evan, *et al.*, 2006). *Saponin* akan mengganggu tegangan permukaan dinding sel, maka saat tegangan permukaan terganggu zat antibakteri akan masuk ke dalam sel dan akan mengganggu metabolisme hingga akhirnya dinding tersebut akan pecah atau lisis dan terjadilah kematian bakteri (Karlina *et al.*, 2013). *Tanin* memiliki fungsi sebagai astringen yang dapat mengecilkan pori-pori kulit, menghentikan eksudat dan perdarahan ringan (Anief, 1997). Berdasarkan hal tersebut, penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap proses penyembuhan luka eksisi perlu dilakukan guna sebagai alternatif penyembuhan luka.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap kepadatan serabut kolagen dalam penyembuhan luka eksisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

### 1.3 Landasan Teori

Luka eksisi adalah terpotongnya jaringan oleh instrumen tajam yang dapat menyebabkan jaringan kulit menjadi hilang (Partogi, 2008). Penyembuhan luka merupakan proses usaha untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi. Proses penyembuhan luka terdiri dari fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi, fase-fase ini terjadi sejak awal terjadinya luka hingga berakhir pada kesembuhan luka (Guo and Dipietro, 2010). Fase hemostasis dimulai setelah terjadinya luka yang ditandai dengan terjadinya penyempitan pembuluh darah dan pembentukan bekuan fibrin. Setelah pendarahan dikendalikan, dimulailah fase inflamasi yang ditandai dengan adanya sel-sel inflamasi yang bermigrasi ke daerah luka sehingga terjadi infiltrasi berurutan yaitu neutrofil, makrofag, dan limfosit. Fase proliferasi ditandai dengan adanya proliferasi epitel dan migrasi matriks sementara dalam luka (re-epitelisasi). Fibroblas dan sel endotel merupakan jenis sel yang paling menonjol dan mendukung pertumbuhan kapiler, pembentukan kolagen dan pembentukan jaringan granulasi di area luka. Fase terakhir adalah fase remodeling yang dapat terjadi hingga bertahun-tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural dari luka (Guo and Dipietro, 2010).

Sintesis kolagen sangat penting untuk pengembangan kekuatan pada tempat terjadinya luka. Kolagen sebagai jaringan ikat diperlukan untuk membangun kembali struktur jaringan kulit yang mengalami kerusakan (Cameron, *et all*, 2010). Kolagen merupakan protein utama yang menyusun komponen matriks ekstraseluler yang tersusun atas triple helix dari tiga rantai

polipeptida (Novriansyah, 2008). Kolagen disekresikan ke ruang ekstraseluler dalam bentuk prokolagen yang selanjutnya akan membelah diri pada segmen terminal dan disebut tropokolagen. Tropokolagen akan bergabung dengan molekul tropokolagen lainnya membentuk filamen kolagen dan filamen ini akan membentuk fibril. Fibril-fibril ini selanjutnya bergabung membentuk serat-serat kolagen (Mercandetti and Adam, 2005). Sintesis kolagen pada fase proliferasi dapat optimal jika masa inflamasi tidak mengalami perpanjangan (Gauglitz, *et al.*, 2011).

Daun sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan tanaman obat yang dapat digunakan untuk membantu proses kesembuhan luka dikarenakan mengandung senyawa-senyawa seperti *flavonoid*, *saponin*, *polifenol* dan *tanin*. Selama fase inflamasi neutrofil dan makrofag akan memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat memberikan efek menguntungkan maupun merugikan pada jaringan. ROS memiliki peranan dalam mencegah infeksi bakteri, akan tetapi ROS yang meningkat dapat merusak jaringan sehingga dalam waktu yang lama dapat menghambat proses penyembuhan luka. Kandungan *flavonoid* yang terdapat pada ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dapat mendetoksifikasi ROS karena sifatnya sebagai antioksidan sehingga dapat terlindung dari bahaya ROS (Kurahashi dan Fujii, 2015). *Polifenol* juga berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menghambat kerusakan sel membran sehingga dapat menekan inflamasi (Ardiana, dkk., 2015). *Saponin* memiliki fungsi yang dapat menstimulasi sintesis fibronektin oleh fibroblas. Fibronektin dapat menginduksi migrasi fibroblas sehingga dengan terstimulasinya sintesis fibronektin oleh fibroblas akan

menyebabkan migrasi fibroblas oleh fibronektin semakin cepat. Semakin banyak fibroblas yang bermigrasi ke celah luka, maka kolagen yang disintesis oleh fibroblas akan semakin banyak (Kanzaki, dkk., 1998). *Tanin* sebagai antibakteri dapat meminimalisir bakteri patogen yang mengganggu proses penyembuhan luka (Kumar and Pandey, 2013).

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap kepadatan serabut kolagen dalam penyembuhan luka eksisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

#### **1.5 Manfaat Hasil Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat teoritis**

Memberikan informasi mengenai potensi penggunaan salep ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dalam membantu mempercepat proses penyembuhan luka eksisi serta memberikan data untuk keperluan penelitian selanjutnya.

##### **1.5.2 Manfaat praktis**

Hasil dari penelitian ini dapat digunakan dalam praktik untuk penanganan terhadap luka eksisi menggunakan salep ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*).

#### **1.6 Hipotesis**

Ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dapat meningkatkan kepadatan serabut kolagen dalam proses penyembuhan luka eksisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

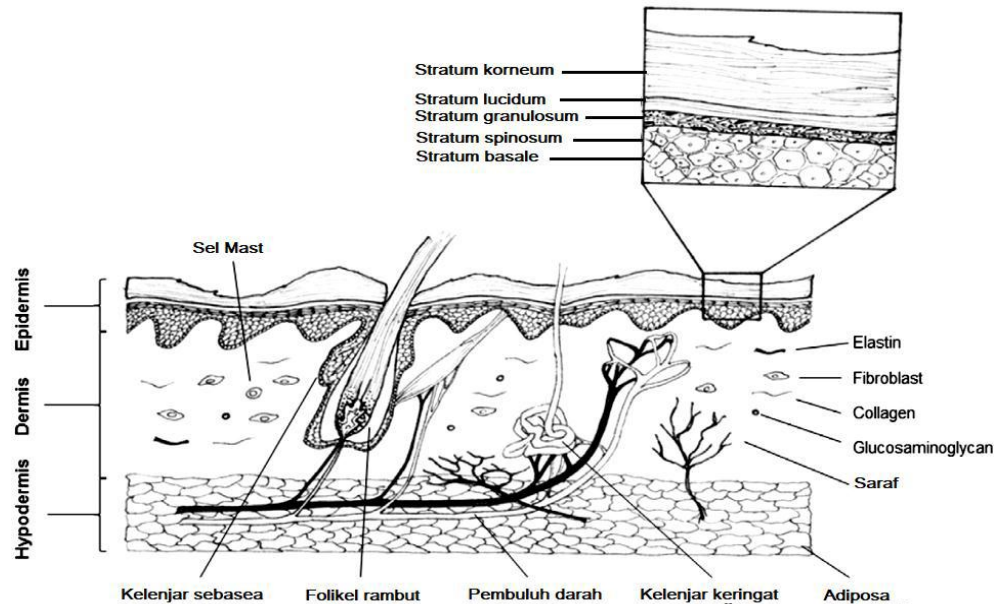
### 2.1 Kulit

Kulit memiliki tiga lapisan yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan hipodermis (Gambar 2.1). Setiap lapisan terdiri atas jaringan yang memiliki fungsi berbeda. Epidermis adalah lapisan terluar kulit yang tipis dan avaskuler yang terdiri dari epitel berlapis pipih, bertanduk, mengandung sel melanosit, langerhans dan sel merkel. Fungsi epidermis yaitu sebagai proteksi barier, organisasi sel, sintesis vitamin D dan sitoksin, pigmentasi (melanosit) dan pengenalan alergen (sel langerhans), pembelahan dan mobilisasi sel (Perdanakusuma, 2007). Epidermis terbagi menjadi 5 lapisan struktural-fungsional dari bagian terluar hingga terdalam yaitu *stratum korneum*, *stratum lusidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basal* (Van dan Rhees, 2001).

Dermis adalah lapisan yang terletak tepat dibawah epidermis yang terdiri dari lapisan papiler atas dan lapisan retikuler. Lapisan papiler atas tersusun atas komponen seluler seperti fibroblas, sel mast, makrofag, dermal dendrosit, komponen matriks ekstraseluler yaitu kolagen dan elastin, dan komponen matriks seperti glikoprotein dan proteoglikan. Lapisan bawah retikuler dikarakterisasi oleh matriks ekstraseluler terdiri dari kolagen, elastin, dan fibroblas (Borena, *et al.*, 2015).

Hipodermis adalah lapisan subkutan di bawah lapisan retikular dermis yang berupa jaringan ikat lebih longgar dengan serat kolagen halus terorientasi

terutama sejajar terhadap permukaan kulit, beberapa di antaranya menyatu dengan dermis dan pada beberapa tempat terdiri dari jaringan lemak (Kalangi, 2013).

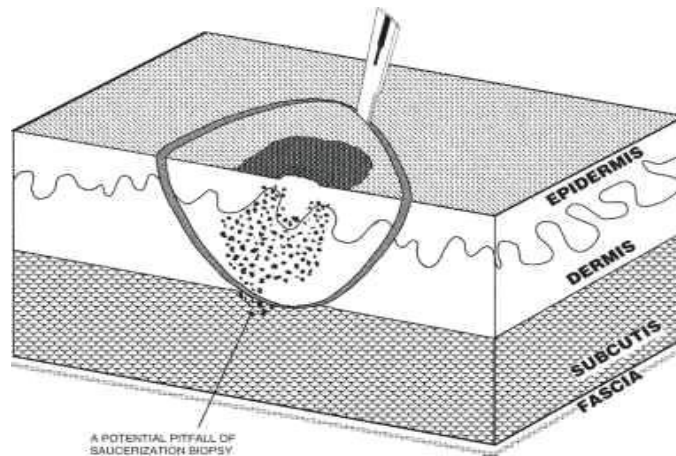


**Gambar 2.1** Struktur kulit (Borena, *et al.*, 2015).

## 2.2 Luka Eksisi

Salah satu jenis luka adalah luka eksisi yang merupakan luka yang diakibatkan terpotongnya jaringan oleh goresan benda tajam (Gambar 2.2). Luka eksisi dilakukan terkadang secara sengaja seperti untuk membantu pemeriksaan penunjang (*biopsy*), penanganan lesi jinak atau ganas, memperbaiki penampilan secara kosmetik, mereduksi perluasan luka atau trauma dan menghilangkan resiko terjadinya infeksi (Partogi, 2008). Pelaksanaan eksisi memiliki keuntungan yaitu seluruh spesimen dapat diperiksa untuk diagnosis histologis dan penyembuhan luka biasanya tercapai dengan memberikan hasil kosmetik yang baik (Burge dan Reymen, 1993).





**Gambar 2.2** Luka eksisi

## 2.3 Kesembuhan Luka

### 2.3.1 Fase hemostasis

Fase hemostasis (penghentian perdarahan) terjadi setelah cedera, kecuali terdapat kelainan pembekuan darah. Hemostasis dikendalikan oleh vasospasmus (penyempitan pembuluh darah). Penyempitan pembuluh darah berlangsung singkat dan pembuluh darah akan rileks yang kemudian akan terjadi perdarahan. Agregat trombosit kemudian akan menempel pada kolagen yang terpapar (terutama kolagen pada membran basal) dan trombosit akan mengeluarkan zat vasokonstriksi yang akan mempertahankan penyempitan pembuluh darah dan memulai proses trombogenesis untuk menyumbat kebocoran pembuluh darah dan mencegah perdarahan tambahan serta memulai angiogenesis (McGavin and James, 2016).

### 2.3.2 Fase inflamasi

Fase inflamasi dimulai sejak 24 jam setelah cedera dan dapat bertahan hingga 96 jam atau lebih jika proses penyembuhannya terganggu

(McGavin *and* James, 2016). Darah akan mengisi jaringan yang cedera dan akan memapar kolagen sehingga terjadi degranulasi trombosit dan aktivasi faktor Hageman yang kemudian akan memicu sistem biologis lain seperti kinin, kaskade pembekuan darah dan pembentukan plasmin. Pembentukan kinin dan prostaglandin menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah di daerah luka yang akan menyebabkan edema dan menimbulkan rasa nyeri. Sel radang polimorfonuklear memasuki daerah luka dan diikuti oleh makrofag untuk fagositosis bakteri dan pembersihan debris sel. Makrofag akan melepaskan zat biologis aktif untuk mempermudah terbentuknya sel inflamasi tambahan dan melepaskan faktor pertumbuhan dan substansi lain yang akan mempercepat terbentuknya jaringan granulasi (Triyono, 2005).

### **2.3.3 Fase proliferasi**

Fase proliferasi dimulai pada hari ke 3 dan dapat bertahan hingga 3-4 minggu atau lebih tergantung luas dan kedalaman luka (McGavin *and* James, 2016). Fase ini ditandai dengan pembentukan endotelium baru (angiogenesis), epitel (epitelisasi) dan stroma jaringan ikat (fibroplasia) untuk mengembalikan struktur dan fungsi normal jaringan yang terluka (Paramita, 2016). Jaringan granulasi pada fase ini merupakan kombinasi fibroblas, sel inflamasi, pembuluh darah baru, fibronektin, asam hialuronat dan matriks ekstraseluler (ECM) sehingga luka tampak merah segar dan mengkilat (Triyono, 2005). Fibroblas memproduksi kolagen dalam jumlah

besar yang berguna untuk membentuk kekuatan jaringan parut (Novriansyah, 2008).

#### **2.3.4 Fase remodeling**

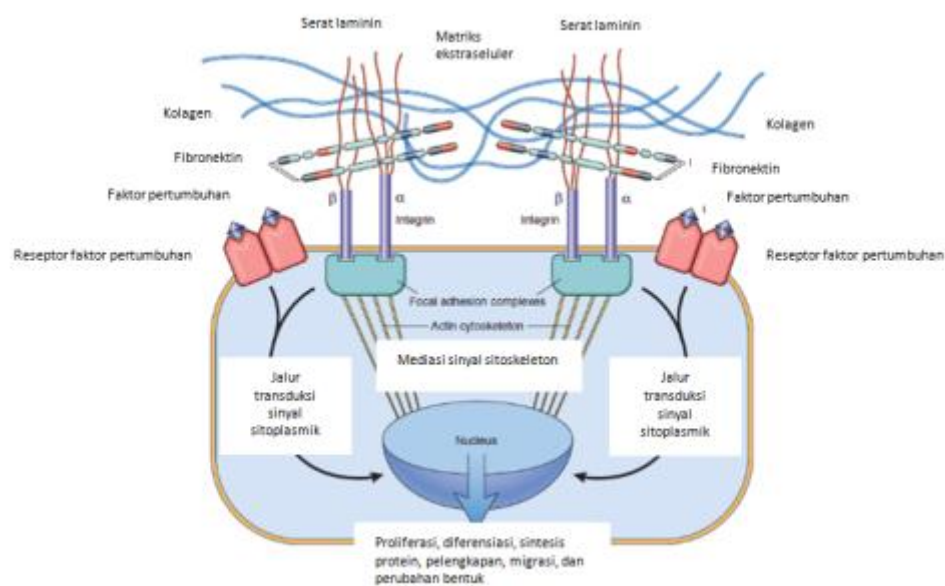
Fase remodeling merupakan fase yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan luka. Fase ini akan terjadi rekontruksi jaringan granulasi oleh jaringan parut yang belum matang (immature) menjadi jaringan parut yang matang (mature) melalui pembentukan kolagen ekstraseluler (McGavin and James, 2016). Fase remodeling dapat berlangsung mulai 3 minggu sampai 2 tahun. Akhir dari penyembuhan ini didapatkan parut luka yang matang yang mempunyai kekuatan 80% dari kulit normal (Perdanakusuma, 2007).

### **2.4 Kolagen**

Komponen kunci pada proses penyembuhan luka dan salah satu indikator keberhasilan penyembuhan luka adalah adanya kolagen (Rizka, dkk., 2013). Kolagen merupakan salah satu jenis protein struktural fibrosa dari matriks ekstraseluler (ECM) yang tersusun atas tiga rantai peptida yang terpisah dan teranyam menjadi suatu pilinan rangkap tiga menyerupai tali dimana rantai peptida memiliki glisin pada setiap posisi ketiga yang mampu memberikan jalinan erat pada setiap rantai (Kumar, dkk., 2007).

Kolagen disintesis di retikulum endoplasmik kasar dalam bentuk individual rantai preprokolagen yang kemudian dimodifikasi dalam sisterna retikulum endoplasmik kasar. Tiga rantai proprokolagen bergabung menjadi

prokolagen yang menyerupai tali pendek dengan dua ujung yang berjumbai. Prokolagen dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Prokolagen peptidase akan membelah prokolagen menjadi tropokolagen. Tropokolagen dibantu dengan kolagen tipe XI yang kemudian akan membentuk berbagai macam tipe kolagen (Gartner and James, 2011).



**Gambar 2.4.** Regulasi fungsi sel oleh ECM (McGavin and James, 2016).

### 2.4.1 Peran Kolagen Dalam Kesembuhan Luka

Protein struktural kolagen terlibat dalam semua fase penyembuhan luka (Fleck and Richard, 2010). Kolagen merupakan agen hemostatik karena perlekatannya dengan trombosit yang akan membengkak kemudian akan melepaskan substansi biologi aktif yang berguna dalam proses hemostasis. Substansi biologi aktif yang terlepas termasuk molekul ECM seperti fibronektin, fibrinogen, dan beberapa faktor pertumbuhan seperti *platelet derived growth factor*/PDGF (Triyono, 2005).

Proses sintesis kolagen dimulai ketika fibroblas diinduksi oleh TGF- $\beta$  dan sitokin lainnya yang akan mengaktifkan ribosom pada fibroblas untuk menghasilkan 30 jenis rantai  $\alpha$  kolagen yang tersusun atas segmen glisin yang berulang. Residu proline dan glisin akan mengalami hidroksilasi dalam retikulum endoplasma kasar. Rantai ini dilapisi glikosilasi yang disusun menjadi tripel heliks dan dilepaskan ke ruang ekstraseluler seperti prokolagen. Bagian ujung prokolagen akan dibelah secara enzimatik menjadi bentuk fibril yang disebut tropokolagen. Kemudian terbentuk kekuatan tarik kolagen yang melalui hubungan silang antara fibril kolagen dengan residu lisin dan hidroksilin dengan aktivitas enzim lisiloksidase (McGavin and James, 2016).

Remodeling kolagen selama fase maturasi tergantung pada berlangsungnya sintesis kolagen dan adanya degradasi kolagen. Kolagenase dan metalloproteinase di dalam luka membuang kelebihan kolagen sedangkan sintesis kolagen yang baru tetap (Triyono, 2005).

## **2.5 Terapi Luka Eksisi**

### **2.5.1 Povidone Iodine (Betadine®)**

Povidone iodine adalah suatu kompleks kimia *polyvinyl pyrolidone* dan elemen iodine berwarna coklat gelap (Ganiswara, 2003). Povidone iodine adalah senyawa zat antibakteri yang efektif untuk membunuh bakteri dan digunakan secara luas untuk antiseptik kulit. Bahan antiseptik yang terdapat pada povidone iodine dapat menyebabkan iritasi pada luka

dan zat yang terkandung dalam bahan antiseptik tersebut dapat dianggap sebagai benda asing oleh tubuh karena komponen dan susunannya berbeda dengan sel-sel tubuh (Nurdiantini, dkk., 2017). Penggunaan povidone iodine 10% secara in vitro pada sel kultur ditemukan adanya efek yang menghambat pertumbuhan fibroblas sehingga dapat menyebabkan efek toksik permanen pada fibroblas (Danarti, dkk., 2014).

## 2.6 Daun Sukun (*Artocarpus Altilis*)

### 2.6.1 Taksonomi Dan Morfologi Daun Sukun (*Artocarpus altilis*)

Klasifikasi tanaman sukun (Sushmita dan Nayeem, 2013) :

Kingdom : Plantae  
Filum : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Ordo : Rosales  
Famili : Moraceae  
Genus : *Artocarpus*  
Spesies : *Artocarpus altilis*

Daun sukun (*Artocarpus altilis*) memiliki bentuk oval-lonjong dengan ukuran panjang 20-60 cm dan lebar 20-40 cm, tangkai daun 3-7 cm dan berdaun tunggal (Gambar 2.4). Bentuk daun sukun dapat dibagi menjadi tiga yaitu berlekuk dangkal, berlekuk agak dalam, dan berlekuk dalam (Ragone, 1997). Daun sukun memiliki ciri yaitu daunnya sangat tebal, keras, hijau gelap dan kilap di bagian atas, hijau pucat dan kasar di bagian bawah (Siemonsma dan Pileuk, 1992).



**Gambar 2.4.** Daun sukun (*Artocarpus altilis*) (Pradhan, *et al.*, 2012).

### 2.6.2 Kandungan Daun Sukun (*Artocarpus altilis*)

Kandungan daun sukun antara lain *polifenol*, *flavonoid*, *saponin*, *alkaloid* dan *tanin* (Tsai and Maeda, 2005). Kandungan *flavonoid* tertinggi terdapat pada daun sukun tua yaitu sebesar 100,68 mg/g, daun sukun muda 87,03 mg/g, dan daun sukun tua yang sudah gugur 42,89 mg/g (Mardiana, 2013). Flavonoid memiliki kemampuan untuk menangkap radikal bebas dan total antioksidan yang mengandung reduktan dan bereaksi dengan radikal bebas sehingga menjadikan radikal yang lebih stabil dan akan mengakhiri rantai radikal tersebut (Suryanto dan Wehantouw, 2009). *Flavonoid* sebagai antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mengganggu integritas membran sel bakteri (Dwidjoseputro, 1994).

*Tanin* memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas (Winarsi, 2007). Fungsi tanin yang lainnya

yaitu sebagai adstringen yang dapat menciutkan pori-pori kulit, menghentikan eksudat dan perdarahan ringan (Anief, 1997).

Saponin memiliki kemampuan dapat meningkatkan proliferasi monosit yang dapat meningkatkan jumlah makrofag. Makrofag akan menghasilkan faktor-faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ). Faktor tersebut akan mempengaruhi proliferasi fibroblas dan pembuluh darah sehingga dapat menarik lebih banyak fibroblas ke daerah luka dan mensintesis kolagen (Adriana, dkk., 2015).

## 2.7 Ekstraksi

Ekstrak merupakan sediaan kental yang dapat diperoleh dengan cara mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Pembuatan ekstrak bertujuan agar zat berkhasiat yang terdapat dalam simplisia memiliki kadar yang tinggi sehingga memudahkan zat berkhasiat tersebut dapat diatur dosisnya (Septiyani, 2010). Metode ekstraksi yang paling sederhana yaitu maserasi. Maserasi dilakukan dengan cara mengekstrak bahan atau simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan (Dirjen POM, 2000).



## 2.8 Salep

Salep termasuk sediaan setengah padat yang mudah dioleskan dan dapat digunakan sebagai obat luar. Salep biasanya mengandung bahan obat untuk pemakaian pada kulit atau membran mukosa (Anief, 1997). Salep memiliki kelebihan yaitu sebagai pelindung untuk mencegah kontak permukaan kulit dengan rangsangan kulit, stabil dalam penggunaan dan penyimpanan, sebagai efek antiinflamasi dalam inflamasi akut yang dapat menyejukkan dan sebagai efek proteksi terhadap iritasi mekanik, panas dan kimia (Isrofah, dkk., 2015).

## 2.9 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih sebagai berikut (Ballenger, 2000) :

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| Kingdom | : Animalia                 |
| Filum   | : Chordata                 |
| Kelas   | : Mammalia                 |
| Ordo    | : Rodensia                 |
| Subordo | : Sciurugnathi             |
| Famili  | : Muridae                  |
| Genus   | : <i>Rattus</i>            |
| Spesies | : <i>Rattus norvegicus</i> |

Tikus putih merupakan hewan laboratorium yang sering digunakan untuk penelitian. Susunan kulit tikus sebagian besar terdiri dari lapisan epidermis dan dermis namun tidak sempurna kulit manusia (Abdullahi, 2014). Tikus memiliki berat badan yang dapat mencapai berat 150-200 gram pada umur dua bulan dan dapat bertahan hidup sampai umur 2,5 sampai 3 tahun. Kebutuhan pakan tikus per hari adalah 5g/100g BB sedangkan kebutuhan minum tikus per hari 8-11 ml/100g BB (Kusumawati, 2016).

## **BAB 3 MATERI DAN METODE**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) (Al Arief, 2016). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan sampel tikus putih *Rattus norvegicus* dengan populasi karakter yang homogen. Objek yang diamati yaitu kulit hewan coba.

### **3.2 Sampel dan Besar Sampel**

#### **3.2.1 Sampel penelitian**

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih *Rattus norvegicus* jantan galur wistar yang berasal dari UD. Abadi Jaya Peternakan Hewan Uji, Yogyakarta (Lampiran 1). Kriteria tikus yang digunakan yakni berusia 12 minggu dengan berat  $\pm 150$  gram, serta tidak ada abnormalitas anatomi. Tikus dipelihara di dalam kandang box serta diberi makan dan minum secara *ad libitum* (Putri dan Tasminatun, 2012).

#### **3.2.2 Besar sampel penelitian**

Besar sampel ulangan sebagai berikut (Kusriningrum, 2010) :

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

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

$$5n - 5 \geq 15$$

$$n - 1 \geq 3$$

$$n \geq 3 + 1$$

$$n = 4$$

Keterangan : t = perlakuan; n = ulangan; 15 = sisaan

Menurut perhitungan hasil yang ulangan yang didapatkan untuk setiap perlakuan yaitu 4 ekor tikus, sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan untuk lima perlakuan yaitu  $5 \times 4 = 20$  ekor tikus putih.

Perlakuan yang diberikan antaranya adalah :

K- : luka eksisi + vaselin flavum dan adeps lanae

K+ : luka eksisi + *povidone iodine* 10 %

P1 : luka eksisi + salep ekstrak daun sukun 6,25%

P2 : luka eksisi + salep ekstrak daun sukun 12,5%

P3 : luka eksisi + salep ekstrak daun sukun 25%

Perlakuan yang diberikan pada masing-masing kelompok dilakukan selama 14 hari dan terapi dilakukan sehari sekali. Persentase kadar ekstrak daun sukun yang diberikan sebagai pengobatan berdasarkan pada penelitian luka bakar yang telah dilakukan oleh Kurniawan dan layal tahun 2017.

### **3.3 Variabel Penelitian**

#### **3.3.1 Variabel bebas**

Variabel bebas dari penelitian ini yaitu ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dengan konsentrasi 6,25%, 12,5% dan 25%.

#### **3.3.2 Variabel terikat**

Variabel terikat dari penelitian ini yaitu skor kepadatan kolagen yang diamati melalui sediaan mikroskopis histopatologis.

### **3.3.3 Variabel terkontrol**

Variabel terkontrol dari penelitian ini yaitu asal tikus putih, jenis kelamin, pakan, minum, kandang, litter, berat badan, umur, dan ukuran luka.

### **3.4 Definisi Operasional Variabel**

Ekstrak daun sukun adalah daun yang sudah menjadi serbuk halus, dimaserasi dengan pelarut metanol, disaring, dan dievaporasi untuk memperoleh ekstrak kental. Setelah dilakukan ekstraksi dilanjutkan dengan pembuatan salep ekstrak daun sukun.

Kepadatan kolagen adalah serabut berwarna merah dengan pewarnaan Haematoxylin-Eosin (HE), diamati menggunakan mikroskop trinokuler (Nikon eclipse E200) perbesaran 400 kali pada 5 lapangan pandang dan lokasi pengamatan di daerah bekas luka. Selanjutnya kepadatan kolagen diinterpretasikan menggunakan skoring penilaian kepadatan kolagen.

### **3.5 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium hewan coba PSDKU Universitas Airlangga Banyuwangi untuk preparasi hewan coba, perlakuan luka eksisi, dan pemberian salep ekstrak daun sukun. Pembuatan ekstrak daun sukun dilakukan di Laboratorium Pakan dan Nutrisi PSDKU Universitas Airlangga Banyuwangi, sementara pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga kampus C, Mulyorejo, Surabaya. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2018 sampai Februari 2019.

### **3.6 Bahan dan Materi Penelitian**

#### **3.6.1 Bahan penelitian**

a. Hewan percobaan

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini sejumlah 20 ekor tikus putih *Rattus norvegicus* jantan yang diperoleh dari UD. Abadi Jaya Peternakan Hewan Uji, Yogyakarta.

b. Ekstrak daun sukun dan bahan penunjang

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk daun sukun (*Artocarpus altilis*) yang diperoleh dari UPT. Materia Medica Batu Malang yang sebelumnya telah dideterminasi (Lampiran 2). *povidone iodine* 10% (Betadine®), NaCl fisiologis, Xylazine, Ketamin, Sabun Cair, Alkohol 70%, makanan hewan coba berupa pellet merk All feed-4, air minum, kapas steril, pelarut metanol, Adeps Lanae dan Vaselin Flavum.

#### **3.6.2 Alat penelitian**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan digital, oven, beaker glass 500 ml, gelas ukur 500 ml, tabung buchner, kertas saring, vacuum pump GAST, rotary evaporator IKA RV 10 digital/IKA HB 10, mortar, stamper, sudip, spatel, pot salep, penimbang berat badan tikus, kandang box tikus, alas kandang menggunakan serbuk kayu steril, tempat makan dan minum, sarung tangan kain, glove karet, blade no. 11, blade no. 20 scalpel no.3 dan no. 4, spuit 1 ml, jarum suntik tuberculin,

pinset anatomis, penggaris, kasa steril, alat pencukur bulu, *under pads* (sensipads), cotton bud, gunting dan mikroskop trinokuler (Nikon eclipse E200).

### **3.7 Prosedur Penelitian**

#### **3.7.1 Uji kelayakan etik**

Persiapan dilakukan dengan uji kelayakan etik hewan coba yang dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, untuk mendapatkan penelitian yang sesuai prosedur dan *animal welfare* (Lampiran 3).

#### **3.7.2 Persiapan alat dan bahan**

Tikus putih diperoleh dengan spesifikasi jantan, sehat dan tidak cacat. Hewan coba tikus putih diadaptasikan selama tujuh hari untuk membiasakan hewan coba pada kondisi percobaan dan mengontrol kesehatannya. Hewan coba dipelihara di dalam kandang box secara terpisah dengan alas serbuk gergaji yang diganti tiga hari sekali. Pakan dan minuman diberikan secara *ad libitum*. Peralatan seperti kandang, litter, tempat minum, pakan, serta air minum di perlakukan sama setiap kelompok perlakuan.

#### **3.7.3 Pembuatan sediaan ekstrak daun sukun**

Serbuk daun sukun dimasukkan ke dalam bejana maserasi dan ditambahkan dengan pelarut metanol sampai serbuk terendam selama 24 jam. Kemudian hasil maserasi dilakukan sokletasi untuk memisahkan metanol dengan kandungan ekstrak daun sukun. Hasil sokletasi kemudian

diuapkan dengan rotary evaporator hingga mendapatkan ekstrak daun sukun kental. Hasil kental ekstrak daun sukun kemudian dicampurkan dengan basis salep untuk pembuatan sediaan salep ekstrak daun sukun.

#### **3.7.4 Konsentrasi ekstrak daun sukun**

Dosis yang diberikan untuk proses penyembuhan luka yaitu dengan konsentrasi 6,25%, 12,5%, 25%. sesuai penelitian yang telah dilakukan Kurnaiwan dan Layal tahun 2017 pada luka bakar. Konsentrasi tersebut akan dicampurkan dengan adeps lanae dan vaseline flavum untuk pembuatan sediaan salep.

#### **3.7.5 Pembuatan salep**

Pembuatan salep menggunakan mortar dan stamper. *Adeps lanae* dimasukkan terlebih dahulu ke dalam mortar, kemudian aduk secara perlahan menggunakan stamper. *Vaselin flavum* dimasukkan ke dalam mortar, diaduk secara perlahan dengan kecepatan konstan sehingga tercampur homogen. Ekstrak daun sukun kental ditambahkan sesuai konsentrasi yang dibutuhkan dan diaduk hingga homogen (Paju, 2013). Setiap satu kali oles salep membutuhkan 0,2 g (Chen, et al. 2012).

Pembuatan salep dengan menggunakan formula standar dasar salep (Agoes, 2006 dalam Eriadi, dkk., 2015) :

|                 |       |
|-----------------|-------|
| R/ Adeps Lanae  | 85g   |
| Vaseline Flavum | 15g   |
| m.f.salep       | 100 g |
| #               |       |

Sediaan salep yang akan digunakan pada penelitian ini memiliki masing-masing konsentrasi ekstrak daun sukun yaitu 6,25%, 12,5% dan 25% (lampiran 4).

### **3.7.6 Perlakuan hewan coba**

Tikus putih dianastesi dengan xylazin dan ketamin dengan cara intramuskuler (Sardjana dan Diah, 2015). Kemudian punggung tikus putih dicukur yang sebelumnya sudah dibasahi dengan air sabun. Eksisi punggung tikus menggunakan skalpel dengan memotong kulit dengan panjang dan lebar 1 x 1 cm serta kedalaman hingga seluruh kulit (Lampiran 5). Tikus putih yang telah dieksisi kemudian diberikan salep satu kali sehari selama 14 hari (Kurniawan dan Layal, 2017).

Setelah diberikan perlakuan selama 14 hari, tikus putih dieuthanasi dengan cara dekapitasi yang sebelumnya dilakukan anastesi dan setelah tikus tersebut mati lalu diambil jaringan kulitnya untuk pembuatan preparat histopatologi (Ardana, 2015).

### **3.7.7 Pembuatan sediaan histopatologi**

Pembuatan preparat menggunakan kulit hewan coba yang telah diberi perlakuan. Pewarnaan yang digunakan dalam pembuatan preparat menggunakan *Haematoxylin-Eosin* (HE). Pembuatan preparat menggunakan cara parafin (lampiran 6), dibagi menjadi delapan cara yaitu pengambilan bahan, fiksasi untuk mencegah terjadinya perubahan post-mortem, dehidrasi dengan alkohol bertingkat (70%-96%), *clearing*,



pengeblokan, pemotongan, pengecatan, dan penutupan sediaan (Hestianah, dkk., 2016).

### 3.7.8 Cara pengambilan data

Kepadatan kolagen diinterpretasikan secara semikuantitatif dengan beberapa kriteria (lampiran 7). Parameter skoring histopatologi untuk kepadatan kolagen berdasarkan perhitungan lima lapangan pandang, pada obyek pembesaran 400 kali (Nussbaum, dkk, 2009) :

Tabel. 3.1 skor penilaian mikroskopis (Nussbaum, dkk, 2009).

| Skor | Deskripsi   |
|------|---|
| 0    | Tidak terdapat adanya serabut kolagen, dan terdapat banyak sel radang.                              |
| 1    | Terdapat banyak fibroblas dan pembuluh darah kapiler baru dan serabut kolagen dalam jumlah sedikit. |
| 2    | Terdapat sedikit fibroblas dan serabut kolagen dalam jumlah sedang.                                 |
| 3    | Terdapat serabut kolagen dalam jumlah dominan.  |

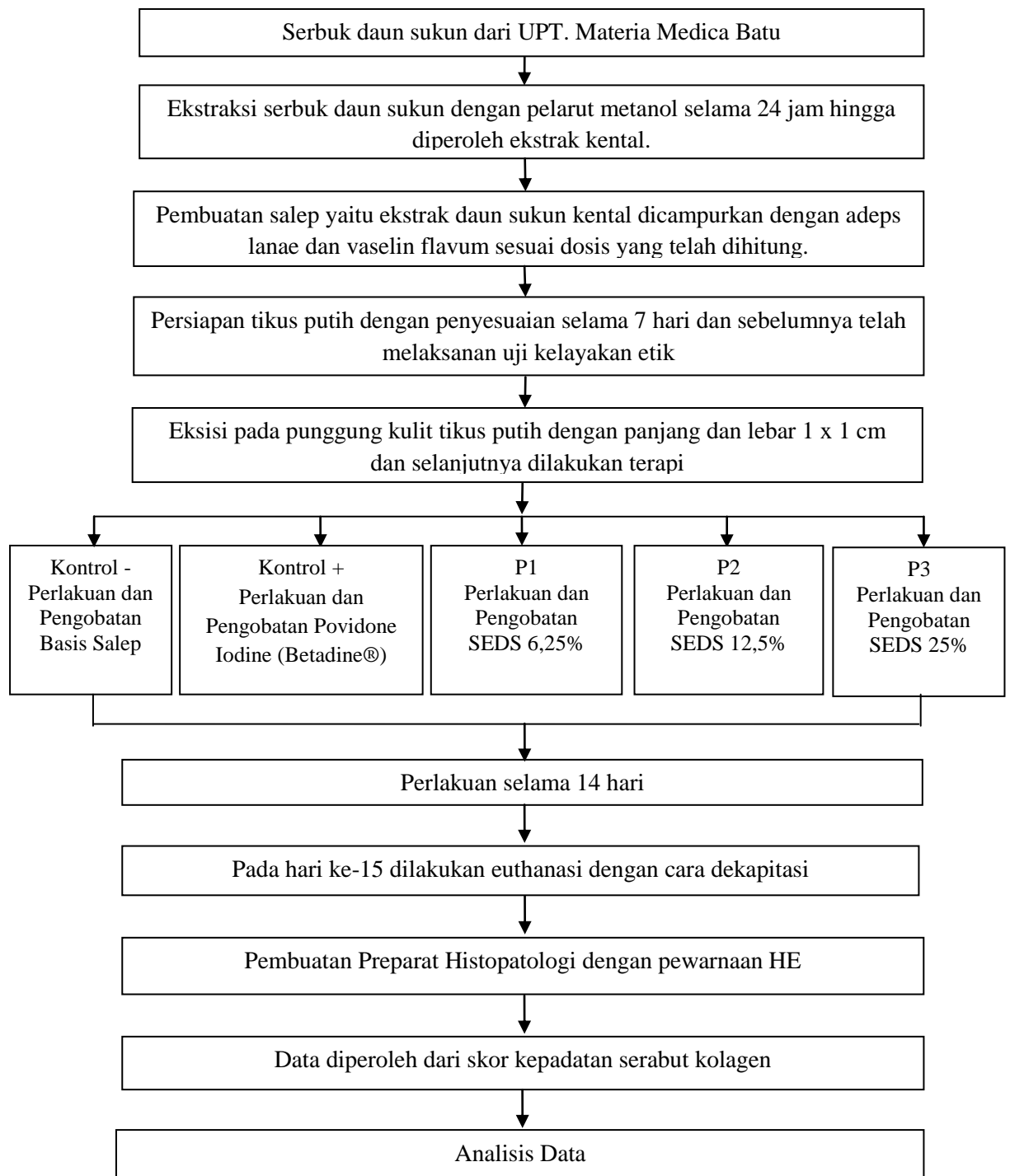
Keterangan : Hasil skor tinggi menunjukkan hasil yang lebih baik pada pemeriksaan mikroskopis.

## 3.8 Analisis Data

Data variabel-variabel yang diamati akan dianalisis dengan menggunakan uji statistik non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis*. apabila data yang didapatkan menunjukkan perbedaan maka akan dilanjutkan uji beda *Mann-Whitney* untuk mendapatkan hasil yang sesuai. Seluruh proses dianalisis menggunakan program SPSS for windows (Al-Arif, 2016).

### 3.9 Kerangka Operasional Penelitian

Skema penelitian yang dilaksanakan adalah sebagai berikut :



Gambar 3.1 Diagram alir penelitian.

**BAB 4 HASIL PENELITIAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada luka eksisi tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang terbagi dalam 5 perlakuan yaitu K- (Kontrol -), K+ (Kontrol +), P1 (SEDS 6,25%), P2 (SEDS 12,5%), dan P3 (SEDS 25%) dapat diketahui bahwa secara makroskopis terjadi perubahan yaitu pengecilan luas permukaan luka sedangkan secara mikroskopis terjadi perubahan kepadatan kolagen yang bervariasi pada setiap perlakuan.

Tabel 4.1. Rata-rata dan simpangan baku skoring kepadatan kolagen kulit tikus putih.

| Perlakuan | Skoring Kepadatan kolagen ( $\bar{X} \pm SD$ ) |
|-----------|--|
| K-        | 0,25 <sup>a</sup> $\pm$ 0,500                  |
| K+        | 0,75 <sup>a</sup> $\pm$ 0,500                  |
| P1        | 2,50 <sup>c</sup> $\pm$ 0,577                  |
| P2        | 1,50 <sup>bc</sup> $\pm$ 0,577                 |
| P3        | 1,25 <sup>b</sup> $\pm$ 0,500                  |

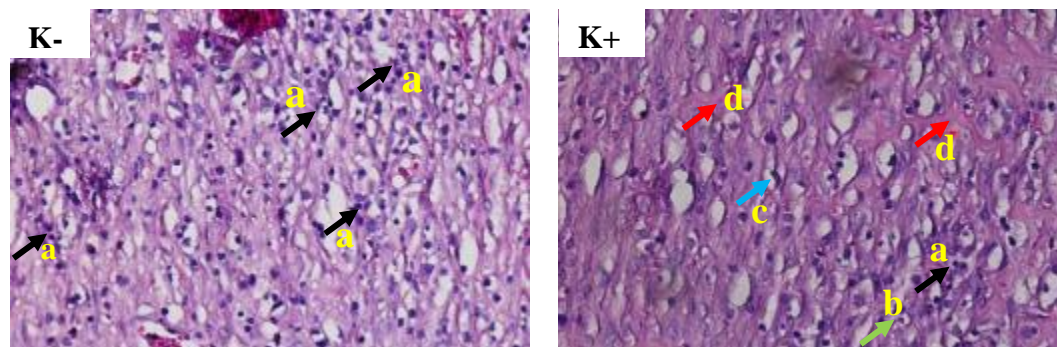
Keterangan : Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ).

Hasil uji statistik *Kruskal-Wallis*, pada skor kepadatan kolagen luka eksisi tikus putih yaitu 0,008 yang menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ ) pada seluruh kelompok perlakuan. Perbedaan diantara kelompok dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney-U* (Lampiran 8). Uji *Mann-Whitney-U* menunjukkan hasil K- dan K+ tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ), akan tetapi berbeda nyata dengan P1, P2, dan P3 ( $p < 0,05$ ). Perlakuan P1 dan P2 tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ), akan tetapi berbeda nyata dengan P3 ( $p < 0,05$ ), sedangkan P2 dan P3 tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ). Rata-rata skor kepadatan kolagen setiap kelompok menunjukkan hasil perbedaan yang nyata pada setiap perlakuan (Tabel 4.1) yaitu

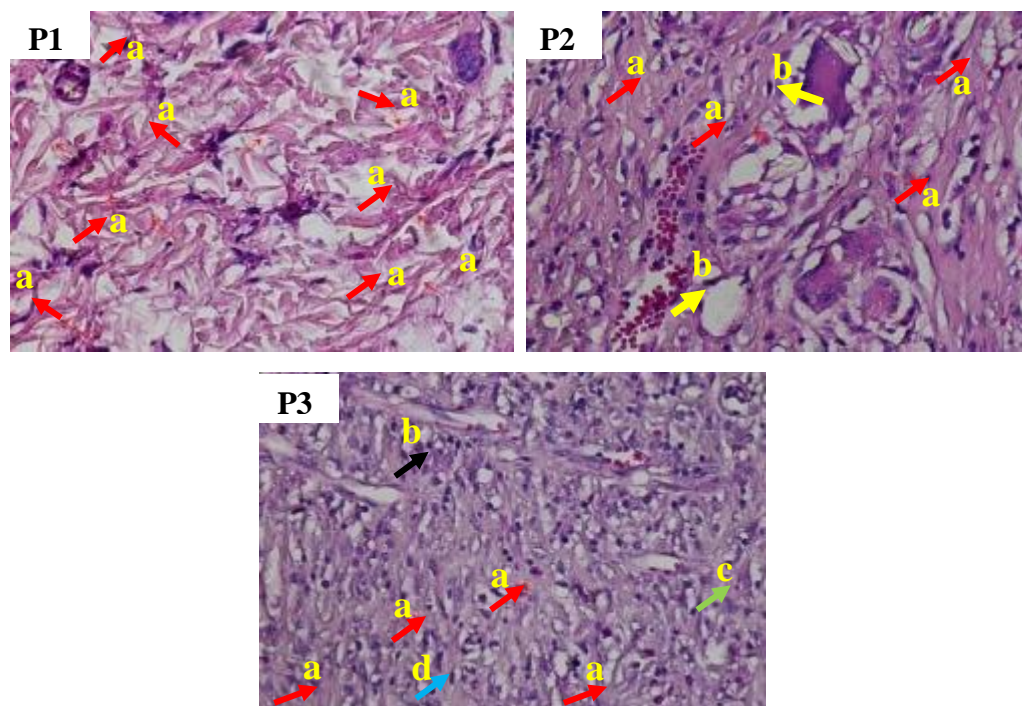
pada perlakuan K- ( $0,25 \pm 0,500$ ), K+ ( $0,75 \pm 0,500$ ), P1 ( $2,50 \pm 0,577$ ), P2 ( $1,50 \pm 0,577$ ), dan P3 ( $1,25 \pm 0,500$ ).

Hasil pengamatan secara makroskopis, gambaran luka eksisi kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) tampak luka terbuka, kemerahan dan bengkak pada hari pertama. Luka eksisi kemudian diberikan perlakuan dengan basis salep (kontrol -), povidone iodine 10% (kontrol +), dan salep ekstrak daun sukun yang memiliki konsentrasi P1 (6,25%), P2 (12,5%), P3 (25%), selama 14 hari. Hari ke-7 perlakuan, terlihat kemerahan dan pembengkakan di sekitar luka sudah hilang dan luas permukaan luka tampak mengecil. Hari ke-15 pada perlakuan P1 terlihat luas permukaan luka sudah menutup, pada perlakuan P2 dan P3 terlihat sebagian besar luas permukaan luka mengalami kesembuhan daripada perlakuan K- dan K+ (Lampiran 9).

Gambaran histopatologi kepadatan kolagen dengan pewarnaan HE diinterpretasikan secara semikuantitatif menggunakan skoring histopatologi yang dihitung berdasarkan 5 lapangan pandang dengan pembesaran obyek 400 kali. Semakin tinggi nilainya maka semakin baik kepadatan kolagen yang dihasilkan (Lampiran 10). Gambaran histopatologi kelompok perlakuan K- (A) dan K+ (B) menunjukkan bahwa kepadatan kolagen pada kelompok K+ memiliki skor yang lebih tinggi daripada kelompok K- (Gambar 4.1). Gambaran histopatologi kelompok perlakuan P1 (A), P2 (B), dan P3 (C) menunjukkan bahwa skor kepadatan kolagen dari yang tertinggi hingga terendah yaitu P1, P2, dan P3 (Gambar 4.2).



**Gambar 4.1.** Gambaran histopatologi perlakuan K- memiliki skor kepadatan kolagen yaitu 0, terdapat banyak sel radang (a), tidak terdapat serabut kolagen. Gambaran histopatologi perlakuan K+ memiliki skor kepadatan kolagen yaitu 1, terdapat sel radang yang jarang daripada K- (a), tampak adanya pembuluh darah kapiler baru (b), adanya fibroblas (c) dan sedikit serabut kolagen (d) (Pewarnaan HE, mikroskop trinokuler, 400x).



**Gambar 4.2.** Gambaran histopatologi perlakuan P1 memiliki skor kepadatan kolagen yaitu 3, tampak adanya serabut kolagen yang dominan (a). Gambaran histopatologi perlakuan P2 memiliki skor kepadatan kolagen yaitu 2, tampak adanya serabut kolagen(a) dalam jumlah sedang dan sedikit fibroblas (b). Gambaran histopatologi perlakuan P3 memiliki skor kepadatan kolagen yaitu 1, terdapat sedikit serabut kolagen (a), terdapat sel radang yang lebih jarang daripada K+ (b), tampak adanya pembuluh darah kapiler baru (c), adanya fibroblas (d). (Pewarnaan HE, mikroskop trinokuler, 400x).

## BAB 5 PEMBAHASAN

Luka eksisi merupakan luka yang disebabkan terpotongnya jaringan oleh instrumen yang tajam (Priyandari, dkk., 2015). Jaringan yang mengalami kerusakan akan mengalami proses penyembuhan luka melalui beberapa fase penyembuhan luka yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Fase hemostasis ditandai dengan adanya pembentukan agregasi trombosit yang terjadi sesaat setelah luka. Proses ini diperlukan untuk memperbaiki kerusakan pada pembuluh darah. Fase inflamasi ditandai dengan adanya infiltrasi sel neutrofil dan makrofag pada jaringan luka. Fase proliferasi ditandai dengan adanya epitelisasi, angiogenesis, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granuloma, dan kontraksi luka. Fase yang terakhir yaitu fase remodeling yang ditandai dengan adanya pembentukan jaringan baru yang telah utuh (Rohl, *et al.*, 2015). Manajemen luka perlu dilakukan untuk menanggulangi kerusakan dengan tujuan untuk mencapai penyembuhan luka dalam waktu sesingkat mungkin, meminimalkan kerusakan jaringan, penyediaan perfusi jaringan yang cukup dan kebutuhan oksigenasi yang tepat untuk jaringan luka sehingga dapat mengurangi faktor resiko yang dapat menghambat proses penyembuhan luka (Palumpun, dkk., 2017).

Komponen kunci pada fase penyembuhan luka adalah adanya kolagen. Kolagen merupakan protein utama penyusun komponen matriks ekstraseluler dimana tersusun atas *triple helix* yang terdiri dari tiga rantai polipeptida. Fragmen-fragmen kolagen akan melepaskan kolagenase leukositik untuk menarik fibroblas

ke daerah luka (Rizka, dkk., 2013). Kolagen pada proses hemostasis akan melekat dengan trombosit yang kemudian akan membengkak dan melepaskan substansi untuk memulai proses hemostasis. Kolagen pada fase inflamasi akan menjadi agen kemotaksis terhadap makrofag yang berfungsi untuk memfagosit dan membersihkan debris jaringan. Makrofag akan menarik fibroblas ke daerah luka dan mulai mensintesis kolagen (Triyono, 2005).

Kepadatan kolagen kelompok K- (basis salep) pada penelitian ini menunjukkan hasil yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok K+ (povidone iodine 10%), P1, P2 dan P3. Pemberian basis salep tanpa ekstrak daun sukun pada penelitian ini digunakan untuk memastikan bahwa bahan ekstrak daun sukun yang memberikan efek penyembuhan luka. Basis salep digunakan sebagai bahan penutup luka untuk menghindari infeksi dan menjaga kelembapan kulit. Basis salep yang digunakan mengandung vaseline flavum yang bersifat sebagai emolient dan moisturizer yang dapat mempertahankan kelembapan kulit (Handayani, dkk., 2016). Adeps lanae dalam basis salep dapat berfungsi sebagai lapisan penutup dan melunakkan kulit (Anief, 1997).

Kepadatan kolagen kelompok K+ (*povidone iodine*) pada penelitian ini lebih tinggi daripada K- akan tetapi tidak berbeda nyata dengan P1, P2 dan P3. Hasil tersebut kemungkinan disebabkan karena *povidone iodine* memiliki sifat sebagai antiseptik, sehingga luka tetap terjaga dari adanya infeksi mikroba. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa secara *in vitro* pada sel kultur dengan menggunakan povidone iodine dapat menyebabkan efek toksik pada fibroblas

yang mengakibatkan pertumbuhan fibroblas terhambat sehingga menghambat stimulasi pembentukan kolagen (Danarti, dkk., 2014).

Kepadatan kolagen kelompok P1 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), P2 dan P3. Hasil tersebut terjadi karena adanya senyawa aktif dari ekstrak daun sukun yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka, selain itu dosis salep ekstrak daun sukun yang tepat juga menyebabkan hasil skor kepadatan kolagen yang tinggi. Hal ini sesuai dengan pernyataan pada penelitian sebelumnya bahwa ekstrak daun sukun memiliki bahan aktif yaitu *flavonoid*, *polifenol*, *saponin* dan *tanin*.

Oksigenasi merupakan salah satu faktor yang berpengaruh dalam sintesis kolagen dari fibroblas. Oksigen merupakan ko-faktor yang penting dalam hidroksilasi prolin dan lisin dalam proses pembentukan prokolagen. Selama fase inflamasi, ketika banyak oksigen yang digunakan maka *Reactive Oxygen Species* (ROS) pun akan banyak diproduksi. ROS merupakan radikal bebas yang diproduksi oleh netrofil dan makrofag. ROS dapat mencegah adanya infeksi bakteri akan tetapi ROS yang meningkat pada kondisi patologis dapat memberikan efek berupa kerusakan jaringan sehingga dapat menghambat proses penyembuhan luka (Kurahashi and Fujii, 2015). Senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun sukun seperti *flavonoid* dapat mendetoksifikasi ROS karena *flavonoid* merupakan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara mendonasikan satu elektron yang menjadi radikal bebas yang relatif stabil (Arief dan Widodo, 2018). *Polifenol* juga mempunyai aktivitas sebagai antioksidan sebagai penangkap dan pengikat radikal bebas (Rohmawati, 2008).



Kolagen disintesa terutama oleh fibroblas dengan menghasilkan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. Meningkatnya jumlah sel fibroblas akan meningkatkan jumlah serat kolagen yang akan mempercepat proses penyembuhan luka. Migrasi fibroblas pada area perlukaan distimulasi oleh *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), yaitu faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh jaringan granulasi yang terbentuk selama proses inflamasi. Saponin yang terkandung dalam ekstrak daun sukun dapat mengaktifkan jalur sinyal TGF- $\beta$ . Semakin banyak TGF- $\beta$  yang teraktivasi maka jumlah fibroblas yang bermigrasi ke area luka akan semakin banyak sehingga kolagen yang dihasilkan juga akan semakin banyak (Kanzaki, dkk., 1998).

Tanin bersifat antibakteri dengan merusak membran sel bakteri dan mengerutkan dinding sel bakteri sehingga akan mengganggu permeabilitas sel bakteri yang menyebabkan pertumbuhan sel bakteri terlambat dan bahkan akan mati (Djamil, 2017).

Kepadatan kolagen kelompok P2 lebih tinggi daripada K-, K+ dan P3, namun lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P1. Hasil ini disebabkan jumlah konsentrasi ekstrak daun sukun yang semakin tinggi memungkinkan adanya perbedaan waktu dalam proses penyembuhan luka. Zat aktif yang terkandung dalam ekstrak daun sukun dapat meningkatkan kepadatan kolagen namun kemampuan masuknya zat aktif ke dalam jaringan kulit dipengaruhi oleh daya sebar. Konsentrasi yang semakin tinggi menyebabkan semakin sulit salep untuk menyebar pada kulit maka akan semakin kecil absorpsi zat aktif. Daya sebar yang semakin rendah menyebabkan koefisien difusi semakin kecil dengan

difusi obat menurun (Andrie dan Dies, 2017). Kelompok perlakuan P1 dan P2 memiliki skor kepadatan kolagen yang lebih tinggi daripada kelompok lain sesuai hasil analisis data yang membuktikan bahwa dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

Kepadatan kolagen kelompok P3 lebih tinggi daripada K- dan K+, namun lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. Hasil ini disebabkan jumlah basis salep yang digunakan pada salep ekstrak daun sukun 25% kemungkinan belum cukup untuk membuat luka tetap lembap karena konsentrasinya lebih pekat. Jumlah basis salep yang sedikit memungkinkan kemampuan dalam menciptakan lingkungan luka yang lembab juga berkurang (Rahma, 2014). Kadar kelembaban yang rendah dapat mengakibatkan tekanan oksigen dalam jaringan luka menurun sehingga dapat menghambat proses pembentukan kolagen (Novriansyah, 2008).

## **BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN**

### **6.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian salep ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dapat meningkatkan kepadatan serabut kolagen dalam proses penyembuhan luka eksisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Salep ekstrak daun sukun 6,25% merupakan konsentrasi efektif dalam meningkatkan kepadatan serabut kolagen tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang mengalami luka eksisi dibandingkan dengan perlakuan lainnya.

### **6.2 Saran**

Saran yang dapat disampaikan pada penelitian ini adalah diharapkan pada penelitian selanjutnya perlu dipertimbangkan untuk dilakukan penelitian perbandingan pada manusia untuk mengamati proses penyembuhan luka secara makroskopis sehingga hasilnya dapat dijadikan rekomendasi untuk pemberian salep ekstrak daun sukun pada luka.

### DAFTAR PUSTAKA

- Abdullahi, A., Amini-Nik, S. and Jeschke, M.G. 2014. Animal Models In Burn Research. US National Library Of Medicine National Institutes Of Health. Cell Mol. Life Sci. 71(17): 3241-3255.
- Agarwal, P.K., Singh, A., Gaurav, K., Goel, S., Khanna, H.D and Goel, R.K. 2009. Evaluation Of Wound Healing Activity Of Extracts Of Plantain Banana (*M. sapientum var. paradisiaca*) In Rats. Institute Of Medical Sciences. Institut Of Medical Sains. Banaras Hindu University .Indian J. Exp. Biol. 47(1): 32-40.
- Al-Arief, M.A. 2016. Rancangan Percobaan. Lentera Jaya Madina. Surabaya. 33-40.
- Andrie, M., dan Dies, S. 2017. Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar. Pontiana. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
- Anief, M. 1997. Formulasi Obat Topikal Dengan Dasar Penyakit Kulit. Universitas Gadjah Mada. Press : Yogyakarta.
- Ardana, I.B.K. 2015. Etika Menggunakan Hewan Percobaan Dalam Penelitian Kesehatan. Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran. Univeritas Udayana. Bali.
- Ardiana, T., Andina, R.P.K., Muhammad, D.F. 2015. Efektifitas Pemberian Gel Binahong (*Anredera cordifolia*) 5% Terhadap Jumlah Sel Fibroblast Pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Cavia cobaya*). Odonto Dental Journal. 2(1): 64-70.
- Arief, H. dan Widodo, M.A. 2018. Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka. Fakultas Kedokteran. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma. 5(2): 22-29.
- Arimbi, Ajik A., Roesno D., Hani, P., Thomas, V.W., dan Djoko, L. 2015. Buku Ajar Patologi Umum Veteriner. Airlangga University Press. Surabaya.
- Ballenger, L. 2000. *Rattus norvegicus* Norway Rat. Education Research Initiative. University Of Michigan.
- Borena, B.M., Martens, A., Broeckx, S.Y., Meyer, E., Chiers, K., Duchateau, A. 2015. Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments. *Cell Physiol Biochem*. 36:1-2.
- Burge, S. dan Reymen, R. 1993. Bedah kulit praktis. Jakarta. Widya medika : 18-66.
- Cameron, A.M., Ruzehaji, N., Cowin, A.J. 2010. Burn Wound Management: A Surgical Perspective South Australia : Women's & Childrens' Health Research Institute. 18(1): 35-40.
- Carey, L.C. 1997. Textbook Of Surgery: The Biological Basis Of Modern Surgical Practice. Journal Of American Medical Association. 278(12): 1038.
- Danarti, R., Suswardana., Arief, B. and Widodo, W. 2014. The Effect Povidone-Iodine On The Wound Healing Process: A Study On Fibroblast Populated

- Collagen Lattice (FPCL) Model. Faculty Of Medicine. University Gadjah Mada. Yogyakarta. J. Med. Sci. 46(3): 103-107.
- Destri, C., I. K. Sudiana, dan J. Nugraha. 2017. Potensi *Jatropha multifida* Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Aphthous Ulcer Mukosa Mulut Tikus. Jurnal Biosains Pascasarjana. 19(1).
- Djamil, M.I. 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus Altilis*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Hasanuddin Makassar.
- Dwidjoseputro, D. 1994. Dasar-Dasar Mikrobiologi. Djambatan : Jakarta.
- Elliott, J., John, T. W., Anita, U., Ying, M., Alessandro, T. 2007. The Effect Of Surface Chemistry On The Formation Of Thin Films Of Native Fibrillar Collagen. Biomaterials. 28(4) : 576-85.
- Eriadi, A., Helmi, A., Zet, R, dan Barmitoni. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan. Fakultas Farmasi. Universitas Andalas. Padang. Jurnal Farmasi Higea. 7(2): 162-173.
- Evan, C., Miller, N., Paganga, G. 2006. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic. Biol. Med. 10(1):933–56.
- Fitri, N. 2015. Penggunaan Krim Ekstrak Batang dan Daun Suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) dalam Proses Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Biopendix. 1(2):193-203.
- Fleck, C.A., and Richard, S. 2010. Modern Collagen Wound Dressing: Function And Purpose. Journal of the American College of Certified Wound Specialists. 2(3): 50-54.
- Ganiswara, S.G. 2003. Farmakologi dan Terapi Edisi 4. Jakarta. Gaya Baru.
- Gartner, L.P., and James, L.H. 2011. Concise Histology. 1<sup>st</sup> Ed. Saunder Elsevier.
- Gauglitz, G.G., Korting, H.C., Pavicic, T., Ruzucka, T., and Jeschke, M.G. 2011. Hypertrophic Scarring and Kelloid: Pathomechanismsand Current & Emerging Treatment Strategies . Mol Med. 17 (1-2): 113-125.
- Guo, S. And Dipietro, L.A. 2010. Factors Affecting Wound Healing. Jornal Of Dental Research. US National Library Of Medicine National Institutes Of Health. J. Dent Res. 89(3): 219-229.
- Gurtner, G. C. 2007. Wound Healing : Normal And Abnormal, Grabb And Smith's Plastic Surgery. Sixth Edition. Philadelphia. 15-22.
- Handayani, F., Reksi S., dan Henriko N.K. 2016. Aktivitas Etanol Biji Pinang (*Areca catecu* L.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Kulit Punggung Mencit Jantan (*Mus musculus*). Jurnal Ilmiah Manuntung. 2(2): 158.
- Hestianah, E.P., Chairul, A., Suryo, K. dan Lita, R.Y. 2016. Buku Ajar Histologi Veteriner Jilid 1. Surabaya. PT Revka Patra Media.
- Isrofah,. Sagiran dan M. Afandi. 2015. Efektifitas Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) steenis) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Bakar Derajat 2 Termal Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Universitas Muhammadiyah. Yogyakarta. Muhammadiyah journal of nursing. 27-36.

- Kalangi, S.J.R. 2013. Histofisiologi kulit. Fakultas Kedokteran. Universitas Sam Ratulangi Manado. Jurnal Biomedik (JBM). 5(3): S12-20.
- Kanzaki, T., Morisaki, N., Shina, R. and Saito, Y. 1998. Role of Transforming Growth Factor- $\beta$  Pathway in the Mechanism of Wound Healing by Saponin from Ginseng Radix Rubra. British Journal of Pharmacology. 125(2): 255-262.
- Karlina, C.Y., Ibrahim, M., Trimulyono, G. 2013. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herbal Krokot (*Portulaca oleracea* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Jurnal UNESA Lentera Bio. 2 (1) : 87–93.
- Katili, A. S. 2009. Struktur dan Fungsi Protein Kolagen. Jurnal Pelangi Ilmu. 2(5): 19-29.
- Kawulusan, F.R., Sonny, J.R.K. dan Martha, M.K. 2015. Gambaran Reaksi Radang Luka Antemortem Yang Diperiksa 1 Jam Postmortem Pada Hewan Coba. Fakultas Kedokteran. Universitas Sam Ratulangi. Manado. Jurnal E-Biomedik. 2(1): 393-397.
- Keller, U., Kúmin, A., Braun, S. and Werner, S. 2006. Reactive Oxygen Species And Their Detoxification In Healing Skin Wounds. Institut of Cell Biology. Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 11(1) : 106-111.
- Kimin, Indiarto, Santoso, Dewi, Santosa, Riyanti, Mulyawan, Susanto dan Tofas. 2001. Farmakologi untuk Sekolah Menengah Farmasi. Jakarta: Departemen Kesehatan.
- Kumar, S., and Abhay, K.P. 2013. Chemistry And Biological Activities Of Flavonoids: An Overview. Department Of Biochemistry. University Of Allahabad. The Scientific World Journal. 1-11.
- Kumar, Vinay, Ramzi S. Cotran, and Stanley L. Robbins. 2007. Buku Ajar Patologi. Ed. 7. Jakarta : EGC. Vol. 1: 65-80.
- Kurahashi, T. and Fujii, J. 2015. Roles of Antioxidative Enzymes in Wound Healing. Journal of Developmental Biology.
- Kurniasari, I. 2006. Metode Cepat Penentuan *Flavanoid* Total Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Berbasis Teknik Spektrofotometri Inframerah Dan Kemometrik [Skripsi]. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institute Pertanian Bogor.
- Kurniawan, Y. dan Kamalia, L. 2017. Pemberian Gel Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Dapat Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Bakar Pada Mencit. Fakultas Kedokteran. Universitas Muhammadiyah Palembang. Jurnal Syifa' Medika. 8(1): 30-36.
- Kusumawati, D. 2016. Bersahabat Dengan Hewan Coba. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. UGM Press. Yogyakarta.
- Latifa, I.O. 2015. Uji Aktivitas Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) Terhadap Tingkat Kesembuhan Luka Insisi Secara Makroskopis Dan Mikroskopis Pada Ular Sanca Batik (*Phyton reticulatus*). Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga. Surabaya. 54-56.
- Lim, H., Kim, H. P. 2007. Inhibition Of Mammalian Collagenase, Matrix Metalloproteinase-1, By Naturally-Occuring Flavonoids. Planta Medicene. 73(12): 1267-74.

- Mardiana, L. 2013. Daun Ajaib Tumpas Penyakit. Penebar Swadaya. Jakarta.
- McGavin & James, M. Donald and James F. Z. 2016. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4<sup>th</sup> Ed. Mosby Elsevier.
- Mercandetti, M. and Adam, J.C. 2005. Wound Healing: Healing and Repair. Emedicine. Com. Accessed January. Vol. 20: 2008-2009.
- Napanggala, A., Susianti dan Apriliana, E. 2012. Pengaruh Pemberian Getah Tanaman Jarak Pagar (*Jatropha curcas L.*) Secara Topikal Terhadap Tingkat Kesembuhan Luka Iris Pada Tikus Putih Jantan Galur *Sprague dawley*. Publikasi Fakultas Kedokteran Lampung. Universitas Lampung.
- Nikita, S., Meera, B. 2014. Stabilization Of Collagen By Its Interaction With Tannin Extracted From Punica Granatum. International Journal Of Engineering Research And Technology. 3(7): 479-81.
- Novriansyah, R. 2008. Perbedaan Kepadatan Kolagen disekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang Dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 Hari [Tesis]. Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Dan PPDS I Ilmu Bedah Universitas Diponegoro. Semarang.
- Nurdiantini, I., Swito, P., Tri, N. 2017. Perbedaan Efek Penggunaan Povidone Iodine 10% Dengan Minyak Zaitun Terhadap Penyembuhan Luka Robek (*Lacerated wound*). Fakultas Ilmu Kesehatan. Universitas Tribhuwana Tungadewi. Malang. Nursing news. 2(1): 511-523.
- Nussbaum, E.L., Kenneth, P., Tony, M., Facundo, L.H., Fang, J., and Lothar, L. 2009. Effects of Low Intensity Laser Irradiation During Healing of Skin Lesions in the Rat. Canadian Institutes of Health Research. Lasers in Surgery and Medicine. 41:372–381.
- Paju, N. 2013. Uji Efektifitas Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) steenis*) Pada Kelinci (*Orytolagus cuniculus*) Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Sam Ratulangi. Jurnal Ilmiah Farmasi. 2(1): 51-53.
- Palumpun, E.F., Wiraguna, A.A.G.P., Wimpie, P. 2017. Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*) Secara Topikal Meningkatkan Ketebalan Epidermis, Jumlah Kolagen Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). Fakultas Kedokteran. Univeritas Udayana. Jurnal e-Biomedik (eBm). 5(1): 1-7.
- Paramita, A. 2016. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia (ten) steenis*) Terhadap Kepadatan Kolagen Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Mengalami Luka Bakar [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga. Surabaya. 13-28.
- Partogi, D. 2008. Teknik Eksisi. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran. Universitas Sumatera Utara. Medan. USU *e-repository* hal.1-3.
- Perdanakusuma 2007. Anatomi Fisiologi Kulit dan Penyembuhan Luka. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Pradhan, C., Monhanty, M. and Rout, A. 2012. Phytochemical screening and comparative bioefficacy assessment of artocarpus altilis leaf extracts for antimicrobial activity. Frontiers in life science. 2(3): 72.


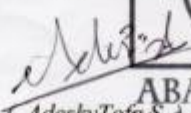

- Pradhan, C., Monhanty, M. and Rout, A. 2012. Phytochemical Screening And Comparative Bioefficacy Assessment Of *Artocarpus Altilis* Leaf Extracts For Antimicrobial Activity. *Frontiers In Life Science*. 2(3): 72.
- Pradipta, I.G. 2010. Pengaruh Pemberian Propolis Secara Topikal Terhadap Migrasi Sel Polimorfonuklear Pada Luka Sayat Tikus. Fakultas Kedokteran. Universitas Jember.
- Priyandari, Y., Siti, A., Titi, M.U. 2015. Getah Pohon Jarak (*Jatropha curcas*) Topikal Mempercepat Lama Penyembuhan Luka Eksisi Mencit. Program Studi Ilmu Keperawatan. Universitas Gresik. *Journals Of Ners Community*. 6(2): 198-206.
- Putri, S., Djamal, A., Rahmatini, R., dan Ilmiawati, C. 2015. Perbandingan Daya Hambat Larutan Antiseptik *Povidone iodine* dengan Ekstrak Daun Sirih terhadap *Candida albicans* secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(3).
- Ragone, D. 1997. *Breadfruit : Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg*. Promoting The Conservation And Used Of Underutilize And Neglected Crops. 10. International Plant Genetic Resources Institute. Rome, Italy.
- Rahma, F.N. 2014. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun Binahong (*Ianredera cordifolia*(Tenore) Steenis) Terhadap Re-Epitelisasi pada Luka Bakar Tikus *Sprague dawley* [Skripsi]. Jakarta. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Rahmawati, R., Hanang, R. 2013. Povidone Iodine 10% Dan Daun Sirih Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Bersih Marmut. Program Studi Ilmu Keperawatan. Universitas Gresik. *Journals Of Ners Community*. 4(1) : 52-57.
- Rizka, A., Vicky, S.B., Dyah, F. 2013. Kepadatan Kolagen Tipe 1 Pada Luka Operasi Tikus Wistar Yang Mengalami Anemia Karena Perdarahan Akut. Fakultas Kedokteran. Universitas Airlangga. *Media Jurnal Of Emergency*. 2(1): 1-12.
- Robinson, T. 1991. Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Rohl, J., Zaharia, A., Rudolph, M., Murray, R.Z. 2015. The Role Of Inflammation In Cutaneous Repair. *Wound Practice And Research*. 23(1): 8-15.
- Rohmawati, N. 2008. Efek Penyembuhan Luka Bakar Dalam Sediaan Gel Ekstrak Etanol 70% Daun Lidah Buaya (*Aloe Vera L.*) Pada Kulit Punggung Kelinci New Zealand. [Skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sardjana, I.K.W. dan Diah, K. 2011. Buku Ajar Bedah Veteriner. Airlangga University Press. 109-112.
- Siemonsma, J.S And Pileuk, K. 1992. *PROSEA: Plant Resource Of South-East Asia 2*, Edible Fruits.
- Singer, A.J., and Dagum, A.B. 2008. Current Management Of Acute Cutaneous Wound. *N Engl J Med*. 359(10): 1037-46.
- Suryanto, E. dan Wehantouw, F. 2009. Aktivitas Penangkapan Radikal Bebas dari Ekstrak Fenolik Daun Sukun (*Artocarpus altilis F.*). *Journal Of Chemistry Progress*. 2(1): 6.



- Sushmita and Naira, N. 2013. *Artocarpus altilis*: Over View of a Plant which is referred to as Bread Fruit. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters*. 3(5): 273.
- Triyono, B. 2005. Perbedaan Tampilan Kolagen Disekitar Luka Insisi Pada Tikus Wistar yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain dan yang Tidak Diberi Levobupivakain [Tesis]. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Tsai, Y.S., and Maeda, N. 2005. PPAR $\gamma$ : A Critical Determinant Of Body Fat Distributin In Human And Mice. *Journal Trends Cardiovascular Medicine*. 15(3): 81-5.
- Van and Rhees, W. 2001. *Schaum's easy outlines. Human Anatomy and Physiology*. USA : The Mac Graw Hill Companies. Hal.28-31
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, 1st edn, kanisius, Yogyakarta. 77.
- Yenti, R., Ria, A. dan Linda, A. 2011. Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Euphatorium odoratum. L*) Untuk Penyembuhan Luka. *Artikel Penelitian Majalah Kesehatan Pharma Medika*. 3(1): L227-230.

## LAMPIRAN

## Lampiran 1. Surat keterangan tikus putih.

|   |   |
|---|---|
| <br><b>ABADI JAYA</b>  | <p><b>UD. ABADI JAYA</b><br/> <b>PETERNAKAN HEWAN UJI</b><br/> <i>Jl. Ring Road Utara, Gandok gg. Narodo No: 3X, Condong Catur, Depok<br/> Sleman, Yogyakarta 55283, Telp. 083840598002, 085228117444</i></p> |
| <hr/> <p><b><u>SURAT KETERANGAN</u></b><br/> No. 89 / AJ / 32 / IV / 2019</p>   |   |
| <p>Yang bertanda tangan dibawah ini atas nama UD. ABADI JAYA menerangkan bahwa</p>  |   |
| <p>Nama : Rizka Wulan Cahya                      Nim : 061511535008</p>   |   |
| Institusi   | : Universitas Airlangga   |
| Prodi   | : S1 Pendidikan Dokter Hewan  |
| Alamat  | : Jl. Wijaya Kusuma No. 113, Banyuwangi   |
| <p>Telah melakukan pembelian (<i>Rattus norvegicus</i>) galur Wistar, jenis kelamin Jantan, dalam keadaan sehat.</p>  |   |
| <p>Guna Penelitian Dengan Judul :</p>   |   |
| <p>Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (<i>Artocarpus altilis</i>) Terhadap Kepadatan Kolagen dalam Proses Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)</p>  |   |
| <p>Pembelian dilakukan pada tanggal 17 Januari 2019</p>   |   |
| <p>Demikian, semoga surat keterangan ini dapat digunakan sebaik-baiknya.</p>  |   |
| <p>Yogyakarta, 17 Januari 2019</p> <br> |   |



**Lampiran 3.** Sertifikat keterangan laik etik.


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

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
“ ETHICAL CLEARANCE ”**

**No : 2.KE.002.01.2019**

**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** : Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*)  
Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Dalam Proses  
Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih  
(*Rattus norvegicus*)

**PENELITI UTAMA** : Rizka Wulan Cahya

**UNIT/LEMBAGA/TEMPAT PENELITIAN** : Program Studi S1 Kedokteran Hewan  
Fakultas Kedokteran Hewan PSDKU  
Universitas Airlangga

**DINYATAKAN** : LAIK ETIK

Surabaya, 9 Januari 2019

Ketua, 

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

Mengetahui,  
Dekan FKH-Unair 

  
Prof. Dr. Puji Sianto, M.Kes.,Drh.  
NIP. 195601051986011001

**Lampiran 4.** Prosedur perhitungan pembuatan salep.

Sediaan salep yang akan digunakan pada penelitian ini memiliki masing-masing konsentrasi ekstrak daun sukun yaitu 6,25%, 12,5% dan 25%.

## 1. Formulasi salep ekstrak daun sukun 6,25%.

a. Ekstrak daun sukun =  $\frac{6,25}{100} \times 0,2 = 0,012$  g/ekor/hari.

Ekstrak dalam 14 hari per perlakuan =  $0,012 \times 4$  ekor  $\times$  14 hari = 0,672 g.

b. Salep =  $0,2 - 0,012 = 0,188$  /ekor/hari.

➤ Adeps lanae =  $\frac{85}{100} \times 0,188 = 0,16$  / ekor/hari.

Adeps lanae dalam 14 hari per perlakuan =  $0,16 \times 4$  ekor  $\times$  14 hari = 8,96

g.

➤ Vaseline flavum =  $\frac{15}{100} \times 0,188 = 0,028$  /ekor/hari.

Vaseline flavum dalam 14 hari per perlakuan =  $0,028 \times 4$  ekor  $\times$  14 hari = 1,568 g.

## 2. Formulasi salep ekstrak daun sukun 12,5%.

a. Ekstrak daun sukun =  $\frac{12,5}{100} \times 0,2 = 0,025$  g/ekor/hari.

Ekstrak dalam 14 hari per perlakuan =  $0,025 \times 4$  ekor  $\times$  14 hari = 1,4 g.

b. Salep =  $0,2 - 0,025 = 0,175$  /ekor/hari.

➤ Adeps lanae =  $\frac{85}{100} \times 0,175 = 0,149$  / ekor/hari.

Adeps lanae dalam 14 hari per perlakuan =  $0,149 \times 4$  ekor  $\times$  14 hari = 8,344 g.

➤ Vaseline flavum =  $\frac{15}{100} \times 0,175 = 0,026$  /ekor/hari.

Vaselin flavum dalam 14 hari per perlakuan =  $0,026 \times 4 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 1,456 \text{ g}$ .

3. Formulasi salep ekstrak daun sukun 25%.

a. Ekstrak daun sukun =  $\frac{25}{100} \times 0,2 = 0,05 \text{ g/ekor/hari}$ .

Ekstrak dalam 14 hari per perlakuan =  $0,05 \times 4 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 2,8 \text{ g}$ .

b. Salep =  $0,2 - 0,05 = 0,15 \text{ /ekor/hari}$ .

➤ Adeps lanae =  $\frac{85}{100} \times 0,15 = 0,127 \text{ / ekor/hari}$ .

Adeps lanae dalam 14 hari per perlakuan =  $0,127 \times 4 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 7,112 \text{ g}$ .

➤ Vaselin flavum =  $\frac{15}{100} \times 0,15 = 0,022 \text{ /ekor/hari}$ .

Vaselin flavum dalam 14 hari per perlakuan =  $0,022 \times 4 \text{ ekor} \times 14 \text{ hari} = 1,232 \text{ g}$ .

**Lampiran 5.** Prosedur eksisi punggung tikus.

1. Dilakukan anestesi pada tikus (pemberian secara intramuskular).  
Xylazin untuk premedikasi dan ketamin untuk anestesi. Dosis Xylazin 10mg/kg BB dan dosis ketamin 20 mg/kg BB
2. Ujung ekor tikus diangkat dengan tangan kanan, diletakkan pada suatu tempat yang permukaannya tidak licin (misal ram kawat pada penutup kandang), sehingga ketika ditarik tikus akan mencengkram.
3. Kepala sampai tengkuk tikus ditutup dengan kain penutup menggunakan tangan kiri, ekor tikus tetap dipegang dengan tangan kanan.
4. Xylazin dan ketamin disuntikkan bergantian pada paha posterior dengan jarum suntik no.24.
5. Dilakukan pencukuran pada punggung tikus yang sebelumnya sudah dibasahi dengan air sabun (untuk mempermudah pencukuran).
6. Pada daerah yang sudah dicukur dibuat batas panjang dan lebar yaitu 1x1 cm dengan menggunakan *ballpoint*.
7. Eksisi punggung tikus menggunakan skalpel dengan memotong kulit 1x1 cm dari ketebalan penuh kulit tikus.

**Lampiran 6.** Prosedur pembuatan preparat histologi kulit.

Proses pembuatan histopatologi kulit dilakukan melalui beberapa tahapan :

**1. Fiksasi dan pencucian**

## a. Tujuan :

- Mencegah terjadinya degenerasi post mortem
- Mematikan bakteri
- Meningkatkan afinitas jaringan terhadap berbagai zat warna
- Membuat jaringan lebih keras sehingga mengawetkan bentuk semula dan mudah di potong
- Meningkatkan indeks refraksi berbagai komponen jaringan

## b. Reagen : Formalin 10%

c. Cara kerja : Setelah hewan coba dianastesi pada bagian luka, akan diambil kulit dan di masukkan dalam tabung organ yang telah berisi formalin selama 24 jam. Selanjutnya dilakukan pencucian dengan air kran.

**2. Dehidrasi dan clearing**

## a. Tujuan :

- Untuk menarik air dari dalam jaringan
- Membersihkan dan menjernihkan jaringan

b. Reagen : Alkohol 70%, 80%, 90%, alkohol absolute I, II, III, xylol I dan II.

c. Cara kerja : Kulit yang telah dicuci dengan air kran selama 30 menit, kemudian dimasukkan ke reagen dengan urutan alkohol 70%, 80%, 90%, alkohol absolute I, II, III, xylol I dan II, masing-masing selama 30 menit.



### 3. Infiltrasi

- a. Tujuan : Untuk menginfiltrasi dengan paraffin. Paraffin akan menembus ruang antar sel dan dalam sel sehingga jaringan lebih tahan terhadap pemotongan.
- b. Reagen : Paraffin I dan II.
- c. Cara kerja : Jaringan dimasukkan ke dalam paraffin I dan II yang mencair kemudian ke dalam oven selama 30 menit, setelah itu dimasukkan ke dalam paraffin I dan II kemudian dimasukkan ke dalam oven selama 30 menit pada suhu 80°C.

### 4. Pembuatan blok paraffin

- a. Tujuan : Untuk memudahkan pemotongan jaringan.
- b. Reagen : Paraffin cair.
- c. Cara kerja : Beberapa cetakan besi yang telah diolesi dengan tujuan untuk mencegah lengketnya paraffin dan cetakan, kemudian kulit yang telah dipotong dimasukkan dengan pinset dan ditunggu hingga paraffin membeku.

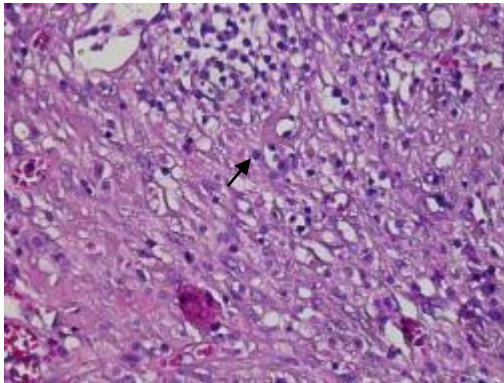
### 5. Pewarnaan

- a. Tujuan : Untuk mempermudah melihat perubahan pada jaringan. Pada tahap ini digunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE).
- b. Cara kerja :  
  
Pewarnaan HE dilakukan dengan metode Harris yaitu jaringan yang telah dimasukkan ke dalam :

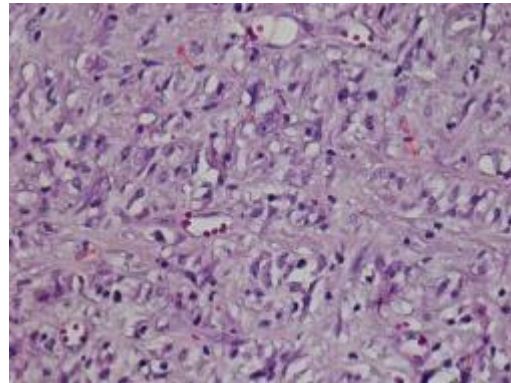
1. Xylol I : 3 menit dalam tempat khusus
2. Xylol II : 1 menit
3. Alkohol absolute I dan II : 1 menit
4. Alkohol 70%, 80%, 96% : 1 menit
5. Air kran : 1 menit
6. Warna : 5-10 menit
7. Air kran : 2-5 menit
8. Acid alkohol : 3-10 celupan
9. Air kran : 4-7 celupan
10. Ammoniak : 6 celupan
11. Aquadest secukupnya
12. Warna eosin : 15 menit
13. Aquades : 1-2 menit
14. Alkohol 70% dan 80% : 1-2 menit
15. Dan selanjutna dibersihkan dari sisa pewarnaan.

## **6. Mounting**

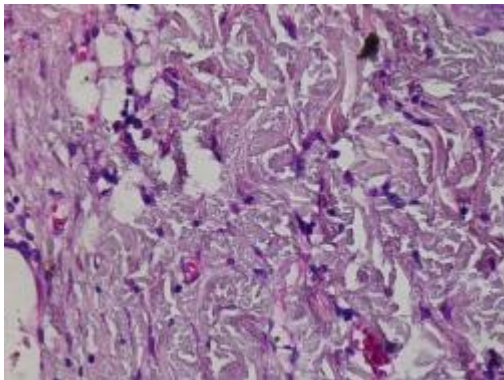
- a. Tujuan : Penutupan objek glass dengan cover glass yang telah ditetsi dengan Canada balsem (Latifa, 2015).

**Lampiran 7.** Parameter skoring kepadatan kolagen (Nussbaum, dkk., 2009).

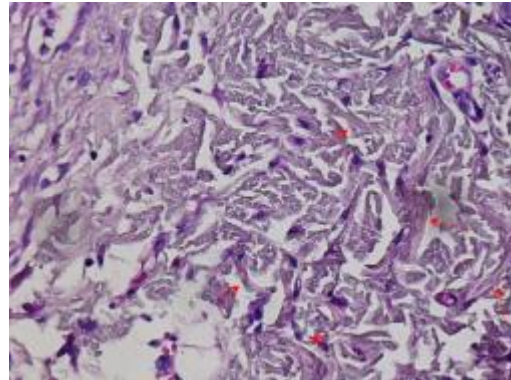
0 = Tidak terdapat adanya serabut kolagen, dan terdapat banyak sel radang.



1 = Terdapat banyak fibroblas dan pembuluh darah kapiler baru dan serabut kolagen dalam jumlah sedikit.



2 = Terdapat sedikit fibroblas dan serabut kolagen dalam jumlah sedang.



3 = Terdapat serabut kolagen dalam jumlah dominan.

**Lampiran 8.** Uji Statistik Nonparametrik *Kruskal-Wallis* Dan Uji Beda *Mann-Whitney-U*.

**Case Summaries<sup>a</sup>**

|           |       |         |                | Hasil |   |
|-----------|-------|---------|----------------|-------|---|
| Perlakuan | K+    | 1       |                | 1     |   |
|           |       | 2       |                | 1     |   |
|           |       | 3       |                | 1     |   |
|           |       | 4       |                | 0     |   |
|           |       | Total   | N              | 4     |   |
|           |       |         | Mean           | ,75   |   |
|           |       |         | Std. Deviation | ,500  |   |
|           |       |         | Minimum        | 0     |   |
|           |       |         | Maximum        | 1     |   |
|           |       |         | Sum            | 3     |   |
|           |       | K-      | 1              |       | 1 |
|           |       |         | 2              |       | 0 |
|           |       |         | 3              |       | 0 |
|           |       |         | 4              |       | 0 |
|           |       |         | Total          | N     | 4 |
|           |       |         | Mean           | ,25   |   |
|           |       |         | Std. Deviation | ,500  |   |
|           |       |         | Minimum        | 0     |   |
|           |       |         | Maximum        | 1     |   |
|           |       |         | Sum            | 1     |   |
|           |       | P1      | 1              |       | 2 |
|           |       |         | 2              |       | 3 |
|           |       |         | 3              |       | 2 |
|           |       |         | 4              |       | 3 |
|           | Total |         | N              | 4     |   |
|           |       |         | Mean           | 2,50  |   |
|           |       |         | Std. Deviation | ,577  |   |
|           |       | Minimum | 2              |       |   |
|           |       | Maximum | 3              |       |   |
|           |       | Sum     | 10             |       |   |
|           | P2    | 1       |                | 2     |   |
|           |       | 2       |                | 1     |   |
|           |       | 3       |                | 2     |   |
|           |       | 4       |                | 1     |   |
|           |       | Total   | N              | 4     |   |
|           |       |         | Mean           | 1,50  |   |
|           |       |         | Std. Deviation | ,577  |   |
|           |       | Minimum | 1              |       |   |
|           |       | Maximum | 2              |       |   |
|           |       | Sum     | 6              |       |   |
|           | P3    | 1       |                | 1     |   |
|           |       | 2       |                | 1     |   |
|           |       | 3       |                | 2     |   |
|           |       | 4       |                | 1     |   |
|           |       | Total   | N              | 4     |   |

|       |   |                |      |
|-------|---|----------------|------|
|       |   | Mean           | 1,25 |
|       |   | Std. Deviation | ,500 |
|       |   | Minimum        | 1    |
|       |   | Maximum        | 2    |
|       |   | Sum            | 5    |
| Total | N |                | 20   |
|       |   | Mean           | 1,25 |
|       |   | Std. Deviation | ,910 |
|       |   | Minimum        | 0    |
|       |   | Maximum        | 3    |
|       |   | Sum            | 25   |

a. Limited to first 100 cases.

### Kruskal-Wallis Test

#### Ranks

|       | Perlakuan | N | Mean Rank |
|-------|-----------|---|-----------|
| Hasil | K+        | 4 | 7,38      |
|       | K-        | 4 | 4,13      |
|       | P1        | 4 | 17,75     |
|       | P2        | 4 | 12,50     |
|       | P3        | 4 | 10,75     |
|       | Total     |   | 20        |

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

|             | Hasil  |
|-------------|--------|
| Chi-Square  | 13,799 |
| Df          | 4      |
| Asymp. Sig. | ,008   |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | K+        | 4 | 5,50      | 22,00        |
|       | K-        | 4 | 3,50      | 14,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4,000             |
| Wilcoxon W                     | 14,000            |
| Z                              | -1,323            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,186              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,343 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | K-        | 4 | 2,88      | 11,50        |
|       | P3        | 4 | 6,13      | 24,50        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 1,500             |
| Wilcoxon W                     | 11,500            |
| Z                              | -2,055            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,040              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,057 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | K-        | 4 | 2,75      | 11,00        |
|       | P2        | 4 | 6,25      | 25,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 1,000             |
| Wilcoxon W                     | 11,000            |
| Z                              | -2,139            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,032              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,057 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | K-        | 4 | 2,50      | 10,00        |
|       | P1        | 4 | 6,50      | 26,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | ,000              |
| Wilcoxon W                     | 10,000            |
| Z                              | -2,397            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,017              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,029 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | K+        | 4 | 3,63      | 14,50        |
|       | P3        | 4 | 5,38      | 21,50        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4,500             |
| Wilcoxon W                     | 14,500            |
| Z                              | -1,323            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,186              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,343 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | K+        | 4 | 3,25      | 13,00        |
|       | P2        | 4 | 5,75      | 23,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 3,000             |
| Wilcoxon W                     | 13,000            |
| Z                              | -1,667            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,096              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,200 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | K+        | 4 | 2,50      | 10,00        |
|       | P1        | 4 | 6,50      | 26,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | ,000              |
| Wilcoxon W                     | 10,000            |
| Z                              | -2,397            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,017              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,029 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | P2        | 4 | 5,00      | 20,00        |
|       | P3        | 4 | 4,00      | 16,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 6,000             |
| Wilcoxon W                     | 16,000            |
| Z                              | -,683             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,495              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,686 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | P1        | 4 | 6,25      | 25,00        |
|       | P3        | 4 | 2,75      | 11,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 1,000             |
| Wilcoxon W                     | 11,000            |
| Z                              | -2,139            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,032              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,057 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

|       | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
| Hasil | P1        | 4 | 6,00      | 24,00        |
|       | P2        | 4 | 3,00      | 12,00        |
|       | Total     | 8 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**
















|                                | Hasil             |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 2,000             |
| Wilcoxon W                     | 12,000            |
| Z                              | -1,871            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,061              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,114 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.



**Lampiran 9.** Gambaran makroskopis luka eksisi kulit tikus putih.

| Perlakuan | Hari ke-1   | Hari ke-7  | Hari ke-14  |
|-----------|---|--|---|
| K-        |    |    |    |
| K+        |    |    |    |
| P1        |   |   |   |
| P2        |  |  |  |
| P3        |  |  |  |

**Lampiran 10.** Skor kepadatan kolagen luka eksisi tikus putih.

| Kode preparat | Jumlah kepadatan serabut kolagen 5 lapangan pandang |   |   |   |   | Rerata |
|---------------|---|---|---|---|---|--------|
|               | 1   | 2 | 3 | 4 | 5 |        |
| <b>K-. A</b>  | 1   | 1 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>K-. B</b>  | 0   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      |
| <b>K-. C</b>  | 1   | 0 | 0 | 1 | 0 | 0      |
| <b>K-. D</b>  | 0   | 0 | 0 | 1 | 1 | 0      |
| <b>K+. A</b>  | 0   | 1 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>K+. B</b>  | 1   | 1 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>K+. C</b>  | 0   | 0 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>K+. D</b>  | 1   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      |
| <b>P1. A</b>  | 1   | 2 | 1 | 2 | 2 | 2      |
| <b>P1. B</b>  | 3   | 3 | 3 | 3 | 3 | 3      |
| <b>P1. C</b>  | 2   | 2 | 1 | 2 | 2 | 2      |
| <b>P1. D</b>  | 2   | 2 | 3 | 3 | 3 | 3      |
| <b>P2. A</b>  | 1   | 2 | 2 | 2 | 2 | 2      |
| <b>P2. B</b>  | 1   | 1 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>P2. C</b>  | 1   | 2 | 1 | 2 | 2 | 2      |
| <b>P2. D</b>  | 0   | 0 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>P3. A</b>  | 1   | 1 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>P3. B</b>  | 1   | 1 | 1 | 1 | 1 | 1      |
| <b>P3. C</b>  | 1   | 1 | 2 | 2 | 2 | 2      |
| <b>P3. D</b>  | 1   | 0 | 1 | 1 | 1 | 1      |

**Lampiran 11.** Dokumentasi penelitian.

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|    | Daun sukun yang telah dikeringkan dan dijadikan serbuk halus.                  |    | Proses maserasi serbuk daun sukun dengan pelarut metanol.           |
|    | Proses sokletasi untuk memisahkan metanol dengan kandungan ekstrak daun sukun. |    | Proses ekstraksi daun sukun dengan menggunakan rotatory evaporator. |
|   | Pembuatan salep ekstrak daun sukun.  |   | Salep ekstrak daun sukun.   |
|  | Kandang individu tikus.  |  | Penimbangan berat badan tikus.                                      |
|  | Alat dan bahan untuk pembuatan luka eksisi.                                    |  | Proses anestesi tikus.  |

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
|    | Pencukuran bulu tikus.  |    | Pembuatan luka eksisi.                   |
|    | Pemberian terapi pada luka eksisi tikus.                                  |    | Pengukuran panjang luka.                 |
|   | Tikus yang telah diterapi dilakukan pembalutan luka.                      |   | Euthanasi tikus dengan cara dekapitasi.  |
|  | Jaringan kulit yang telah diambil untuk pembuatan preparat histopatologi. |  | Mikroskop trinokuler Nikon Eclipse E200. |
|  | Pembalut luka.  |  | Povidone iodine 10% (Betadine®).         |