

**PENGARUH EMULGEL MINYAK BUAH MERAH
(*Pandanus conoideus* Lamk.) TERHADAP JUMLAH
ANGIOGENESIS PADA PENYEMBUHAN LUKA INSISI
MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI

Oleh:

MAULIDA THOYYIBAH

NIM. 18930010



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2022**

**PENGARUH EMULGEL MINYAK BUAH MERAH
(*Pandanus conoideus* Lamk.) TERHADAP JUMLAH ANGIOGENESIS
PADA PENYEMBUHAN LUKA INSISI MENCIT (*Mus musculus*)"**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2022

**PENGARUH EMULGEL MINYAK BUAH MERAH
(*Pandanus conoideus* Lamk.) TERHADAP JUMLAH ANGIOGENESIS
PADA PENYEMBUHAN LUKA INSISI MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI

Oleh:

MAULIDA THOYYIBAH

NIM. 18930010

Telah diperiksa dan disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 04 Juni 2022

Pembimbing I

Pembimbing II



apt Siti Maimunah, S.Farm, M.Farm

NIP. 19870408 201903 2 012



Fidia Rizkiah Inayatilah, S ST.,M.Keb.

NIP. 19851209 200912 2 004

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm

NIP. 19761214 200912 1 002

**PENGARUH EMULGEL MINYAK BUAH MERAH
(*Pandanus conoideus* Lamk.) TERHADAP JUMLAH ANGIOGENESIS
PADA PENYEMBUHAN LUKA INSISI MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI

Oleh:

MAULIDA THOYYIBAH

NIM. 18930010

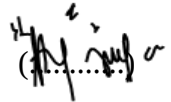
**Telah dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S. Farm)
Tanggal: 16 Juni 2022**

**Ketua Penguji : Fidia Rizkiah Inayatilah, S ST.,M.Keb.
NIP. 19851209 200912 2 004**

**Anggota Penguji : apt. Siti Maimunah, S. Farm, M. Farm.
NIP. 19870408 201903 2 012**

**: Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, S.F., M. Kes.
NIP. 19800203 200912 2 003**

**: Muhammad Amirruddin, Lc., M.Pd.
NIP. 19780317 20180201 1 218**



**Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm
NIP. 19761214 200912 1 002**

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Maulida Thoyyibah

NIM : 18930010

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Skripsi : Pengaruh Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus Conoideus* Lamk.) Terhadap Jumlah Angiogenesis Pada Penyembuhan Luka Insisi Mencit (*Mus Musculus*)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar – benar merupakan hasil ide proyek (Fidia Rizkiah Inayatilah, S ST.,M.Keb) bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran dari orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran sayha sendiri, kecuali dengtan mencangtumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka.

Malang, 16 Juni 2022

Yang membuat pernyataan,



Maulida Thoyyibah

NIM. 18930010

MOTTO

إِنَّمَا يُوفَّى الصَّابِرُونَ أَجْرَهُمْ بِغَيْرِ حِسَابٍ

“Sesungguhnya hanya orang-orang yang bersabarlah Yang dicukupkan pahala mereka tanpa batas.” (Q.s Az-Zumar: 10)

“Raihlah ilmu dan untuk meraih ilmu belajarlah tenang dan sabar.”

-Umar bin Khattab-

LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'aalamiin. Dengan senantiasa memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT beserta Nabi Muhammad SAW sehingga dapat melaksanakan pencarian ilmu dan dapat menyelesaikannya dengan baik. Dengan rasa syukur yang mendalam, kupersembahkan tulisan karya ini kepada:

1. Kedua orang tuaku, M. Fathoni dan Jujuk Sri Maseni yang senantiasa menjadi penguat serta memberi dukungan yang terbaik dalam bentuk doa, ridha, semangat, serta kasih sayang yang tak pernah putus, sehingga dapat menyelesaikan studi dengan baik.
2. Kakak Perempuan Durrotun Nashicah dan Haafidzotul Fittroh beserta adik perempuan Charidotul Lathifa yang selalu memberi dukungan, doa, arahan, motivasi, dan dorongan untuk semangat dalam dunia perkuliahan.
3. Ibu apt. Siti Maimunah, S. Farm, M. Farm dan Ibu Fidiah Rizkiah Inayatillah, S ST, M. Keb., selaku dosen pembimbing yang sangat memberikan arahan dan pengalaman yang berharga. Serta kepada Ibu Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M. Kes, selaku penguji dan Bapak Muhammad Amiruddin, Lc., M.Pd. selaku penguji agama yang telah banyak memberikan masukan.
4. Seluruh jajaran dosen dan akademisi jurusan Farmasi UIN Malang yang memberikan ilmunya yang berharga kepada saya.
5. Teman-teman "Home Sweet Home"ku tersayang, Diana Anggraeni, Fajar Inarotul A., Fita Faniya F., Rofifah Nabila, dan Putri Ayu A., yang selalu menjadi pendengar keluh kesahku memberikan semangat, dan saling menguatkan selama menjalani kehidupan perkuliahan.
6. Teman-teman Farmasi UIN Malang 2018 terutama kelas B yang menjadi tempat diskusi yang selalu memberikan banyak warna selama perkuliahan. Diriku yang telah berjuang meski banyak badai yang menghadang, berusaha melawan rasa malas, dan tetap berdiri semangat hingga sekarang.
7. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per-satu.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT, karena atas rahmat, hidayah serta karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) Terhadap Jumlah Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Insisi Mencit (*Mus musculus*)”** dengan sebaik – baiknya sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan jenjang Strata-1 Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Shalawat serta salam senantiasa Allah limpahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat dan ahlinya yang telah membimbing umat menuju kebahagiaan dunia dan akhirat.

Penulis menyadari adanya banyak keterbatasan yang penulis miliki, sehingga ada banyak pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materiil dalam menyelesaikan skripsi ini. Maka dari itu dengan segenap kerendahan hati patutlah penulis menyampaikan do’a dan mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin. MA, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P. W, M. Kes, Sp Rad(K). selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M. P. I, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. apt. Siti Maimunah, M. Farm. selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penulisan proposal penelitian tersebut.
5. Fidiah Rizkiah Inayatillah, S.ST. M. Keb. selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penulisan proposal penelitian tersebut.
6. Yuwono, S.Sos. Selaku Admin Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

7. Segenap Dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmunya kepada penulis selama in.
8. Segenap Laboran Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmunya kepada penulis selama ini
9. Orang tua serta saudara – saudara penulis atas doa, dukungan, motivasi, serta kasih sayang yang selalu tercurahkan selama ini
10. Teman – teman satu angkatan yang selalu memberikan motivasi, dukungan dan semangat kepada penulis selama ini
11. Seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan proposal penelitian, baik secara langsung maupun tidak langsung.

Demikian skripsi ini penulis susun dengan sebaik – baiknya. Penulis sangat menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan skripsi tersebut. Oleh karena itu, penulis membutuhkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurna penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini menjadi khasanah kepustakaan baru yang akan memberikan manfaat bagi semua pihak. Amin Ya Rabbal ‘alamin.

Malang, 16 Juni 2022

Maulida Thoyyibah
NIM. 18930010

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
MOTTO	v
LEMBAR PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.4.1 Manfaat Teoritis	8
1.4.2 Manfaat Praktis	8
1.5 Batasan Masalah.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Jaringan Kulit	9
2.2 Konsep Luka.....	14
2.2.1 Pengertian Luka	14
2.2.2 Klasifikasi Luka	15
2.2.3 Luka Insisi.....	16
2.3 Penyembuhan Luka	17
2.3.1 Fase Homeostasis	19
2.3.2 Fase Inflamasi	19
2.3.3 Fase Proliferasi.....	21
2.3.4 Fase Pematangan (Remodeling)	23
2.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka.....	25
2.5 Angiogenesis	26
2.6 Tinjauan Tanaman Buah Merah	28
2.6.1 Deskripsi Tanaman Buah Merah.....	28
2.6.2 Klasifikasi Buah Merah.....	30
2.6.3 Morfologi Buah Merah	31
2.6.4 Kandungan Minyak Buah Merah	32
2.7 Ekstraksi Minyak Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk)	38
2.8 Sediaan Emulsi Gel	42
2.9 Hewan Coba Mencit (Mus musculus)	43
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	46
3.1 Kerangka Konseptual	46
3.2 Uraian Kerangka Konsep	47
3.3 Hipotesis	49

BAB IV METODE PENELITIAN	50
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	50
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	50
4.3 Populasi dan Sampel.....	51
4.3.1 Populasi	51
4.3.2 Sampel Penelitian	51
4.3.3 Jumlah Sampel Penelitian.....	52
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	53
4.4.1 Variabel Penelitian	53
4.4.2 Definisi Operasional.....	54
4.5 Alat dan Bahan Penelitian	56
4.5.1 Alat – Alat Penelitian.....	56
4.5.2 Bahan – Bahan Penelitian	56
4.6 Prosedur Penelitian.....	57
4.6.1 Alur Penelitian	57
4.6.2 Desain Formulasi	58
4.6.3 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah	59
4.6.3.1 Pembuatan Basis Gel.....	59
4.6.3.2 Pembuatan Emulsi Minyak Buah Merah.....	60
4.6.3.3 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah	61
4.6.4 Proses Hewan Coba.....	62
4.6.4.1 Persiapan.....	62
4.6.4.1.1 Kelompok Perlakuan.....	62
4.6.4.1.2 Perlakuan Pada Hewan Coba.....	63
4.6.4.2 Pengambilan Jaringan Kulit	64
4.6.4.3 Pengamatan P Angiogenesis.....	64
4.6.5 Analisis Data dan Pengolahan Data	65
4.6.5.1 Uji Normalitas	65
4.6.5.2 Uji Homogenitas.....	65
4.6.5.3 Uji One Way ANOVA	66
4.6.5.4 Uji LSD (<i>Least Singnificant Difference</i>).....	67
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	68
5.1 Minyak Buah Merah (<i>Pandanus conoideus</i> Lamk.).....	69
5.2 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah (<i>Pandanus conoideus</i> Lamk.) ..	70
5.2.1 Pembuatan Basis Gel Kombinasi Karbomer dan HPMC	70
5.2.2 Pembuatan Emulsi Minyak Buah Merah	71
5.2.3 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah.....	73
5.3 Hasil Penelitian.....	74
5.3.1 Hasil Pengamatan Jumlah Angiogenesis	74
5.3.2 Hasil Analisis Data	78
5.3.2.1 Uji Normalitas.....	78
5.3.2.2 Uji Homogenitas	79
5.3.2.3 Uji <i>One Way Anova</i>	80
5.3.2.4 Uji <i>Post Hoc Least Significant Difference (LSD)</i>	81
5.4 Pengaruh Emulgel Minyak Buah Merah (<i>Pandanus conoideus</i> Lamk.) terhadap Angiogenesis pada Luka Insisi Mencit (<i>Mus musculus</i>)	82
5.5 Pemanfaatan Minyak Buah Merah (<i>Pandanus conoideus</i> Lamk) dalam Islam	89

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	92
6.1 Kesimpulan.....	92
6.2 Saran.....	92
DAFTAR PUSTAKA.....	93

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Lapisan Epidermis dan Karakteristik	11
Tabel 2. 2. Kandungan Senyawa Aktif Dalam Sari Buah Merah	37
Tabel 2. 3 Komposisi Zat Gizi Per 100 Gram Buah Merah	38
Tabel 4. 1 Definisi operasional	54
Tabel 4. 2 Rancangan Formula	58
Tabel 5. 1 Hasil perhitungan jumlah angiogenesis	77
Tabel 5. 2 Perhitungan angiogenesis dengan uji Shapiro Wilk.	78
Tabel 5. 3 Hasil uji homogenitas dengan Levene's Test	79
Tabel 5. 4 Hasil uji One Way Anova	80
Tabel 5. 5 Hasil Uji Post Hoc LSD	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Sel penyusun epidermis.....	10
Gambar 2. 2 Lapisan Kulit	14
Gambar 2. 3 Proses Penyembuhan luka dan sel yang berperan.....	18
Gambar 2. 4 Fase Inflamasi	21
Gambar 2. 5 Fase Proliferasi.....	23
Gambar 2. 6 Fase Remodeling.....	24
Gambar 2. 7 Histopatologi Angiogenesis	28
Gambar 2. 8 Tanaman Buah merah dan Minyak Buah merah	31
Gambar 2. 9 Struktur β – karoten.....	33
Gambar 2. 10 Struktur α -tokoferol (Vitamin E)	35
Gambar 2. 11 Mencit (Mus musculus)	43
Gambar 5. 1 Sediaan Basis Gel Kombinasi Karbomer dan HPMC	71
Gambar 5. 2 Sediaan Emulsi Minyak Buah Merah.....	73
Gambar 5. 3 Sediaan Emulgel Minyak Buah Merah	73
Gambar 5. 4 Hasil pengamatan angiogenesis dengan menggunakan pewarnaan HE pada K-, K+, P1, P2, P3 dengan perbesaran 400x ditunjukkan oleh tanda panah kuning.....	76
Gambar 5. 5 Histogram Rata-rata Jumlah Angiogenesis	83
Gambar 5. 6 Mekanisme Emulgel Minyak Buah Merah dalam Merangsang Angiogenesis	87

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat Etik.....	103
Lampiran 2 Sertifikat Analisis Kandungan Minyak Buah Merah	104
Lampiran 3 Etiket Minyak Buah Merah	111
Lampiran 4 Surat Keterangan Pemeriksaan Hewan.....	112
Lampiran 5 Hasil Perhitungan Jumlah Angiogenesis	113
Lampiran 6 Hasil Analisis Statistik.....	114
Lampiran 7 Perhitungan Formulasi Sediaan Emulgel Minyak Buah Merah	117
Lampiran 8. Dokumentasi Pembuatan Basis Karbomer dan HPMC	118
Lampiran 9. Dokumentasi Pembuatan Emulsi Minyak Buah Merah	120
Lampiran 10 Dokumentasi Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah	124
Lampiran 11 Dokumentasi Aklimatisasi Hewan Coba.....	126
Lampiran 12 Dokumentasi Pembuatan Luka Insisi	127
Lampiran 13 Dokumentasi Pengobatan Luka	127
Lampiran 14 Dokumentasi Terminasi dan Pengamatan Preparat Histologi	128
Lampiran 15 Dokumentasi Penutupan Luka Selama 14 Hari	130

DAFTAR SINGKATAN

A/M	: Air dalam Minyak
Akt-1	: Protein kinase
ANGPT-2	: Angiopoietin-2
BHT	: <i>Butylated Hydroxytoluene</i>
BNT	: Beda Nyata Terkecil
dpl	: Diatas Permukaan laut
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPMC	: <i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>
LSD	: <i>Least Significance Different</i>
M/A	: Minyak dalam Air
NSID	: <i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs</i>
OH	: <i>Oxygen Hydrogen</i>
PDGF	: <i>Platelet Derivate Growth Factor</i>
PEM	: <i>Protein energy malnutrition</i>
PF-4	: <i>Platelet Factor</i>
PI3K/Akt	: <i>phosphatidylinositol 3 – kinase</i>
ppm	: <i>parts per-million</i>
ROS	: <i>Reactive OxygenSpecies</i>
TEA	: Triethanolamine
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
α – tokoferol	: <i>Alfa – tokoferol</i>
β – karoten	: <i>Beta – karoten</i>

ABSTRAK

Thoyyibah, Maulida. 2022. Pengaruh Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) Terhadap Jumlah Angiogenesis pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Mencit (*Mus musculus*). Skripsi. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: apt. Siti Maimunah, S. Farm, M. Farm. Pembimbing II: Fidia Rizkiah Inayatilah, S ST. M. Keb.

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru pada jaringan yang cedera oleh sel – sel endotel. Minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) memiliki kandungan senyawa *karotenoid* dan *tokoferol* serta mengandung asam lemak yang berperan dalam proses penyembuhan luka insisi dengan cara merangsang angiogenesis. Penelitian ini memformulasikan minyak buah merah dalam bentuk sediaan emulgel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh emulgel minyak buah merah terhadap angiogenesis pada proses penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini termasuk dalam penelitian *true experimental* dengan rancangan penelitian *post-test only control group design* yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol positif (povidone iodine 10%), kelompok kontrol negatif (basis gel), dan 3 kelompok variasi konsentrasi emulgel minyak buah merah yang digunakan 5%, 10%, dan 15%. Parameter yang diamati yaitu jumlah angiogenesis menggunakan *software image raster*. Analisis data penelitian ini menggunakan *One-Way ANOVA* dilanjutkan dengan *Post-Hoc LSD*. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat pengaruh minyak buah merah terhadap jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit dengan nilai *p-value* 0,000 ($< 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah emulgel minyak buah merah memiliki pengaruh terhadap jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit, dan dosis optimal emulgel minyak buah merah ditunjukkan pada emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) dengan konsentrasi 15%.

Kata Kunci: luka insisi, angiogenesis, emulgel, minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.)

ABSTRACT

Thoyyibah, Maulida. 2022. The Effect of Red Fruit Oil Emulgel (*Pandanus conoideus* Lamk.) on the Amount of Angiogenesis in the Incision Wound Healing Process in Mice (*Mus musculus*). Thesis. Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, Maulana Malik Ibrahim Islamic State University Malang. Supervisor I: apt. Siti Maimunah, S. Farm, M. Farm. Supervisor II: Fidiah Rizkiah Inayatilah, S ST. M. Keb.

Angiogenesis is a process of forming new blood vessels on the wound network by the endothelial cells. The red fruit oil (*Pandanus conoideus* Lamk.) has substances called carotenoid and tocopherol and also containing fat acid which has a role in the process of healing incision wound by stimulating the angiogenesis. This is a research where red fruit oil is formulated on the form of emulgel preparation. The purpose of this research is to determine the effect of red fruit oil emulgel against the angiogenesis process in the incision wound healing in mice (*Mus musculus*). This is a true experimental research with a posttest only control group research design that is divided into 5 behavior groups. They are positive control group (povidone iodine 10%), negative control group (gel-basis), and 3 varieties of red fruit oil concentration's group that is using 5%, 10%, and 15%. The parameter observed are the amount of angiogenesis using image raster software. The data analysis of this research is using One-Way ANOVA then it is continued on Post-Hoc LSD. The result of this research exhibits that there is an effect on the red fruit oil against the amount of angiogenesis on the wound incision healing on mice with a value of p -value 0.000 (<0.05). The conclusion of this research is the red fruit oil emulgel has an effect against the amount of angiogenesis on the wound incision healing on mice, and the optimal dosage of red fruit oil emulgel is exhibited on the red fruit oil emulgel (*Pandanus conoideus* Lamk.) with 15% concentrate.

Keywords: *incision wound, angiogenesis, emulgel, red fruit oil (Pandanus conoideus Lamk.)*.

مستخلص البحث

طبية، موليدا. 2022. تأثير مستحلب زيت الفاكهة الحمراء (*Pandanus conoideus* Lamk.) على إجمالي تولد الأوعية في التئام جرح الشق في الفئران (*Mus musculus*). البحث الجامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة الأولى: الصيدلية سيتي ميمونة الماجستير. المشرفة الثانية: فيديا رزقية عناية الله الماجستير.

تولد الأوعية هو عملية تشكيل العروق الجديدة في الأنسجة المصابة بواسطة الخلايا البطانية. يحتوي زيت الفاكهة الحمراء على مركبات كاروتينويد *carotenoid* وتوكوفيرول *tocopherol* ويحتوي على الأحماض الدهنية التي لها دور في عملية التئام جرح الشق عن طريق حفز تولد الأوعية. في هذا البحث، يصاغ زيت الفاكهة الحمراء على شكل إيمجل. يهدف هذا البحث إلى وصف تأثير مستحلب زيت الفاكهة الحمراء على تولد الأوعية في التئام جرح الشق في الفئران (*Mus musculus*). هذا البحث من نوع البحث التجريبي الحقيقي بتصميم مجموعة ضابطة للاختبار البعدي وهي تتكون من 5 مجموعات معالجة وهي مجموعة ضابطة إيجابية (بوفيدون يود 10٪ povidone iodine) ومجموعة ضابطة سلبية (قاعدة جل) و 3 مجموعات مختلفة في تركيز مستحلب زيت الفاكهة الحمراء المستخدم 5٪ و 10٪ و 15٪. المعلمة الملاحظة هي إجمالي تولد الأوعية باستخدام *software image raster* برنامج صورة نقطية. استخدم تحليل بيانات هذا البحث طريقة *One-Way ANOVA* متبوعة بـ *Post-Hoc LSD*. أظهرت نتائج هذا البحث أن هناك تأثير زيت الفاكهة الحمراء على إجمالي تولد الأوعية في التئام جرح الشق في الفئران بقيمة معنوية قدرها 0.000 (تختلف اختلافا كبيرا). استنتاج هذا البحث هو أن مستحلب زيت الفاكهة الحمراء له تأثير على إجمالي تولد الأوعية في التئام جرح الشق في الفئران، وتركيز الجرعة الأمثل من مستحلب زيت الفاكهة الحمراء يظهر في إيمجل زيت الفاكهة الحمراء بتركيز 15٪.

الكلمات الأساسية: جرح الشق، تولد الأوعية، مستحلب، زيت الفاكهة الحمراء (*Pandanus conoideus* Lamk.)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh yang disebabkan oleh trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, paparan zat kimia, ledakan, sengatan listrik, maupun gigitan hewan (Sjamsuhidajat & Jong, 2011). Berdasarkan penyebabnya luka memiliki beberapa kategori diantaranya luka insisi, luka bakar, luka tusuk, luka lecet dan luka robek (Wombeogo dan Kuubire, 2014). Luka perlu mendapat perhatian karena dapat menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit, respon stres simpatis, kontaminasi bakteri, perdarahan dan pembekuan darah, serta kematian sel (Pebri *et al.*, 2017). Hal tersebut diakibatkan hilangnya kontinuitas jaringan epitel dengan atau tanpa kerusakan jaringan lain seperti otot, tulang dan saraf (Wintoko *et al.*, 2020).

Angka kejadian luka di Indonesia sepanjang tahun semakin meningkat. Pada tahun 2013, tercatat 8,2% dan mengalami peningkatan pada tahun 2018 yang tercatat sebesar 9,2%. Jenis luka insisi (iris) memiliki angka prevalensi terbesar kedua di Indonesia setelah luka lecet yaitu sebesar 20,1% (Riskesdas, 2018), dari data tersebut menunjukkan bahwa angka kejadian luka insisi di Indonesia masih cukup tinggi.

Luka insisi merupakan luka yang dibuat dengan potongan bersih menggunakan benda tajam seperti logam atau kaca tajam (Smeltzer & Bare, 2010). Luka tersebut dapat terjadi secara sengaja maupun tidak disengaja, seperti luka yang terjadi setelah pembedahan atau operasi dan luka aksidental, luka insisi biasanya dinyatakan dengan derajat yang ditentukan oleh kedalaman luka seperti luka insisi derajat II atau luka “*Partial Thickness*” merupakan hilangnya lapisan

epidermis dan dermis bagian atas pada luka insisi (Baroroh, 2011). Luka insisi stadium II juga sering terjadi dilingkungan masyarakat, seperti luka yang terjadi akibat sayatan pisau dapur dan luka stadium II ini biasa disebut dengan luka ringan. Luka ini dapat dikategorikan dalam luka akut, tetapi bisa juga dikatakan luka kronis jika mengalami keterlambatan penyembuhan., agar luka tidak berkembang menjadi luka kronis maka perlu segera dilakukan proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka penting dilakukan karena dapat mengembalikan dan mengoptimalkan fungsi proteksi dan fungsi penting lain dari kulit (Laut et al., 2019)

Proses penyembuhan luka akan melalui beberapa tahapan yaitu fase homeostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling (Theoret, 2017). Pada proses penyembuhan luka, jaringan akan membutuhkan oksigen dan nutrisi agar dapat berproliferasi dengan baik, oleh karena itu dibutuhkan suatu proses yang dapat memfasilitasi tersedianya oksigen dan nutrisi tersebut yaitu angiogenesis. Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru pada jaringan yang cedera oleh sel – sel endotel (Sussman & Bates-Jensen, 2012). Angiogenesis terjadi pada fase proliferasi dan merupakan salah satu proses alami yang sangat diperlukan dalam penyembuhan luka dan menjaga aliran darah agar tetap mengalir ke jaringan setelah terjadi luka (William & Vincent, 2003). Angiogenesis memiliki peran penting dalam penyembuhan luka, karena termasuk salah satu faktor penentu keberhasilan dalam proses penyembuhan luka, dengan adanya pembuluh darah baru oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan sel dan jaringan dalam proses penyembuhan luka akan tercukupi (Fitrian, 2018). Semakin banyak ditemukannya pembuluh darah baru, semakin cepat perbaikan jaringan sehingga proses kesembuhan semakin cepat (Gunawan et al., 2019).

Penyembuhan luka dapat dilakukan dengan memberikan pengobatan pada luka, terutama pada luka insisi (sayat) umumnya menggunakan obat kimia maupun senyawa alami, hal tersebut dilakukan untuk mengoptimalkan reaksi kesembuhan luka sekaligus mempercepat waktu penyembuhan luka. Agen kimia yang sering digunakan dalam perawatan luka adalah povidone iodine 10% dengan bahan aktif povidone dan iodine yang terkandung didalamnya, tetapi penggunaan povidone iodine 10% memiliki efek samping yaitu pada iodine dapat bersifat iritatif dan toksik bila masuk ke pembuluh darah dan penggunaan iodine yang berlebihan dapat menghambat proses granulasi luka (Wahyudi et al., 2013), selain itu povidone iodine 10% dapat menghambat pembentukan fibroblas (Putrianirma et al., 2019), sehingga dibutuhkan pengobatan yang memiliki efek samping rendah, salah satunya yaitu penggunaan obat tradisional. Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang rendah dan ditambah dengan kelebihan lain seperti lebih murah dan mudah didapatkan (Purti et al, 2015).

Menurut World Health Organization (WHO) 2013 sebanyak 80% populasi negara Asia dan Afrika menggunakan cara pengobatan tradisional yaitu obat herbal untuk memenuhi kebutuhan perawatan kesehatan primer. Pengobatan tradisional dapat berasal dari bahan tanaman, bahan aktif organik alami atau bahan anorganik (WHO, 2013). Banyak jenis tumbuhan yang berperan dibidang kesehatan dan bermanfaat dalam upaya memelihara kesehatan tubuh. Sesungguhnya Allah SWT menciptakan segala sesuatu semata – mata untuk makhluk-Nya. Oleh karena itu, sebagai manusia yang beriman dan mempunyai akal harus dapat berpikir untuk

mengelola dan memanfaatkan segala ciptaan-Nya, sebagaimana firman Allah SWT dalam surat An-Nahl (16) ayat 11 yang berbunyi :

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالْخَيْلَ وَالْأَعْنَبَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً
لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ «

Artinya: *"Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan."* (Q.S An – Nahl (16): 11)

Tafsir Imam Ibnu Katsir, terjemahan Al – Atsari pada ayat yang artinya *"Dia yang menumbuhkan bagi kamu tanaman - tanaman"* memiliki makna yaitu Allah mengeluarkan dari bumi, dengan air yang hanya satu macam, keluarlah buah – buahan itu dengan segala perbedaan, macamnya, rasanya, warnanya, baunya, dan bentuknya. Berbagai jenis tanaman yang tumbuh dengan adanya air hujan yang mengalir ke tanah yang gersang menyebabkan tanaman tersebut menjadi tanaman yang memiliki manfaat besar (Katsir, 2004). Al Qur'an menyebutkan bahwa sejumlah tumbuh – tumbuhan yang ada di bumi ini yang kemudian menurut ilmu pengetahuan modern memiliki banyak khasiat sebagai obat atau dapat mencegah ataupun mengobati beberapa penyakit. Bahkan tanaman – tanaman liar juga mempunyai potensi dalam bidang farmakologi atau dapat mencegah adanya penyakit (Mahran dan Mubasyir, 2006).

Tanaman yang dapat dijadikan obat tradisional salah satunya yaitu tanaman buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) sebagai salah satu tanaman obat yang memiliki prospek baik untuk dikembangkan. Salah satu alasan dikembangkannya tanaman tersebut adalah adanya zat aktif yang terkandung didalamnya. Zat aktif

tersebut beragam dan cukup tinggi sehingga mampu mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit.

Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.), merupakan buah kearifan lokal yang berasal dan hanya bisa tumbuh subur di Papua dan dapat dikatakan Papua adalah habitat asli dari Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) (Wiryanta, 2005). Masyarakat Papua secara turun temurun telah mengkonsumsi dan menggunakannya secara tradisional, salah satunya yaitu minyak murni dari buah merah yang digunakan sebagai obat luka terbuka. Minyak tersebut digunakan dengan cara dioleskan secara langsung pada luka, dengan pengaplikasian yang dilakukan secara langsung lebih disukai oleh masyarakat dikarenakan lebih praktis (Rumbrawer *et al*, 2016). Buah merah mengandung antioksidan seperti α -karoten, β -karoten dan α -tokoferol. Selain itu mengandung vitamin C dan asam dan asam lemak tak jenuh seperti asam palmitoleat, oleat, linoleat, linolenat dan lain-lain (Wiryanta, 2005). Kandungan minyak buah merah dapat merangsang angiogenesis, seperti α -tokoferol (vitamin E) yang menunjukkan migrasi sel terbaik dan sekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dalam sel endotel (Hu *et al.*, 2018). Selain itu Vitamin A (β -karoten) berperan dalam merangsang angiogenesis dan meningkatkan jumlah kapiler yang melebar pada lapisan dermis (Zinder *et al.*, 2019). Kedua senyawa tersebut banyak terkandung dalam minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.)

Beberapa penelitian terkait pemberian minyak buah merah pada luka insisi sudah pernah dilakukan tetapi masih sangat terbatas diantaranya adalah penelitian dari Rumbawer *et al* (2016) yang melaporkan bahwasanya salep minyak buah merah dapat berpengaruh dalam proses penyembuhan luka sayatan pada luka

diabetik stadium II dengan konsentrasi minyak buah merah sebesar 15% dan 30%. Penelitian Rumbawer et al (2016) berbeda dengan penelitian ini dimana pada penelitian ini menggunakan sediaan emulsi gel minyak buah merah dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15% yang diaplikasikan pada luka insisi. Penelitian lain dilakukan oleh Anjaswara et al (2018), dimana penelitian tersebut dilakukan analisis pengaruh pemberian emulsi gel minyak buah merah (*Pandanus conoideus lamk.*) terhadap kecepatan penyembuhan luka derajat II A pada punggung tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Pada penelitian tersebut menggunakan konsentrasi minyak buah merah sebesar 3%, 5%, dan 10%. perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian ini adalah pada penelitian tersebut emulsi gel minyak buah merah diaplikasikan pada luka bakar sedangkan pada penelitian ini pengaplikasiannya adalah pada luka insisi.

Sediaan emulgel merupakan salah satu sediaan farmasi yang dikembangkan untuk penggunaan secara topikal, dimana sediaan terdiri dari emulsi dan gel yang dikombinasikan (Nailwal et al., 2019). Tipe emulgel terdiri dari dua tipe yaitu tipe minyak/air dan air/minyak. Menurut Wahyuni et al (2020), dilihat dari dua tipe emulgel tersebut, sediaan emulgel minyak dalam air memiliki tingkat penerimaan pasien atau konsumen yang tinggi karena mempunyai keuntungan baik dari segi emulsi maupun gel.

Penggunaan emulgel secara dermatologis, memiliki keuntungan seperti permeabilitas yang tinggi sehingga mampu melarutkan komponen hidrofobik dan hidrofilik serta dapat bertindak sebagai sistem pelepasan kontrol ganda (Farjami & Madadlou, 2019). Adapun keuntungan yang lainnya yaitu memiliki sifat tiksotropik, mudah dilepas, mudah dioleskan, ramah hayati, dapat disimpan dalam

jangka waktu yang lama, transparan, dan memiliki tampilan organoleptis yang baik (Nailwal et al., 2019; Farjami & Madadlou, 2019).

Minyak Buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) sebagai obat tradisional dalam bentuk sediaan emulsi gel (emulgel) yang memiliki pengaruh pada penyembuhan luka Insisi masih belum banyak diteliti, terutama pada pengaruh proses angiogenesis. Dikarenakan hal tersebut peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) terhadap proses angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*).

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) berpengaruh terhadap jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*)?
2. Berapa dosis optimal emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) yang berpengaruh terhadap jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) terhadap angiogenesis pada luka insisi mencit (*Mus musculus*).
2. Mengetahui dosis optimal emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi maupun ilmu pengetahuan tentang pengaruh dari emulsi gel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) sebagai pengobatan untuk penyembuhan pada luka insisi yang diaplikasikan secara topikal.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai pertimbangan dalam pemilihan pengobatan pada luka insisi dengan efek samping dari minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) yang diformulasikan sebagai sediaan topikal.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) diperoleh dari Papua produksi CV. Made mulya
2. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) galur Balb/c, jenis kelamin jantan, umur 3-4 bulan dan berat badan 20-30 gram.
3. Perlakuan pada hewan coba dilakukan selama 14 hari

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jaringan Kulit

Kulit atau integumen merupakan organ terbesar dalam tubuh dan fungsi utama yaitu sebagai perlindungan dari bakteri dan mikroba, melindungi dari trauma mekanis, bahan kimia berbahaya, panas, dingin, kelembapan, kekeringan dan radiasi ultraviolet yang berlebihan. Ketika kulit mengalami cedera atau luka, tubuh akan menjadi sasaran invasi oleh agen luar. Selain itu, tubuh akan kehilangan cairan dan akan timbul masalah lainnya. Kulit juga berperan penting dalam mengatur suhu tubuh, metabolisme vitamin D dan pertahanan kekebalan (Sussman & Bates-Jensen, 2012).

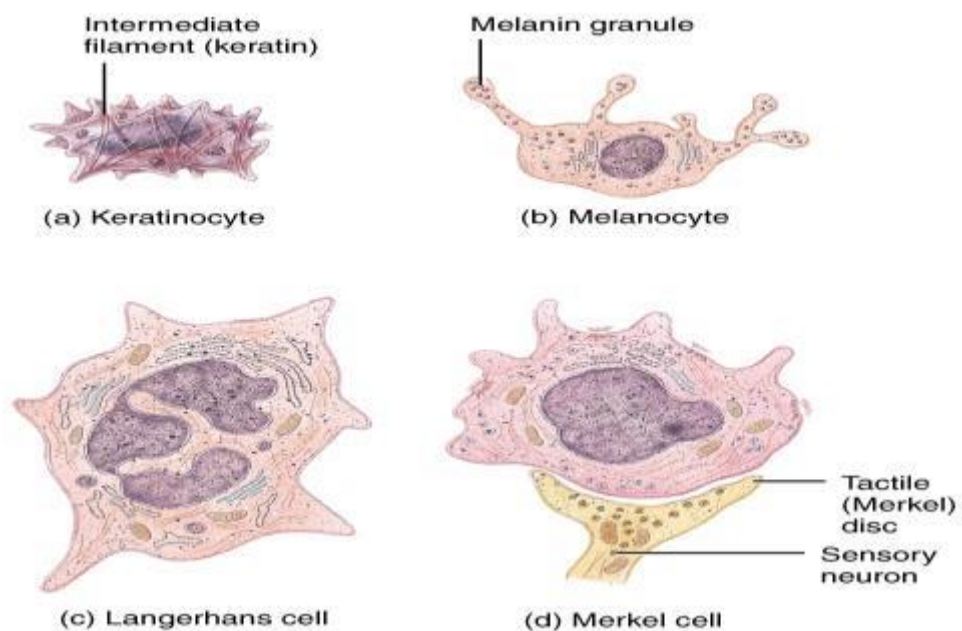
Kulit tersusun dari dua lapisan utama, lapisan kulit terluar dan lapisan kulit terdalam. Adapun lapisan kulit terluar yaitu lapisan epidermis, lapisan ini terdiri dari beberapa epitel. Lapisan epidermis yang pertama adalah stratum korneum atau dikenal sebagai lapisan tanduk yang terdiri dari keratinosit. Kemudian untuk lapisan kulit terdalam yaitu dermis, dimana lapisan ini disusun oleh jaringan ikat yang mengandung neuron dan pembuluh darah (Sussman & Bates-Jensen, 2012).

A. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar dari kulit, pada epidermis hampir seluruhnya terdiri dari keratinosit, dimana keratinosit ini yang menghasilkan keratin dan protein berserat. Keratinosit epidermis tersusun dari lima lapisan, yang pertama dan yang paling superfisial adalah stratum korneum, kemudian yang lapisan yang lebih dalam yaitu stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale (juga disebut stratum germinativum). Selain keratinosit, epidermis

juga mengandung sel fungsional lainnya seperti sel langerhans, sel tersebut merupakan sel imun yang membantu melawan infeksi. Selanjutnya terdapat melanosit dalam lapisan epidermis, yang berfungsi untuk menghasilkan pigmen protein melanin serta memiliki fungsi imun (Sussman & Bates-Jensen, 2012).

Fungsi penting epidermis dalam penyembuhan luka adalah menutup luka dengan cepat dan efisien. Luka epidermal dapat mengalami penyembuhan dengan cara adanya migrasi sel yang disebut dengan epitelisasi. Keratinosit akan bermigrasi pada area luka dan menutupi defek, sel ini bersifat fagosit dan membersihkan debris dan bekuan plasma. Penyembuhan ini terjadi dengan cepat, dan kulit mengalami regenerasi (Sussman & Bates-Jensen, 2012).



Gambar 2. 1 Sel penyusun epidermis (Aminuddin, et.al., 2020)

Epidermis terdiri atas beberapa lapisan sel. Sel-sel ini berbeda dalam beberapa tingkat pembelahan sel secara mitosis. Lapisan permukaan dianggap sebagai akhir keaktifan sel, lapisan tersebut terdiri atas 5 lapis:

Tabel 2. 1 Lapisan Epidermis dan Karakteristik (Aminuddin, et.al., 2020)

No	Lapisan Epidermis	Fungsi dan Karakteristik
1.	Stratum Korneum	Lapisan ini banyak terdiri dari lapisan sel tanduk (keratinasi), gepeng, kering, dan tidak berinti. Sitoplasma pada lapisan ini berisi serat keratin yang berperan dalam menahan air, dimana semakin keluar letak dari sel keratin maka bentuk sel keratin terlihat gepeng seperti sisik kemudian akan terkelupas dari tubuh. Sel keratin yang terdapat dalam stratum ini merupakan sel keratin yang sudah mati (<i>dead keratinosit</i>).
2.	Stratum Lusidum	Stratum lucidum tersusun dari beberapa lapis sel yang berbentuk gepeng dan tampak bening. Hal tersebut dikarenakan membran yang membatasi sel-sel tersebut sulit terlihat sehingga lapisan yang tersusun secara keseluruhan tampak terlihat bening. Stratum lucidum sendiri mengandung cairan bening yang disebut eleidin. Eleidin ini merupakan suatu protein memiliki fungsi sebagai penyaring sinar ultraviolet yang masuk ke kulit.

3.	Stratum Granulosum	Lapisan ini tersusun oleh 2-3 lapis sel poligonal berbentuk agak gepeng yang memiliki inti di tengah dan sitoplasmanya berisi butiran (granula) keratohialin atau gabungan keratin dengan hialin. Stratum granulosum berperan dalam menghalangi masuknya benda asing seperti kuman dan bahan kimia masuk ke dalam tubuh.
4.	Stratum Spinosum	Lapisan ini tersusun oleh lapisan sel berbentuk kubus dan polygonal yang banyak, sel memiliki inti yang terletak di tengah dan sitoplasmanya berisi berkas-berkas serat yang terpaut pada desmosom (jembatan sel). Lapisan berfungsi menahan gesekan dan tekanan dari luar, memiliki struktur yang tebal dan terdapat di daerah tubuh yang banyak bersentuhan dan menahan beban atau tekanan.
5.	Stratum Basale	Stratum basale memiliki susunan kimia yang khas, dengan inti bagian basal yang mengandung kolesterol dan asam-asam amino. Stratum basale juga disebut malpighi yang merupakan lapisan terdalam dari epidermis, berbatasan dengan dermis di bawahnya dan terdiri atas selapis sel berbentuk kubus (batang).

B. Dermis

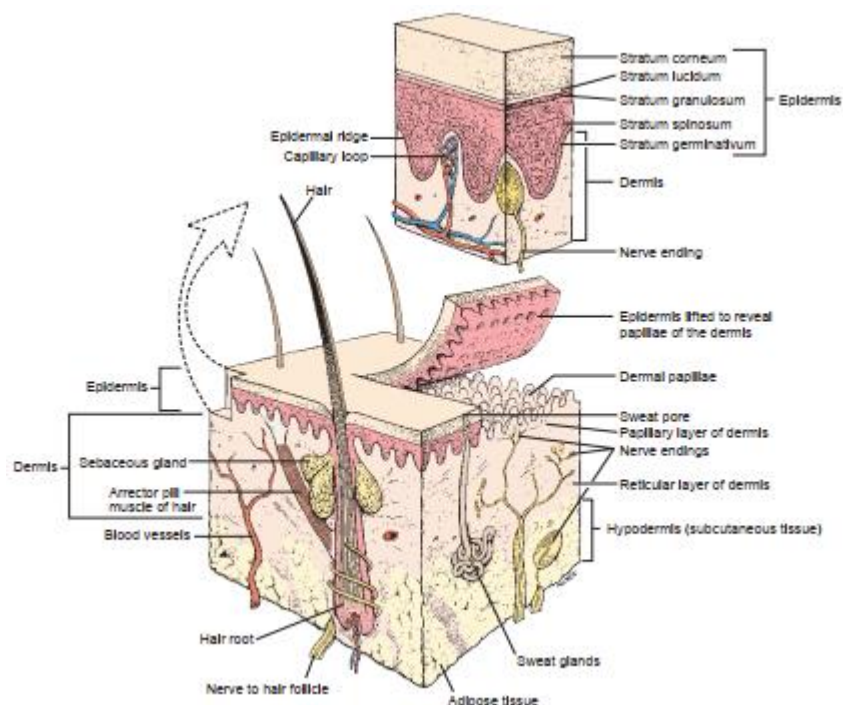
Dermis adalah struktur vaskular yang mendukung dan memelihara epidermis. Dermis memiliki ujung saraf sensorik yang berfungsi mengirimkan sinyal mengenai rasa sakit, tekanan, panas, dan dingin. Lapisan dermis dibagi menjadi dua lapisan, lapisan dermis superfisial dan lapisan dermis dalam. Dermis superfisial yaitu jaringan ikat yang terdiri dari matriks ekstraseluler (ECM) seperti kolagen, elastin, dan zat dasar. Selain itu, fibroblas juga terdapat pada jaringan ikat dimana fibroblas ini berfungsi menghasilkan komponen kolagen dan elastin yang memberikan turgor dan ketangguhan kulit. Fibroblas juga mensekresikan fibronectin dan asam hialuronat (HA) atau hyaluronan. Pembuluh darah, limfatik, sel epitel, otot kecil dan neuron juga terdapat pada dermis superfisial. Pasokan pembuluh darah dermal bertanggung jawab untuk memelihara epidermis, mengatur suhu tubuh dan warna aliran darah (Sussman & Bates-Jensen, 2012).

Dermis dalam terletak diatas lemak subkutan, yang mengandung jaringan pembuluh darah dan serat kolagen yang lebih besar untuk memberikan kekuatan. Dermis yang tervaskularisasi dengan baik akan menahan tekanan untuk jangka waktu yang lebih lama daripada jaringan atau otot subkutan. Lapisan dermis bawah juga terdiri dari jaringan ikat fibroelastik, yang berwarna kuning dan terutama terdiri dari kolagen. Fibroblas juga terdapat di lapisan dermis bawah (Sussman & Bates-Jensen, 2012).

C. Subkutis

Jaringan hipodermis atau subkutan adalah lapisan yang tersusun dari lemak dan jaringan ikat yang kaya akan pembuluh darah dan saraf. Lapisan ini memiliki

peran penting dalam pengaturan suhu kulit dan tubuh (Sayogo et al., 2017). Lapisan subkutis atau hipodermis memiliki beberapa fungsi yaitu isolasi panas, cadangan kalori, control bentuk tubuh dan mechanical shock absorber (David, 2007).



Gambar 2. 2 Lapisan Kulit (Sussman & Bates-Jensen, 2012)

2.2 Konsep Luka

2.2.1 Pengertian Luka

Luka adalah suatu kondisi dimana adanya kerusakan pada struktur normal kulit dengan kedalaman dan tingkat berat ringan dari kondisi luka yang berbeda (Han, 2016). Luka merupakan kerusakan yang dapat menyebabkan perubahan integritas epitel kulit, juga diartikan sebagai terputusnya suatu kesatuan struktur anatomi dari jaringan yang dapat disebabkan oleh trauma maupun kerusakan sebagian jaringan tubuh (Dayanti et al., 2021). Luka dapat ditandai dengan rusaknya berbagai jaringan tubuh. Kerusakan berbagai jaringan tubuh yang

disebabkan oleh terkoyaknya berbagai otot, jaringan ikat, dan kulit akibat sesuatu sering diikuti dengan rusaknya jaringan saraf dan robeknya pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya perdarahan. Luka yang ditandai dengan rusak atau hilangnya jaringan sangat memerlukan extracellular matrix (ECM) yang berperan sebagai pengganti jaringan sehingga mempercepat proses kesembuhannya (Gunawan et al., 2019).

2.2.2 Klasifikasi Luka

Klasifikasi luka menurut Aminuddin, et.al (2020):

1. Berdasarkan Sifatnya

a. Luka Akut

Luka akut adalah luka yang sembuh sesuai dengan periode waktu yang diharapkan.

b. Luka Kronis

Luka kronis adalah luka yang proses penyembuhannya mengalami keterlambatan.

2. Berdasarkan Kedalaman dan Luasnya Luka

a. Stadium I

Luka Superfisial “*Non – Blanching Erythema*” yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis

b. Stadium II

Luka “*Partial Thickness*” yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis. Merupakan luka superfisial dan adanya tanda klinis seperti abrasi, blister atau lubang yang dangkal.

c. Stadium III

Luka “*Full Thickness*” yaitu hilangnya lapisan kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang mendasarinya. Kedalaman lukanya hingga pada lapisan epidermis, dermis dan fascia tetapi tidak mengenai otot.

d. Stadium IV

Luka “*Full Thickness*” yang telah mencapai lapisan otot, tendon dan tulang dengan adanya destruksi/kerusakan yang luas (Baroroh, 2011).

3. Berdasarkan Mekanisme Terjadinya

- a. Luka insisi (*Incised wound*), terjadi karena teriris oleh instrumen yang tajam. Missal yang terjadi akibat pembedahan. Luka insisi termasuk luka bersih (aseptik) biasanya tertutup oleh sutura setelah seluruh pembuluh darah luka diikat (Ligasi)
- b. Luka memar (*Contusion wound*), terjadi akibat benturan oleh suatu tekanan dan ditandai dengan cedera pada jaringan lunak, pendarahan dan bengkak.
- c. Luka lecet (*Abraded wound*), terjadi akibat kulit bergesekan dengan benda lain yang biasanya dengan benda yang tidak tajam.

2.2.3 Luka Insisi

Luka insisi masuk dalam kategori luka akut, dimana luka akut merupakan luka yang sesuai dengan proses penyembuhan normal (Imamah, 2017). Jenis luka ini merupakan luka yang disebabkan karena instrumen yang berujung tajam

(Suharto & Etika, 2019). Luka ini dapat terjadi karena disengaja (luka operasi) atau tidak disengaja (luka eksidental) akibat benda tajam (Putrianirma et al., 2019).

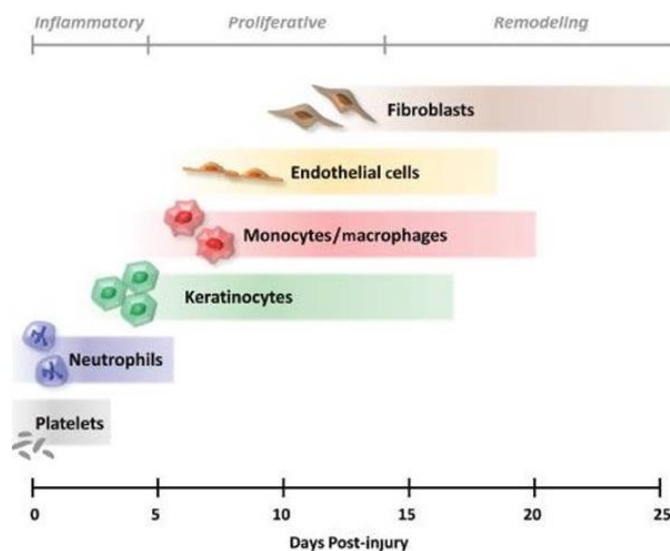
Ciri – ciri luka insisi yaitu luka terbuka, nyeri, panjang luka lebih besar daripada dalamnya luka (Berman, 2009), hal tersebut dikarenakan terjadi akibat tekanan ringan benda tajam sewaktu digeserkan pada permukaan kulit (Nerchan et al., 2015). Menurut Suharto & Etika (2019) luka insisi memiliki karakteristik luka terbuka dengan tepi rata, kedua ujung tajam, tidak terdapat jembatan jaringan, serta daerah disekitar luka relatif bersih. Hilangnya kulit secara keseluruhan dan meluas pada luka insisi dapat menyebabkan banyaknya jaringan yang hilang dan memerlukan penyembuhan luka secara sekunder (Nkecho Ojeh et al, 2015). Luka insisi bisa dikelompokkan menjadi luka kronis jika mengalami keterlambatan penyembuhan atau menunjukkan tanda – tanda infeksi karena terkontaminasi oleh bakteri (Wilantri et al., 2019).

2.3 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka dapat diartikan sebagai kompleks mekanisme yang melibatkan banyak sel, sitokin, faktor pertumbuhan, protease dan ekstraseluler matriks yang bekerjasama untuk mengembalikan integritas jaringan yang luka (Wahdini et al., 2021). Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang melibatkan respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik melibatkan proses dinamis dan kompleks dari koordinasi serial termasuk pendarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraseluler, remodeling parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen

(Primadina et al., 2019). Penyembuhan luka bertujuan untuk mengembalikan dan mengoptimalkan fungsi proteksi serta fungsi penting lainnya dari kulit (Laut et al., 2019).

Kesembuhan luka diindikasikan dengan tertutupnya luka oleh jaringan epitel yang tingginya sama dengan kulit sekitarnya, terkelupasnya jaringan nekrotik, tidak ada eritema, tidak ada nanah dan tidak ada kusta, indikasi tersebut dapat dilihat secara makroskopis (Putrianirma et al., 2019). Indikasi lain yang dapat dilihat secara makroskopis saat luka mulai sembuh yaitu semakin mengecilnya ukuran luka serta adanya keropeng (Laut et al., 2019). Secara mikroskopis indikasi kesembuhan luka dapat dilihat dari pembuluh darah baru yang muncul, dalam proses penyembuhan luka membutuhkan pembuluh darah yang banyak untuk membantu mempercepat dengan meningkatkan sirkulasi oksigen dan perfusi jaringan, semakin banyak pembuluh darah yang muncul maka kesembuhan luka akan cepat dan terlihat (Nugroho et al., 2016).



Gambar 2. 3 Proses Penyembuhan luka dan sel yang berperan (Gutner, 2007)

2.3.1 Fase Homeostasis

Homeostasis adalah fase pertama dari penyembuhan luka yang dimulai segera setelah cedera, dan selesai dalam beberapa jam. Pada fase ini melibatkan platelet, dimana platelet diaktifkan oleh kolagen atau mikrofibril dari lapisan subendotel yang terbuka saat terjadi cedera yang mengakibatkan agregasi trombosit (pembekuan) dan degranulasi (Sussman & Bates-Jensen, 2012). Adanya platelet yang keluar akan menyebabkan vasokonstriksi (Aminuddin, *et.al.*, 2020). Vasokonstriksi perifer berlangsung selama 5 – 10 menit, hal tersebut mengakibatkan jaringan disekitarnya kekurangan oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah, kejadian tersebut dinamakan hipoksia.

Hipoksia menyebabkan peningkatan glikolisis, perubahan pH, dan menimbulkan efek trauma vaskular (Theoret, 2017). Reaksi homostasis dapat disebabkan karena adanya darah yang keluar dari kulit yang terluka, sehingga akan mengakibatkan adanya kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, hal ini akan memicu pengeluaran platelet atau dikenal dengan trombosit yang mengekspresi glikoprotein pada membran sel, sehingga trombosit tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (*clotting*). Massa ini akan mengisi cekungan luka membentuk matriks provisional sebagai scaffold untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi (Primadina et al., 2019).

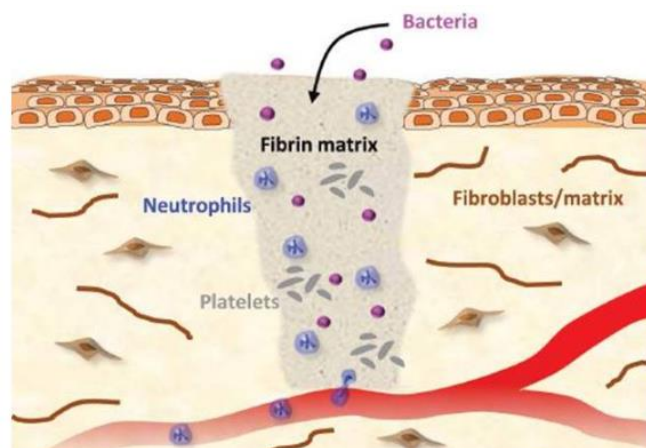
2.3.2 Fase Inflamasi

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari ke-5 pasca trauma. Fase ini merupakan reaksi normal dari sistem kekebalan tubuh terhadap cedera jaringan. Tanda dan gejala peradangan dapat yang dapat diamati

menjadi kriteria fase peradangan. Pada fase inflamasi terjadi beberapa perubahan pada kulit, dimana hal tersebut menjadi ciri ciri dari terjadinya fase inflamasi yaitu warna pada kulit sekitar berwarna kemerahan, biru, atau ungu, kemudian suhu panas disekitar luka, adanya trugor (bengkak), sensasi nyeri dan fungsi organ yang kurang (Sussman & Bates-Jensen, 2012)

Fase inflamasi melibatkan sel leukosit, makrofag dan neutrofil yang memiliki peran penting dalam proses desinfektan sekaligus mengaktifkan growth faktor serta sitokin lain yang berperan penting dalam fase proliferasi (Fitrian, 2018). Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Primadina et al., 2019). Setelah hemostasis tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan bakteri. Dengan adanya neutrofil maka dimulai respon eradangan yang ditandai dengan *cardinal symptoms*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan *functio laesa* (Primadina et al., 2019).

Selanjutnya pada fase inflamasi pembuluh darah di dekat luka akan mengalami vasodilatasi dan kemudian akan lebih banyak neutrofil yang ditarik ke daerah yang terluka oleh interleukin-1, tumor *necrosis factor* (TNF) - α , *platelet factor* (PF)-4, Transforming *Growth Factor* (TGF)- β , dan produk-produk bakteri. Leukosit akan memulai membersihkan bakteri yang menyerang debris seluler. Monosit akan ditarik ke area yang terluka dan menjadi makrofag antara 48 hingga 72-96 jam setelah cedera. Makrofag, debris fagosit dan bakteri, sangat penting untuk memproduksi *growth factor* yang diperlukan untuk membentuk matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan produksi pembuluh darah baru. (Mescher, 2017).



Gambar 2. 4 Fase Inflamasi (Gutner, 2007)

2.3.3 Fase Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblas dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler. Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan scaffold adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel (Primadina et al., 2019). Tujuan dari fase proliferasi ini adalah untuk mengisi defek luka dengan jaringan baru dan mengembalikan integritas kulit. Proses yang terlibat dalam fase proliferasi adalah angiogenesis (pertumbuhan pembuluh darah baru), sintesis kolagen (pembentukan ECM), dan kontraksi luka (Sussman & Bates-Jensen, 2012).

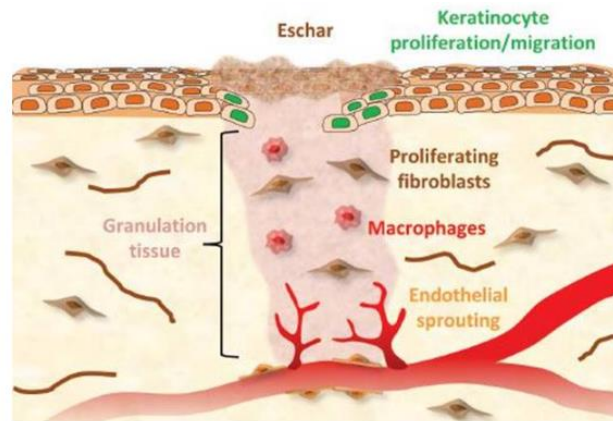
Ketika proses penyembuhan luka berlangsung dari fase inflamasi ke fase proliferasi, fibroblas, keratinosit dan sel endotel mensintesis faktor pertumbuhan, seperti GF (*Growth Factor*) yang berfungsi untuk mempromosikan migrasi sel,

proliferasi, angiogenesis dan sintesis komponen ECM. Selama fase ini terdapat angiogenesis, dimana terjadi pertumbuhan pembuluh darah baru dilakukan oleh sel – sel endotel. Angiogenesis terjadi sebagai tunas kapiler baru timbul dari pembuluh darah utuh yang berdekatan dengan luka, meluas ke dasar luka (Sussman & Bates-Jensen, 2012). Pada angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil di sekitarnya. Pembuluh darah kapiler terdiri atas sel-sel endotel dan perisit. Kedua jenis sel ini memuat seluruh informasi genetik untuk membentuk pembuluh darah dan cabang-cabangnya serta seluruh jaring-jaring kapiler. Fibroblas memiliki peran yang sangat penting dalam fase ini (Primadina et al., 2019).

Fibroblas memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Matriks ekstraselular inilah yang menjadi komponen yang paling nampak pada skar di kulit. Makrofag memproduksi *growth factor* seperti PDGF, FGF dan TGF- β yang menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraselular (Primadina et al., 2019).

Re-epitelisasi secara simultan, sel-sel basal pada epitelium bergerak dari daerah tepi luka menuju daerah luka dan menutupi daerah luka. Pada tepi luka, lapisan *single layer* sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi

dan berdiferensiasi menjadi sel epitel ini akan bermigrasi di atas matriks provisional menuju ke tengah luka, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (Primadina et al., 2019).



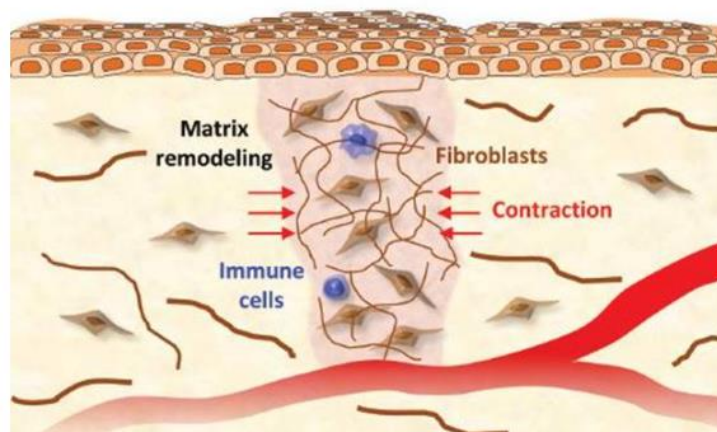
Gambar 2. 5 Fase Proliferasi (Gutner, 2007)

2.3.4 Fase Pematuran (Remodeling)

Fase terakhir dari penyembuhan luka adalah fase remodeling, yang dimulai ketika jaringan granulasi terbentuk pada luka selama fase proliferasi dan berlanjut selama 1 hingga 2 tahun pasca cedera sampai jaringan tersebut mengalami pematangan dan selama fase remodeling, jaringan parut dibentuk kembali. Fase remodeling membutuhkan perawatan keseimbangan antara sintesis kolagen dan lisis. Proses remodeling diatur oleh faktor pertumbuhan terutama TGF- β , PDGF dan FGF yang dirangsang selama cedera jaringan dan perbaikan oleh MMP spesifik yang disebut kolagenase (Sussman & Bates-Jensen, 2012). Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan remodeling kolagen. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- β menjadi *myofibroblas*, yakni fibroblas yang mengandung komponen mikrofiliamen

aktin intraseluler. Myofibroblas akan mengekspresikan α -SMA (α -Smooth Muscle Action) yang akan membuat luka berkontraksi. Matriks intraseluler akan mengalami maturasi dan asam hyaluronat dan fibronectin akan di degradasi (Primadina et al., 2019).

Keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler terjadi pada fase remodeling. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya. Saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan, maka mulailah fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka. Sintesis dan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler terjadi secara simultan dan biasanya terjadi keseimbangan antara kedua proses hingga 3 minggu setelah terjadinya luka sebelum akhirnya terjadi kestabilan (Primadina et al., 2019).



Gambar 2. 6 Fase Remodeling (Gutner, 2007)

2.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka dapat tergantung oleh penyebab dari dalam tubuh sendiri (endogen) atau oleh penyebab dari luar (eksogen). Penyebab endogen terpenting adalah gangguan koagulasi yang disebut koagulopati dan gangguan sistem imun. Proses penyembuhan luka tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal saja pada luka, namun dipengaruhi pula oleh faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor – faktor yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka (Sussman & Bates-Jensen, 2012):

a. Perfusi dan Oksigenasi

Semua fase penyembuhan luka membutuhkan perfusi yang cukup untuk membawa nutrisi dan oksigen ke jaringan, sehingga kurangnya perfusi merupakan penghambat yang signifikan untuk penyembuhan luka.

b. Imunosupresi

Pasien yang menjalani terapi imunosupresif dengan mengalami gizi buruk maka dapat memperlambat proses penyembuhan. Imunosupresi menghambat atau mencegah respon inflamasi dan mempengaruhi semua fase penyembuhan luka.

c. Usia

Respon inflamasi, migrasi sel, proliferasi, dan pematangan melambat seiring dengan penuaan. Fungsi sel – sel epidermis dan fibroblas berkurang seiring bertambahnya usia dan pengantiannya diperlambat. Adanya penurunan vaskularisasi dermis, akan menyebabkan memperlambat kontraksi luka.

d. Penyakit Kronik

Semua jenis penyakit kronis mempengaruhi sistem kardiopulmonal dan jalur transportasi oksigen yang mengantarkan oksigen dari paru – paru ke jaringan dan menghilangkan karbon dioksida. Seperti penyakit Diabetes melitus yang beresiko buruk dalam penyembuhan luka, dan penyakit HIV yang tidak memiliki kemampuan untuk menghasilkan fase inflamasi yang dimulai dari perbaikan kaskade

e. Nutrisi

Malnutrisi energi protein (KEP) dan kalori yang tidak mencukupi merupakan komorbiditas yang berhubungan dengan gangguan penyembuhan luka. Malnutrisi juga dianggap sebagai faktor risiko untuk penyembuhan luka

f. Obat – obatan

Obat agen antikoagulan (warfarin atau heparin) dan antiinflamasi non steroid (NSAID) biasa digunakan untuk pasien kronik yang memerlukan obat untuk mengganggu aktivasi trombosit. Obat tersebut memiliki efek negatif pada kaskade koagulasi dan dapat menimbulkan respon koagulasi pada awal fase inflamasi, yang mengatur tahap untuk penyembuhan luka menjadi tertunda, serta memiliki efek negatif pada perkembangan ke fase proliferasi ketika angiogenesis terjadi.

2.5 Angiogenesis

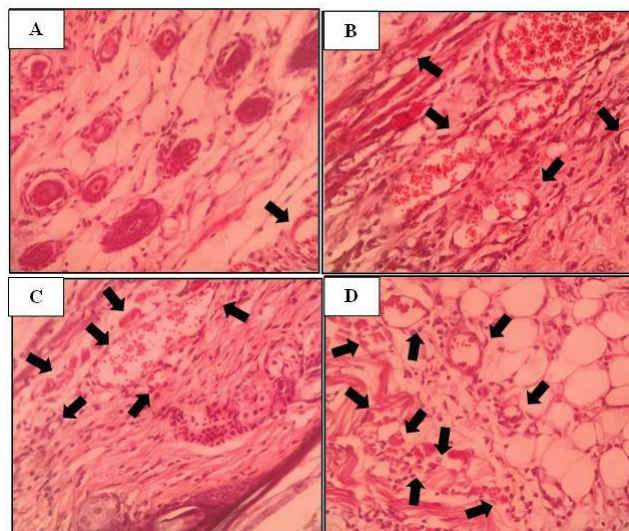
Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Pada saat angiogenesis terjadi

pertumbuhan pembuluh kapiler yang saling terhubung membentuk vaskular yang bersifat tetap pada jaringan yang mengalami perlukaan sehingga peran penting pada proses penghilangan debris, penyediaan nutrien dan oksigen untuk proses metabolisme selama berlangsungnya proses perbaikan jaringan pada daerah luka dapat terjadi (Fitrian, 2018). Proses angiogenesis mempunyai peran krusial dalam penyembuhan luka, dimana angiogenesis berperan membentuk pembuluh darah yang telah ada sebelumnya dengan cara mengelilingi bekuan darah dan membentuk ke dalam mikrovaskuler di sepanjang jaringan granulasi (Dayanti et al., 2021).

Proses angiogenesis terjadi pada fase proliferasi yaitu berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma (Fitrian, 2018). Proses angiogenesis dipengaruhi oleh jalur persinyalan bFGF, VEGF, dan TGF- β . VEGF disini adalah persinyalan yang paling bertanggung jawab untuk pematangan pembuluh darah (Viaña-Mendieta et al., 2021). VEGF merupakan mediator penting dalam pembentukan pembuluh darah. VEGF kemudian meningkatkan aktivitas enzim protease dan migrasi sel endotel. Enzim protease berperan dalam degradasi matrik ekstraseluler untuk percabangan pembuluh darah, setelah itu sel endotel bermigrasi ke matriks yang telah terdegradasi. Proses tersebut kemudian diikuti dengan proliferasi sel endotel yang distimulasi oleh faktor angiogenik. Sel-sel endotel kemudian membentuk lumen. Struktur pembuluh darah yang terhubung satu sama lain akan membentuk rangkaian pembuluh darah (Nugroho et al., 2016).

Proses angiogenesis tersusun dari beberapa tahapan yang dimulai dari proses inisiasi, yaitu dilepaskannya enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi; pembentukan pembuluh darah vaskular, antara lain terjadinya degradasi matriks

ekstraseluler (Extracellular Matrix, ECM), migrasi dan proliferasi sel endotel, serta pembuatan ECM baru; yang kemudian dilanjutkan dengan maturasi/ stabilisasi pembuluh darah yang terkontrol dan dimodulasi untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Frisca *et al.*, 2009).



Gambar 2. 7 Histopatologi Angiogenesis (Tanuwijaya et al,2019)

Ciri – ciri munculnya angiogenesis adanya kapiler dengan ukuran lumen yang bervariasi, dimana kapiler tersebut memiliki dinding yang terbuat dari dua lapisan sel konsentris (Busuioc *et al.*, 2011). Kapiler adalah lapisan endotel tunggal dengan inti yang menonjol ke dalam lumen kapiler, kapiler memiliki ukuran 3 – 40 mikrometer, dan tidak ada lapisan otot atau lamina elastis disekitarnya (Sule, 2021).

2.6 Tinjauan Tanaman Buah Merah

2.6.1 Deskripsi Tanaman Buah Merah

Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.), merupakan buah kearifan lokal yang berasal dan hanya bisa tumbuh subur di Papua. Buah Merah merupakan salah satu makanan tradisional oleh masyarakat Wamena, Papua, buah ini

disebut *kuansu*. Nama ilmiahnya *Pandanus Conoideus* karena tanaman Buah Merah termasuk tanaman keluarga pandan-pandanan dengan pohon menyerupai pandan, namun tinggi tanaman dapat mencapai 16 meter dengan tinggi batang bebas cabang sendiri setinggi 5-8 m yang diperkokoh akar-akar tunjang pada batang sebelah bawah, buah merah termasuk tanaman endemik, secara umum habitat asal tanaman ini adalah hutan sekunder dengan kondisi tanah lembab, tanaman ini ditemukan tumbuh liar di wilayah Papua dan Papua New Guinea di wilayah Papua, tanaman buah merah ditemukan tumbuh di daerah dengan ketinggian antara 2-2.300 m di atas permukaan laut (dpl) (Rumbawer et al., 2016)

Masyarakat Wamena telah menggunakan buah merah sebagai makanan pada pesta adat bakar batu. Namun, banyak pula yang memanfaatkannya sebagai obat. Secara tradisional, buah merah dari zaman dahulu secara turun-temurun sudah dikonsumsi karena berkhasiat banyak dalam menyembuhkan berbagai macam penyakit seperti mencegah penyakit mata, cacangan, kulit, dan meningkatkan stamina. Salah satu bagian buah merah yang dimanfaatkan secara turun temurun yaitu minyak murni dari buah merah yang digunakan sebagai obat luka terbuka. Minyak tersebut digunakan dengan cara dioleskan secara langsung pada luka, dengan pengaplikasian yang dilakukan secara langsung lebih disukai oleh masyarakat dikarenakan lebih praktis (Rumbawer et al., 2016).

2.6.2 Klasifikasi Buah Merah

Beranekaragam tanaman yang tumbuh di bumi ini, telah Allah SWT sebutkan dalam Al – Qur'an surat al – Fathir (35): 27

أَلَمْ تَرَ أَنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ ثَمَرَاتٍ مُخْتَلِفًا أَلْوَانُهَا وَمِنَ الْجِبَالِ جُدَدٌ بَيَضٌ وَحُمْرٌ مُخْتَلِفٌ أَلْوَانُهَا

وَعَرَابٍ سَوْدٌ^{٢٧}

Artinya: "Tidakkah kamu melihat bahwasanya Allah menurunkan hujan dari langit lalu Kami hasilkan dengan hujan itu buah-buahan yang beraneka macam jenisnya. Dan di antara gunung-gunung itu ada garis-garis putih dan merah yang beraneka macam warnanya dan ada (pula) yang hitam pekat." (Q.S Al Fathir: 27)

Berdasarkan Tafsir Imam Al- Maragi, terjemahan Baharun Abu bakar dkk pada ayat di atas menerangkan bagaimana Allah menurunkan air itu dari langit yaitu dari tempat yang diatas kita, maka kami keluarkan dengan dia buah-buahan dengan berbagai warnanya. Artinya dengan sebab turunnya air dari langit, yang berupa hujan itu maka suburlah bumi dan hiduplah segala – galanya. Diantaranya keluarlah dari bumi berbagai macam dan berbagai jenis buah buahan serta berbagai kacang – kacangan dan lain – lainnya. Hal ini menunjukkan betapa ciptaan dan pengaturan Allah menyangkut keanekaragaman tumbuhan sedemikian mempesona dan menjadi bukti betapa luas kekuasaan-Nya (Al-Maragi, 1993).

Tanaman yang tumbuh di bumi ini, beraneka ragam jenisnya serta memiliki manfaat yang berbeda – beda. Tanaman yang tumbuh dimuka bumi ini salah satunya adalah tanaman Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk) yang banyak digunakan untuk pengobatan. Pemanfaatan buah merah salah satunya terdapat pada bagian buahnya, buah merah ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 2. 8 Tanaman Buah merah dan Minyak Buah merah (Wiryanta, 2005).

Klasifikasi Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk) dalam jurnal (Malik & Lestari, 2015) adalah sebagai berikut:

Devisi: Spermatophyta

Subdivisi: Angiospermae

Kelas: Monocotyledonae

Ordo: Pandanales

Famili: Pandanaceae

Genus: Pandanus

Spesies: *Pandanus conoideus* Lam.

2.6.3 Morfologi Buah Merah

Tanaman buah merah adalah tanaman yang masih satu famili dengan tanaman pandan. *Pandanus conoideus* ini di habitat aslinya (Pulau Papua) tumbuh dari dataran rendah dekat pantai sampai dataran tinggi. Tanaman berkayu ini tumbuh bercabang sampai mempunyai 5 cabang. Daunnya berbentuk pita yang pinggirannya berduri – duri kecil. Tinggi tanaman bisa mencapai 15 meter. Akarnya

berbentuk akar udara yang menggantung sampai ketinggian satu meter dari pangkal batang. Tanaman ini berbuah saat berumur tiga tahun sejak ditanam. Buah merah umumnya berbentuk panjang lonjong atau agak persegi. Panjang buah 30 – 120 cm. Diameter buah 10 – 25 cm. Buah ini umumnya berwarna merah, merah kecoklatan, dan ada pula yang berwarna kuning. Kulit buah bagian luar menyerupai buah nangka. Kulit buah ini terdiri dari kumpulan biji yang tersusun di empulur atau hati yang berada di bagian dalam buah (Wiryanta, 2005).

Tanaman buah merah tumbuh secara alami didataran rendah hingga tinggi. Masyarakat Papua secara turun – temurun mengolah buah merah menjadi minyak makan atau digunakan langsung sebagai penyedap masakan. Mereka mengenal buah merah sejak puluhan tahun lalu sebagai makanan berenergi dan minyak makanan, serta digunakan sebagai obat untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Tanaman buah merah dikelompokkan menjadi empat tipe berdasarkan warna, ukuran, dan bentuk buah yaitu buah merah panjang, buah merah pendek, buah merah kecoklatan, dan buah kuning (Malik & Lestari, 2015).

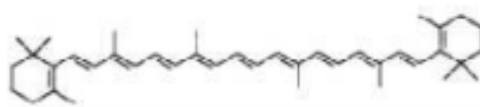
2.6.4 Kandungan Minyak Buah Merah

A. α –Karoten dan β – karoten

Minyak buah merah mengandung senyawa senyawa karotenoid yaitu α – karoten dan β – karoten. Karotenoid memiliki fungsi pada tanaman sebagai pigmen asesoris, dan berperan membantu klorofil dalam berfotosintesis. Minyak buah merah memiliki warna orange hingga merah, hal tersebut dikarenakan senyawa karotenoid yang terkandung didalamnya. Karotenoid memiliki pigmen warna

orange hingga merah yang banyak terdapat dalam buah dan sayuran. Pada buah merak karotenoid terkandung sebesar 12.000 ppm (Palupi & Martosupono, 2009).

β – karoten merupakan karotenoid paling dominan pada buah merah. Senyawa ini salah satu senyawa yang sangat potensial sebagai sumber vitamin A., yang memiliki fungsi sebagai antioksidan dan untuk meningkatkan kekebalan tubuh karena adanya interaksi vitamin A dengan protein (asam amino) yang berfungsi dalam pembentukan antibodi. Selain itu, α –karoten juga memiliki potensi yang sama sebagai sumber vitamin A, dan memiliki fungsi yang sama yaitu sebagai antioksidan (Palupi & Martosupono, 2009). Antioksidan disini memiliki peran penting dalam pengurangan radikal bebas yang dihasilkan dalam peradangan, selain itu vitamin A dapat menstimulasi angiogenesis. Vitamin A (β -karoten) berperan dalam merangsang angiogenesis dan meningkatkan jumlah kapiler yang melebar pada lapisan dermis (Zinder et al., 2019).



Gambar 2. 9 Struktur β – karoten (Nurrahmah & Wiwied, 2013)

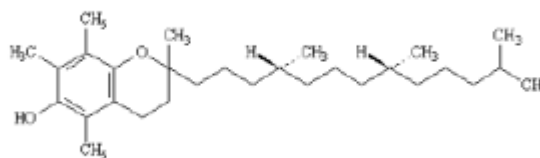
β – karoten memiliki rumus molekul $C_{40}H_{56}$, terdiri dari penggabungan delapan unit isoprena atau 2-metil-1,3-butadiena, dan memiliki wujud kristal berwarna merah kecoklatan hingga ungu. Memiliki kelarutan agak larut dalam kloroform dan benzena, sangat larut dalam eter dan aseton dan tidak larut dalam asam (Nurrahmah & Wiwied, 2013). Suatu penelitian membuktikan bahwa mengkonsumsi beta karoten 30-60 mg sehari selama 2 bulan akan menjadikan

tubuh memiliki sel sel pembunuh alami lebih banyak dan sel – sel T-helpers serta limfosit yang aktif (Palupi & Martosupono, 2009).

B. α -tokoferol

α -tokoferol merupakan salah satu bentuk Vitamin E yang larut dalam lemak bersifat sebagai antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai (Puspita et al., 2020). Alpha tokoferol merupakan bahan yang mempunyai gugus fenol paling aktif menangkap peroksil radikal bebas dengan memberikan atom hidrogen bebasnya dari gugus hidroksil (OH) pada struktur cincin sebagai elektron yang akan ditangkap oleh radikal bebas sehingga menjadi radikal baru yang lebih stabil (Fitriani, 2013).

Kandungan yang mendominasi pada minyak buah merah selain senyawa karotenoid yaitu senyawa tokoferol. Senyawa aktif *tokoferol* dalam minyak buah merah terkandung sebesar 11.000 ppm (Palupi & Martosupono, 2009). Sebagai antioksidan, vitamin E juga menunjukkan efek yang menguntungkan pada penyembuhan luka dan sintesis kolagen dengan mencegah efek merusak dari radikal bebas dan memastikan stabilitas dan integritas membran biologi. Selain itu vitamin E juga berperan pada proliferasi sel, dan ekspresi gen (Firdaus et al., 2020). Vitamin E efektif dalam merangsang angiogenesis dan menyembuhkan cacat kulit, dimana vitamin E menunjukkan migrasi sel terbaik dan sekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular dalam endotel (VEGF) (Hu et al., 2018) , dimana VEGF ini yang akan menginduksi munculnya angiogenesis (Arief & Widodo, 2018)



Gambar 2. 10 Struktur α -tokoferol (Vitamin E) (Sweetman, 2009)

α -tokoferol memiliki rumus molekul $C_{29}H_{50}O_2$ dengan nama kimia dl-5,7,8-Trimethyl toco. Praktis tidak berbau, tidak berasa, berupa minyak kental jernih, warna kuning atau kuning kehijauan (Ditjen POM, 2014). Bersifat tidak stabil terhadap oksidasi dan pengolahan suhu tinggi. *Alfa-tokoferol* bersifat lipofilik sehingga harus didispersikan dalam fase larut lemak dan tidak bisa secara langsung didispersikan ke dalam fase larut air (Harlen et al., 2018).

C. Asam Askorbat

Asam Askorbat dengan nama lain Vitamin C adalah vitamin yang memiliki kelarutan larut dalam air. Vitamin C dengan dosis yang tepat berfungsi sebagai antioksidan yang efektif dalam menghambat radikal bebas. Secara kimia vitamin C mampu bereaksi dengan sebagian besar radikal bebas dan antioksidan yang ada di dalam tubuh. Sebagai antioksidan, vitamin C bertindak dengan cara menyumbang elektron untuk mencegah senyawa lain yang sedang teroksidasi dan mengambil anion superoksida, radikal hidroksil, dan lipid hidroperoksida (Wibawa et al., 2020).

Minyak buah merah selain mengandung tokoferol dan karotenoid juga mengandung asam askorbat. Dalam hal ini asam askorbat yang terkandung dalam buah merah sebanyak 25,7mg dalam 100 buah merah. Dalam penyembuhan luka vitamin C dibutuhkan dalam mensintesis kolagen, dimana serabut kolagen oleh

fibroblas, yang berasal dari ikatan hidroksiprolin dan hidroksilisin dan yang berperan pada proses tersebut adalah enzim prolin dan lisil hidroksilase, adanya kedua enzim tersebut membutuhkan adanya kofaktor enzim tersebut salah satunya yaitu Vitamin C (Darma et al., 2014).

D. Asam Lemak

Asam lemak disusun oleh rangkaian karbon dan merupakan unit pembangun yang sifatnya khas untuk setiap lemak. Ikatan antara karbon yang satu dengan yang lainnya pada asam lemak dapat berupa ikatan jenuh dan dapat pula berupa ikatan tidak jenuh/rangkap. Asam lemak juga disebut juga asam alkanoat atau asam karboksilat. Secara umum molekulnya adalah $C_nH_{2n}O_2$ dan rumus umumnya adalah $R-COOH$ dan rumus bangunnya adalah mempunyai gugus fungsi $R-C-OH$ (Maulinda et al., 2017).

Minyak buah merah mengandung senyawa asam lemak tak jenuh lebih dari 40%, seperti asam oleat, asam linoleat dan linoleat. Masing – masing asam lemak yang terkandung dalam minyak buah merah memiliki konsentrasi yang berbeda – beda, konsentrasi tertinggi yaitu asam oleat dengan konsentrasi sebesar 58%, asam linoleat dengan konsentrasi 8,8% dan asam linolenat 7,8% (Wiryanta, 2005). asam lemak tak jenuh merupakan prekursor asam arakidonat, penting dalam kaskade inflamasi (Prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien). Zat ini bertindak sebagai mediator inflamasi dan mempercepat proses inflamasi. Dengan demikian, mereka meningkatkan neovaskularisasi lokal, remodeling matriks ekstraseluler, migrasi, dan diferensiasi sel fibroblastik yang mempercepat penyembuhan luka (Firdaus et al., 2020).

Asam lemak dapat berpengaruh dalam mempercepat proses penyembuhan luka karena dapat meningkatkan sistem imun sehingga dapat terhindar dari infeksi. Sifat antibakterial dari asam lemak dapat mencegah bakteri yang infeksius dan mencegah terjadinya infeksi sekunder yang dapat membahayakan pada saat terjadi luka. Selain itu, asam lemak juga dapat meningkatkan sintesis kolagen sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih cepat (Made,2004). Asam lemak berperan dalam mempromosikan angiogenesis dan terlibat dalam proliferasi sel serta migrasi sel. Asam lemak merangsang persinyalan TGF- β 1, hal tersebut melibatkan peningkatan kadar sitokin proangiogenik seperti VEGFA, dan PDGF untuk meningkatkan proliferasi sel, migrasi sel dan angiogenesis (Zong et al, 2020).

Tabel 2. 2. Kandungan Senyawa Aktif Dalam Sari Buah Merah (Wiryanta, 2005)

Senyawa aktif	Kandungan
Total karotenoid	12.000ppm
Total tokoferol	11.000ppm
<i>Beta karoten</i>	700ppm
<i>Alfa-tokoferol</i>	500ppm
Asam oleat	58%
Asam linoleat (omega-6)	8,8%
Asam linolenat (omega-3)	7,8%
Dekanoat	2,0%

Tabel 2. 3 Komposisi Zat Gizi Per 100 Gram Buah Merah (Wiryanta, 2005)

Senyawa aktif	Kandungan
Energy	394,00 kalori
Protein	3.300,00 mg
Lemak	28.100,00 mg
Serat	20.900,00 mg
Kalsium	554.000,00 mg
Fosfor	30,00 mg
Besi	2,44 mg
Vitamin B1	0,90 mg
Vitamin C	25,70 mg
Nialin	1,80 mg
Air	34,90%

2.7 Ekstraksi Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk)

Ekstraksi adalah proses perpindahan suatu zat atau *solute* dari larutan asal atau padatan kedalam pelarut tertentu. Ekstraksi merupakan proses pemisahan berdasarkan perbedaan kemampuan melarutnya komponen – komponen yang ada dalam campuran (Aji et al., 2017). Salah satu cara untuk mendapatkan minyak lemak atau lemak dari bahan yang diduga mengandung minyak atau lemak yaitu dengan cara menggunakan pelarut atau bisa disebut dengan ekstraksi (Satriyanto & Widjanarko, 2012). Selain itu, ekstraksi juga diartikan sebagai proses pemisahan

dari bahan campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Mukhtarini, 2014)

Secara umum ekstraksi minyak dari bahan yang mengandung minyak atau lemak bisa dilakukan dengan menggunakan tiga metode utama (Sarungallo et al., 2014):

1. *Rendering* atau pemanasan yaitu pemasakan dengan penambahan air (*wet rendering*) dan pengukusan tanpa penambahan air (*dry rendering*)
2. Pengempaan dengan menggunakan kempa hidrolis (*hydraulic press*) maupun kempa ulir (*screw press*).
3. Ekstraksi pelarut atau *solvent extraction*

Secara tradisional metode ekstraksi minyak buah merah yang umum digunakan oleh masyarakat maupun produsen lokal di Papua adalah ekstraksi basah dengan proses pemasakan pipilan buah. Pemasakan biasanya dilakukan dengan penambahan air dengan rasio 1:2-4 dalam waktu yang cukup lama yaitu berkisar antara 5 – 30 jam. Tetapi hal tersebut menyebabkan terjadinya kerusakan minyak oleh panas, air berlebihan, udara dan cahaya, sehingga mengakibatkan kualitas minyak buah merah yang dihasilkan menurun. Metode ini lebih banyak digunakan oleh masyarakat karena mudah dan hanya memerlukan peralatan sederhana (Sarungallo et al., 2014).

Selain metode basah, ekstraksi kering juga dapat digunakan untuk mengekstraksi minyak dari buah merah. Metode ekstraksi kering ini meliputi tahapan pengukusan yang diikuti dengan pengempaan. pada ekstraksi kering dilakukan dengan cara buah merah dikukus dengan autoklaf pada suhu 120° C

selama 20 menit. Setelah pengukusan, buah merah dikempa menggunakan kempa hidrolik, kemudian hasil kempa dipisahkan dengan sentrifugasi (Sarungallo et al., 2014). Adapun perbedaan dari kedua metode ini yaitu pada cara basah pemasakan buah dilakukan dengan menambahkan air, kemudian pada cara kering dilakukan pengukusan buah tanpa air dengan pengukus bertekanan (autoklaf) diikuti dengan pengempaan (ekstraksi kering). Berikut beberapa ekstraksi yang dilakukan untuk memperoleh minyak buah merah (Sarungallo et al., 2014):

1. Ekstraksi Basah

Pipilan buah merah ditambahkan air dengan perbandingan 1:2, kemudian dimasak menggunakan kompor gas, hingga mendidih kemudian dipertahankan selama 20 menit. Selanjutnya dilakukan pemisahan biji dan daging buah dengan cara pengadukan dan penyaringan. Campuran daging buah dan air (pasta) dimasak mendidih selama ± 60 menit sampai minyak terekstrak sempurna. Ekstrak dikumpulkan dan dilakukan pemisahan fase minyak dan air dengan sentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit.

2. Ekstraksi Kering

Pipilan buah merah dipanaskan menggunakan autoklaf sampai mencapai suhu 120° C (tekanan 14,9 psi), kemudian dipertahankan selama 20 menit. Pemanasan dihentikan kemudian dibuka katup autoklaf dan dimatikan sumber panasnya, selanjutnya pipilan buah merah dikeluarkan dari autoklaf. Pipilan buah merah yang telah dimasak kemudian dikempa dengan alat kempa hidrolik (*hydraulic press*). Minyak kasar yang terekstrak kemudian dipisahkan dengan sentrifugasi pada 2000 rpm selama 10 menit.

3. Ekstraksi Pelarut

Daging buah merah dimaserasi yaitu direndam dalam pelarut campuran kloroform dan metanol dengan perbandingan antara kloroform dan metanol sebesar 2:1. Perendaman dilakukan selama 1 jam dan diaduk dengan pengaduk. Hasil maserasi selanjutnya disaring menggunakan kertas saring dengan bantuan pompa vakum. Kemudian ditambahkan larutan NaCl ke dalam larutan hasil penyaringan selanjutnya dilakukan pemisahan dengan labu pisah untuk mendapatkan fase minyak. Sisa sisa pelarut pada fase minyak diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40° C.

Menurut Sumaryadi et al (2019), pengolahan Buah Merah salah satunya dapat dilakukan dengan mengelola buah merah menjadi minyak buah merah, adapun langkah – langkah pembuatan minyak buah merah yaitu:

- a. Memilih buah yang benar-benar matang.
- b. Buah dibelah dan empulurnya dikeluarkan
- c. Daging buah dipotong – potong dan dicuci bersih
- d. Daging buah dikukus 1 jam sampai 1 jam 30 menit hingga lunak
- e. Buah diangkat dan didinginkan lalu ditambah sedikit air, kemudian diremas dan diperas hingga menjadi pasta.
- f. Disaring untuk memisahkan ampas biji dari pasta dan pasta dimasak 4 sampai 5 jam hingga mendidih.
- g. Pasta dibiarkan di atas api selama 10 menit sampai muncul minyak berwarna hitam pada permukaannya.
- h. Angkat rebusan pasta kemudian didiamkan selama 1 jam

- i. Ambil minyak secara perlahan menggunakan sendok ke dalam wadah transparan
- j. Didiamkan selama 2 jam hingga minyak terpisah dari air dan pasta.

Langkah-langkah pembuatan minyak buah merah diulangi beberapa kali hingga tidak ada lagi air di bawah lapisan minyak. Air dapat pula dihilangkan dengan cara memanaskan minyak pada suhu 95 sampai 100°C selama 2 sampai 3 menit hingga tidak ada lagi gelembung air yang terlihat.

2.8 Sediaan Emulsi Gel

Sediaan emulgel merupakan emulsi, baik tipe minyak dalam air (M/A) maupun air dalam minyak (A/M) yang dibuat menjadi sediaan gel dengan mencampurkan bahan pembentuk gel (basis gel) atau suatu *gelling agent* (Yani *et al.*, 2017). Penggabungan emulsi dengan basis gel terbukti dapat meningkatkan stabilitas dan membuatnya menjadi sistem dual control release, sehingga pelepasan zat aktif dalam emulgel menjadi lebih baik dari *topical drug delivery* lainnya. Adanya fase gel membuat sediaan tidak terasa berminyak pada pemakaian sehingga lebih disukai (Desmiaty *et al.*, 2020)

Emulgel memiliki beberapa keuntungan salah satunya yaitu dapat digunakan sebagai pembawa untuk berbagai zat termasuk zat – zat yang bersifat hidrofobik, dikarenakan adanya komponen fase minyak dalam emulsi (Daud & Suryanti, 2017; Priani *et al.*, 2013). Senyawa yang bersifat hidrofobik dianggap lebih mudah dibuat menjadi sediaan emulgel dibandingkan dibuat menjadi sediaan gel dikarenakan senyawa hidrofobik memiliki masalah kelarutan dalam air (Priani *et al.*, 2013). Dengan dibuatnya sediaan emulgel dapat membantu menyatukan

bahan aktif hidrofobik dalam fase minyak kemudian globul minyak terdispersi dalam fase air (emulsi M/A) yang selanjutnya emulsi ini dapat dicampurkan dalam basis gel (Yani *et al.*, 2017).

Sediaan emulgel yang diharapkan adalah emulgel dengan sifat atau karakteristik meliputi memiliki penetrasi obat yang baik, tidak berminyak saat diaplikasikan menyebar dengan rata, tidak menghasilkan noda, lembab, bening dan nyaman digunakan (Olatunji, 2015).

2.9 Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*)



Gambar 2. 11 Mencit (*Mus musculus*) (Priambodo, 1995)

Klasifikasi dari mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai berikut (Priambodo, 1995):

Kingdom: Animalia

Filum: Chordota

Kelas: Mamalia

Ordo: Rodentia

Famili: Muride

Genus: Mus

Spesies: *Mus musculus*

Mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium (khususnya digunakan dalam penelitian biologi). Penggunaan mencit pada penelitian ini dikarenakan memiliki keunggulan yaitu harga dan biaya pemeliharaan relatif murah, serta efisien dalam waktu karena sifat genetik dapat dibuat seragam dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan ternak besar (Kartika *et al.*, 2013). Pemilihan mencit sebagai hewan coba di laboratorium adalah sekitar 40-80%, mencit banyak dipilih sebagai hewan coba karena siklus hidupnya relatif pendek, variasi sifat-sifatnya yang tinggi, jumlah anak per kelahiran banyak, mudah ditangani, serta sifat anatomi dan fisiologinya memiliki karakteristik dengan baik (Tolistiawaty *et al.*, 2014).

Mencit adalah hewan yang lebih sering melakukan aktivitasnya pada malam hari sehingga disebut sebagai hewan nocturnal. Mencit memiliki bagian tubuh yang terdiri dari kepala, leher, badan dan ekor. Mencit memiliki rambut yang berwarna putih atau keabuan dengan rambut yang tumbuh di bagian perut berwarna lebih pucat. Mencit dapat bertahan hidup selama 1 – 3 tahun dan sudah bisa dikawinkan pada umur 8 minggu ketika mencit betina mengalami estrus selama 4 – 5 hari kemudian mencit akan bunting selama 19 – 21 hari. Panjang mencit jantan dan betina sekitar 12 – 20 cm. Berat badan mencit jantan berkisar antara 20 – 40 gram, sementara betina memiliki berat antara 25 – 40 gram (Rejeki *et al.*, 2018)

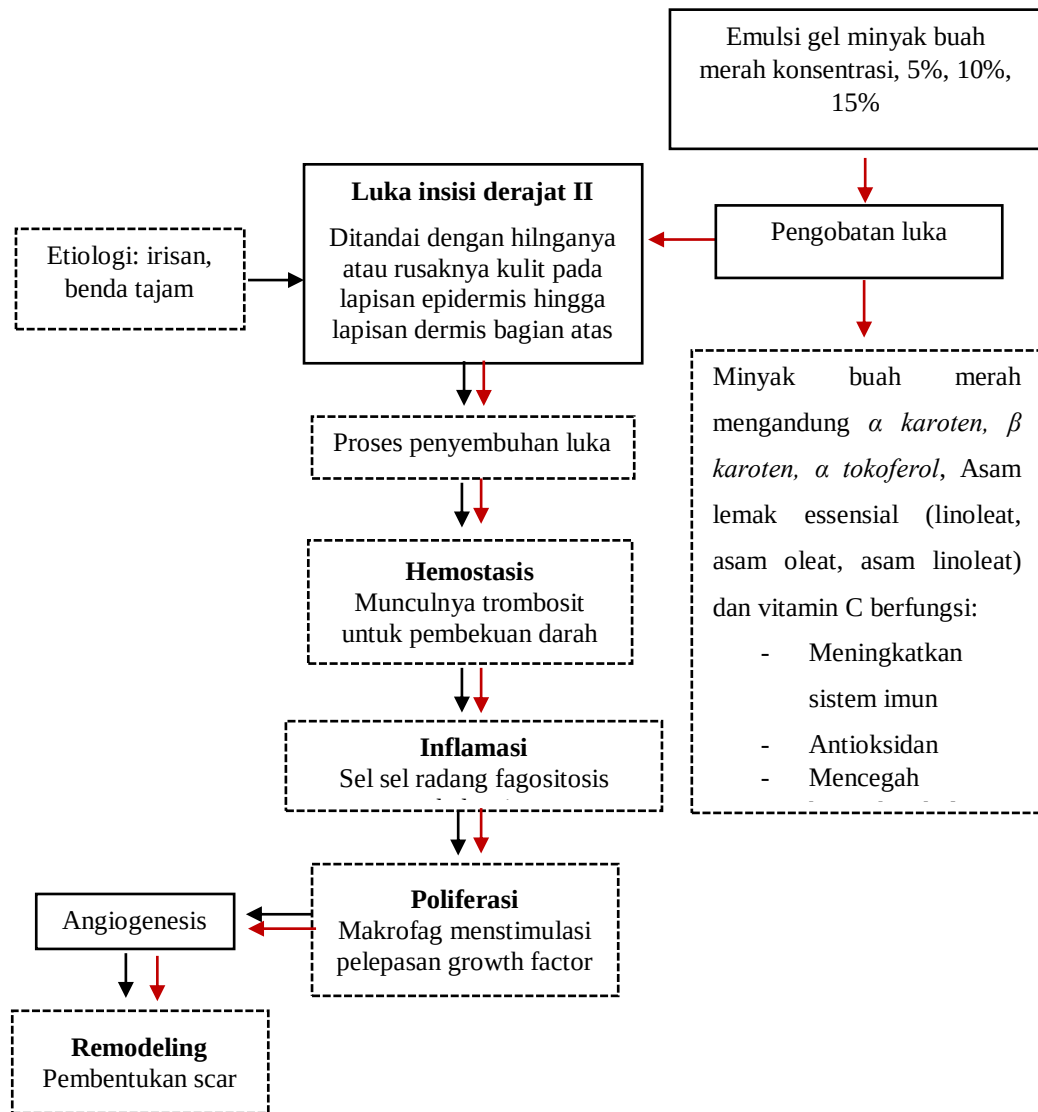
Setiap perlakuan yang diberikan pada hewan coba khususnya mencit perlu diperhatikan, dimulai dari cara memegang mencit harus dengan benar, pada bagian ujung ekor menggunakan tangan kanan, perlakuan yang diberikan akan merubah kondisi mencit menjadi stres, hal tersebut ditandai dengan mencit yang akan

mencengkram bagian kandang kemudian tubuh mencit akan bergetar dan rambut mencit yang akan membuka atau mekar, maka mencit harus dijinakkan dengan cara dielus bagian tengkuk mencit menggunakan jari. Jika mencit sudah jinak, maka tangan kiri tepatnya bagian ibu jari dan telunjuk bertugas menjepit bagian tengkuk dengan erat lalu ekor mencit diarahkan ke antara jari kelingking dengan jari manis pada tangan kiri kemudian dijepit. Hingga akhirnya posisi mencit dalam keadaan terlentang di tangan kiri dan siap menerima perlakuan selanjutnya (Firmawati *et al.*, 2018).

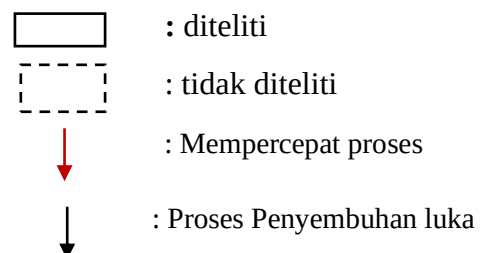
BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan



3.2 Uraian Kerangka Konsep

Luka Insisi (sayatan) merupakan luka yang ditimbulkan karena teriris oleh instrumen yang tajam, seperti luka yang terjadi setelah pembedahan atau operasi (Wilantri *et al.*, 2019). Luka insisi yang diberikan merupakan luka insisi derajat II. Luka insisi derajat II ditandai dengan hilangnya atau rusaknya kulit pada lapisan epidermis hingga lapisan dermis bagian atas. Penanganan luka dibutuhkan untuk membantu proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka dapat berpengaruh pada ukuran luka insisi yang telah dibuat, proses penyembuhan luka sendiri melalui beberapa fase yaitu fase homeostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Fase homeostasis ditandai dengan munculnya trombosit untuk pembekuan darah, pada fase inflamasi terjadi fagositosis debris, bakteri, dan jaringan rusak oleh sel neutrophil, selain itu pada fase inflamasi mengakibatkan munculnya eritema, edema, dan keropeng. Setelah terjadinya fase inflamasi, munculah fase proliferasi, dimana pada fase ini makrofag menstimulasi pelepasan *growth factor*, yang mengakibatkan terjadinya proses epitelisasi, proses angiogenesis, munculnya sel fibroblas dan munculnya kolagen. *Growth factor* yang terlibat dalam proses proliferasi yaitu bFGF, VEGF, dan TGF- β . VEGF ini yang nantinya akan berperan penuh dalam proses angiogenesis, dimana VEGF disini bertanggung jawab untuk proliferasi, dan migrasi endotel, dan pematangan pembuluh darah agar terbentuk pembuluh darah baru.

Proses penyembuhan luka dapat dibantu dan dipercepat dengan pemberian Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk). Minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) dikenal dapat membantu dan mempercepat proses

penyembuhan luka insisi. Minyak buah merah memiliki kandungan senyawa β – karoten, α – tokoferol, asam lemak esensial seperti asam linoleat, asam oleat, dan asam linoleat. Senyawa-senyawa tersebut memiliki fungsi masing – masing seperti β – karoten dan α – tokoferol berfungsi sebagai antioksidan (Viaña-Mendieta et al., 2021). Asam lemak esensial seperti asam linoleat, asam oleat, dan asam linolenat memiliki fungsi sebagai anti bakterisida alami yang dapat mengurangi risiko terjadinya infeksi pada tubuh yang rusak (Boyle, 2009).

Senyawa karotenoid yang berfungsi sebagai antioksidan dapat mengontrol ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan stress oksidatif dan senyawa karotenoid termasuk senyawa yang menurunkan ROS pada luka. Hal tersebut menyebabkan generasi ROS yang rendah, sehingga merangsang munculnya fase proliferasi (Viaña-Mendieta et al., 2021). Selain itu Vitamin A (β -karoten) berperan dalam merangsang angiogenesis dan meningkatkan jumlah kapiler yang melebar pada lapisan dermis (Zinder et al., 2019). Kandungan Vitamin E (α – tokoferol) juga berperan dalam proses angiogenesis yaitu Vitamin E efektif dalam merangsang angiogenesis dan menyembuhkan cacat kulit, dimana vitamin E menunjukkan migrasi sel terbaik dan sekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular dalam endotel (VEGF) (Hu et al., 2018). Asam lemak berperan dalam angiogenesis dan terlibat dalam proliferasi sel serta migrasi sel. Asam lemak merangsang persinyalan TGF- β 1, hal tersebut melibatkan peningkatan kadar sitokin proangiogenik seperti VEGFA, dan PDGF untuk meningkatkan proliferasi sel, migrasi sel dan angiogenesis (Zong et al, 2020). Adanya hipoksia akut dapat membantu merangsang makrofag, sel endotel dan keratinosit untuk menginduksi VEGF

(*Vascular endothelial growth factor*), dimana VEGF ini adalah salah satu proangiogenik yang berfungsi merangsang adanya proses Angiogenesis (Arief & Widodo, 2018)

3.3 Hipotesis

Pemberian Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) berpengaruh terhadap jumlah angiogenesis pada luka insisi mencit (*Mus musculus*).

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan eksperimen sungguhan (*True Experimental*). Eksperimen sungguhan (*True Experimental*) merupakan jenis penelitian yang meneliti antara kelompok yang diberi perlakuan (kelompok eksperimen) dengan kelompok yang tidak diberi perlakuan (kelompok kontrol) kemudian membandingkan antara keduanya (Siyoto & Sodik, 2015). Sedangkan, *Post Test Only Control Group Design* dimana dilakukan dengan cara dipilih secara random atau acak dan kemudian dilakukan *post test* atau satu kali penilaian. Adanya kelompok eksperimen dan kelompok kontrol yang dipilih secara random atau acak merupakan syarat utama penelitian sungguhan (*True Experimental*) (Prakoso *et al.*, 2019).

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2022 – Maret 2022. Tempat pelaksanaan penelitian yaitu:

1. Laboratorium Teknologi Farmasi, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Laboratorium Botani Farmasi, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3. Laboratorium Hewan Coba, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian adalah keseluruhan objek yang diteliti sehingga mampu memberikan data (informasi) penelitian secara keseluruhan (Siyoto & Sodik, 2015). Populasi yang digunakan dalam penelitian ini berupa mencit (*Mus Musculus*) galur Balb/c dengan kelamin jantan. Penggunaan hewan mencit dipilih karena memiliki banyak keunggulan (khususnya digunakan dalam penelitian biologi) yaitu siklus hidup relatif pendek, variasi sifat – sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganannya (Hasanah et al., 2015). Menurut (Kartika et al., 2013). keunggulan mencit terdapat pada harga dan biaya pemeliharaan relatif murah, serta efisien dalam waktu karena sifat genetik dapat dibuat seragam dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan ternak besar.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian adalah sebagian kecil dari anggota populasi yang diambil menggunakan prosedur tertentu, sehingga mampu mewakili populasinya (Siyoto & Sodik, 2015). Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini harus memenuhi syarat dan kriteria yang telah ditentukan. Kriteria mencit jantan dalam penelitian tersebut yaitu:

A. Kriteria Inklusi

1. Mencit galur Balb/c berjenis kelamin jantan
2. Usia sekitar 3-4 bulan

3. Berat badan sekitar 20 – 30 gram
4. Keadaan sehat yang ditandai dengan bergerak aktif
5. Tidak ada kecacatan secara anatomi

B. Kriteria Ekslusi

1. Mencit yang mati saat masa pemberian perlakuan
2. Mencit mati sebelum masa pemberian perlakuan

4.3.3 Jumlah Sampel Penelitian

Jumlah sampel dalam penelitian dapat ditentukan berdasarkan perhitungan rumus $[(t-1)(n-1) \geq 15]$ dimana t adalah jumlah perlakuan yang akan diberikan dan n adalah jumlah sampel per kelompok yang hendak dicari (Hanafiah, 2010).

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

Keterangan:

n : jumlah objek penelitian untuk setiap perlakuan

t : jumlah perlakuan

Berdasarkan perhitungan diatas, maka jumlah sampel hewan coba pada setiap kelompok perlakuan adalah 5 ekor. Total kelompok yang digunakan pada penelitian adalah 5 sehingga diperoleh jumlah keseluruhan 25 ekor, namun pada tiap kelompok dilebihkan jumlah mencit atau ditambah dengan cadangan masing –

masing kelompok perlakuan 1 ekor mencit hingga jumlah mencit seluruhnya yang dibutuhkan sebanyak $25 + 5 = 30$ ekor. hal ini dilakukan untuk menghasilkan data yang lebih akurat dan homogen sehingga jumlah seluruh sampel penelitian menjadi 30 mencit.

4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.4.1 Variabel Penelitian

Penelitian eksperimental mengandung tiga variabel utama yaitu variable bebas (independent), terikat (dependent), dan variabel kontrol. Variabel bebas adalah bagian dari eksperimen yang menyebabkan terjadinya perubahan pada variabel terikat, termasuk perlakuan dan keadaan variabel seperti usia, ukuran, berat dll. Sedangkan variabel terikat adalah variabel yang menerima perlakuan /mengalami perubahan akibat variabel bebas. Hasilnya akan diukur untuk mengetahui pengaruh perlakuan yang telah diberikan. Kemudian diperlukan variabel kontrol untuk mengetahui atau mengendalikan variabel pengganggu.

1. Variabel bebas:

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk) dengan konsentrasi 5%, konsentrasi 10%, dan konsentrasi 15%.

2. Variabel terikat:

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah pengamatan dan perhitungan jumlah pembuluh darah baru (Angiogenesis).

3. Variabel kontrol:

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah kandang, pakan, minuman.

4.4.2 Definisi Operasional

Tabel 4. 1 Definisi operasional

No	Jenis Variabel	Nama Variabel	Definisi Operasional	Skala
1.	Variabel Bebas	Emulgel Minyak Buah Merah (<i>Pandanus conoideus</i> Lamk)	Minyak Buah Merah (<i>Pandanus conoideus</i> Lamk) diperoleh dari Papua Cv. Made Mulya Asih. Minyak buah merah dibuat sediaan emulgel dengan menggunakan basis gel kombinasi antara HPMC dan Karbomer. Emulgel minyak buah merah dibuat 3 konsentrasi bertingkat 5%, 10%, dan 15%, dan diberikan secara topikal (dioleskan) pada mencit jantan Balb/c dalam kelompok perlakuan (Luka insisi) P1, P2, P3 sehari 2x siang dan sore selama 14 hari.	Rasio
2.	Variabel Terikat	Angiogenesis	Angiogenesis diamati dengan menghitung jumlah pembuluh darah pada preparat histologi yang dibuat menggunakan pewarna Haematoxylin Eosin dan diamati dengan mikroskop Olympus perbesaran 400x dengan 5 lapang pandang (Gunawan et	Rasio

			al., 2019). Perhitungan dilakukan secara manual menggunakan aplikasi <i>Image Raster</i> . Perhitungan pembuluh darah baru dilakukan dengan penjumlahan 5 lapang pandang kemudian dirata rata (Dayanti et al., 2021). Pembuluh darah baru tersusun dari selapis sel endotel (Eroschenko et al., 2012).	
3.	Variabel Kontrol	Kandang	Kandang berupa bak plastik berukuran 40 x 30 x 18 cm digunakan untuk 6 mencit dengan penutup kandang berupa kawat. Kandang diberi alas berupa serbuk gergaji sebagai penghangat bagi mencit (<i>Mus musculus</i>).	Rasio
		Pakan	Pemberian makan yang sesuai dengan pakan mencit yaitu BR.1. pemberian makan dilakukan 1 kali sehari pada pagi hari.	Rasio
		Minuman	Minuman diberikan <i>secara ad libitum</i> (diberikan secara tidak terbatas). Botol minum dibersihkan tiap tiga hari sekali dan diisi ulang dengan air yang baru apabila air telah	Rasio

			habis. Air minum yang digunakan yaitu air mineral bermerk Cleo.	
--	--	--	---	--

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat – Alat Penelitian

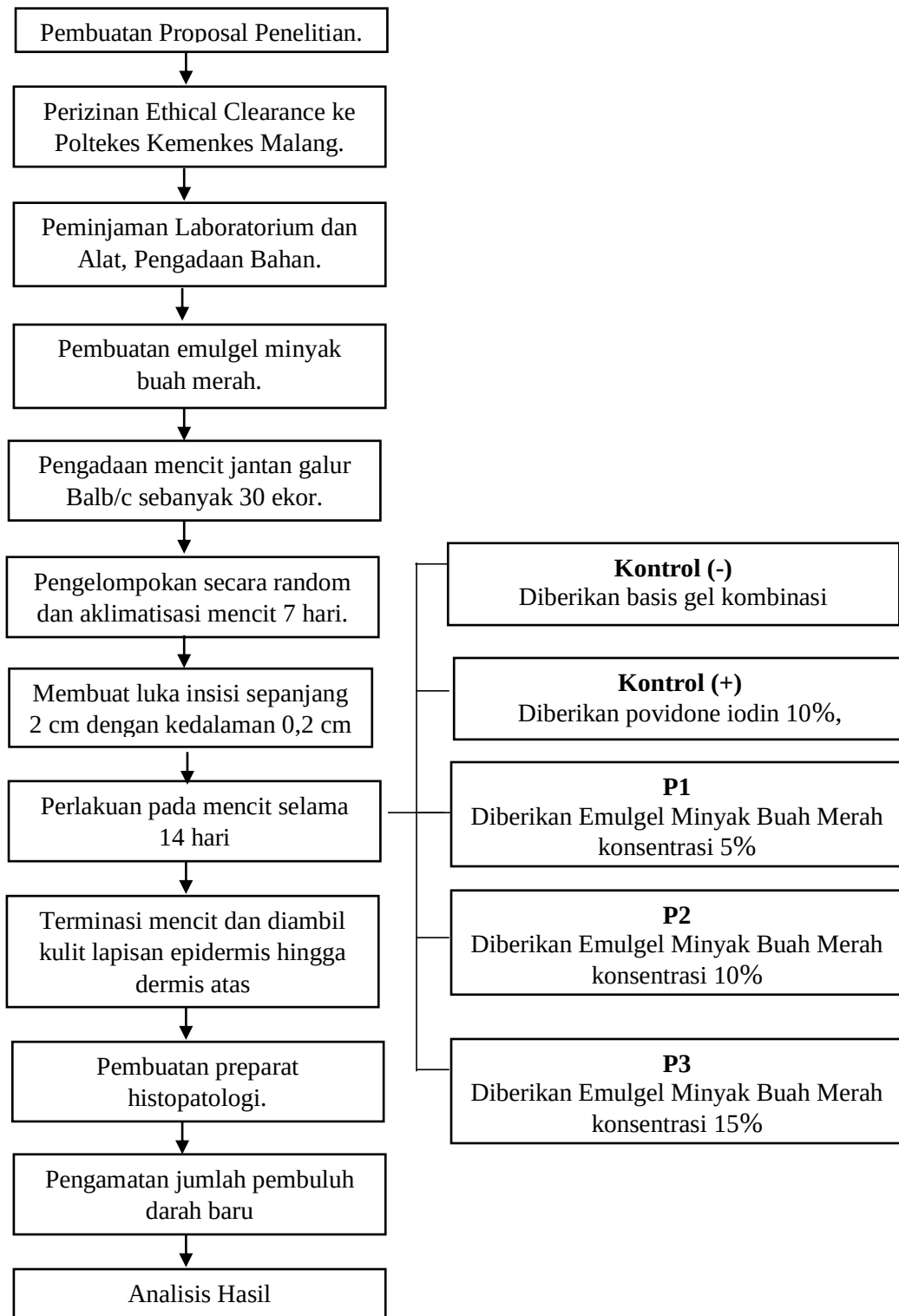
Alat – alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini meliputi kandang pemeliharaan mencit, tempat makan plastik, botol air minum, masker, sarung tangan, gelas beker, batang pengaduk, pipet ukur, corong kaca, *push ball*, neraca analitik, spatula, kertas label, kaki tiga, bunsen, kasa steril, kaca arloji, spuit injeksi terumo 1cc, pisau bedah, pinset, jarum pentul, gunting bedah, kaca preparat, mikroskop, *aluminium foil*, *plastic wrap*, pencukur bulu, masker, silet, underpad, kandang kawat, papan bedah, pot salep, pipet tetes, penggaris, jarum pentul, cawan petri dan cawan porselen.

4.5.2 Bahan – Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini meliputi mencit jantan galur Balb/c dengan umur 3 – 4 bulan, minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk), karbomer, HPMC, propilen glikol BHT, aquades, tween 80, span 80, metil paraben, propil paraben, *alcohol swab*, sekam, makan mencit BR.1, minuman air mencit (cleo), etanol 70%, larutan ketamine, larutan xylazin, formalin 10%, povidone iodine, normal saline 0,9%, tissue.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Alur Penelitian



4.6.2 Desain Formulasi

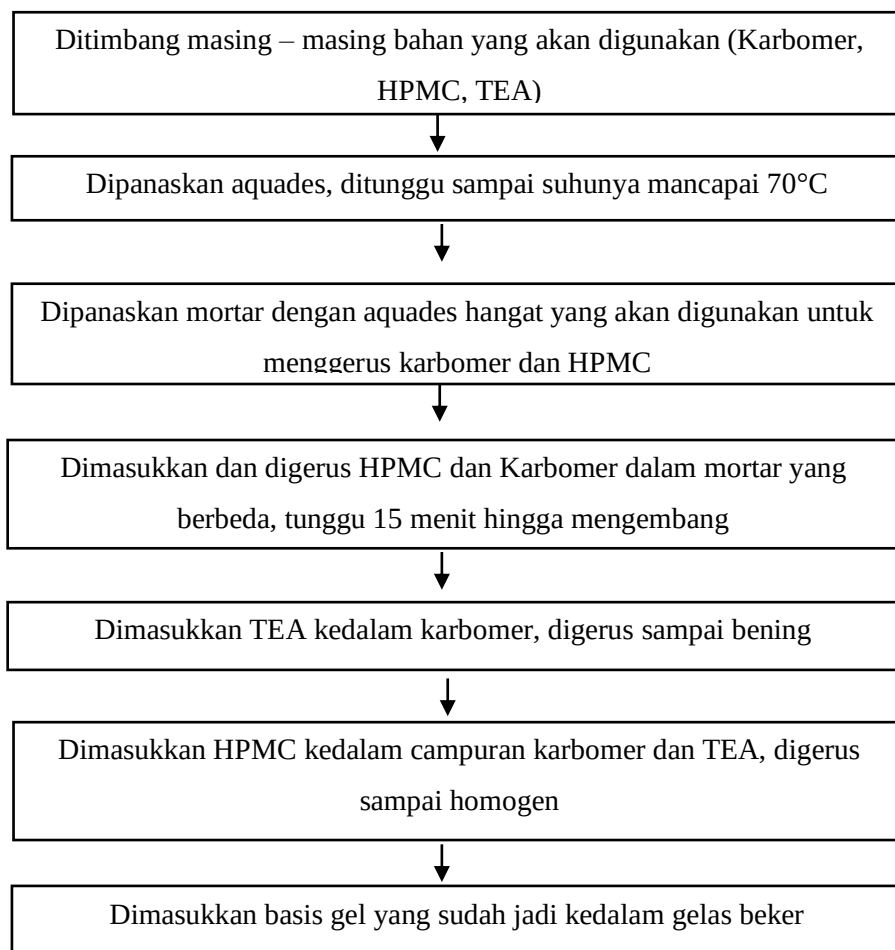
Formulasi emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) disiapkan dalam 3 formulasi, masing – masing dengan konsentrasi minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) yang berbeda yaitu konsentrasi 5%, konsentrasi 10%, dan konsentrasi 15%. Setiap formulasi dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali dan sediaan dibuat masing – masing formula sebanyak 100 gram.

Tabel 4. 2 Rancangan Formula

Nama Bahan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Minyak buah merah	5%	10%	15%
Karbomer	1g	1g	1g
HPMC	0,25 g	0,25 g	0,25 g
TEA	1g	1 g	1 g
Propilen glikol	10g	10g	10g
Span 80	0,46 g	0,46 g	0,46 g
Tween 80	4,5 g	4,5 g	4,5 g
Metil paraben	0,18 g	0,18 g	0,18 g0,02
Propil paraben	0,02g	0,02g	0,02g
BHT	0,03g	0,03g	0,03g
Aquades untuk emulsi	27,52 g	22,52g	32,48g
Total Aquades	77,52g	72,52g	67,52g

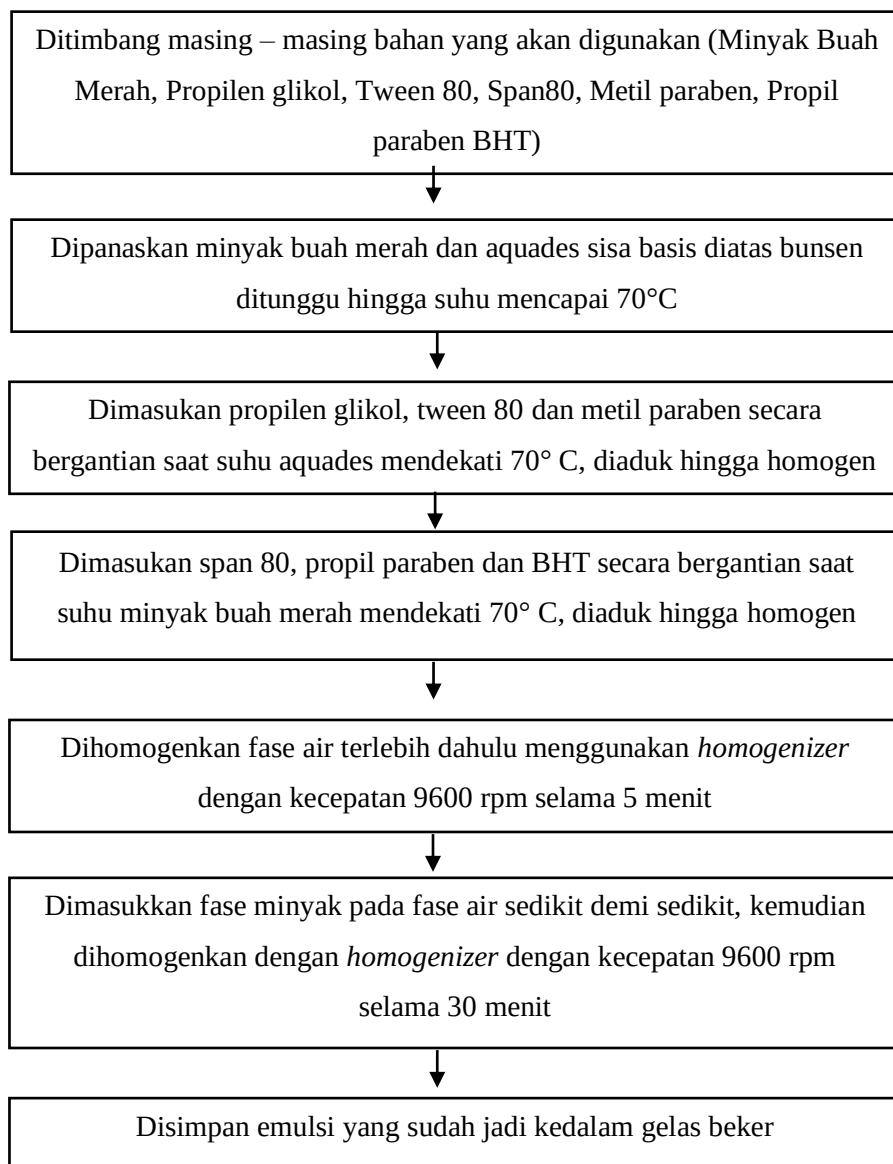
4.6.3 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk)

4.6.3.1 Pembuatan Basis Gel



Pembuatan basis gel dilakukan replikasi 3 kali pada masing masing formula. Bahan Bahan yang digunakan ditimbang masing masing sebanyak 80 gram Karbomer, 20 gram HPMC, dan 2 gram TEA. Penggunaan basis gel kombinasi antara HPMC dan Karbomer memberikan hasil akhir sediaan basis gel yang bening dan viskositas yang baik. Basis gel ini kemudian disimpan dalam gelas beker yang ditutup dengan alumunium foil disimpan pada suhu kamar

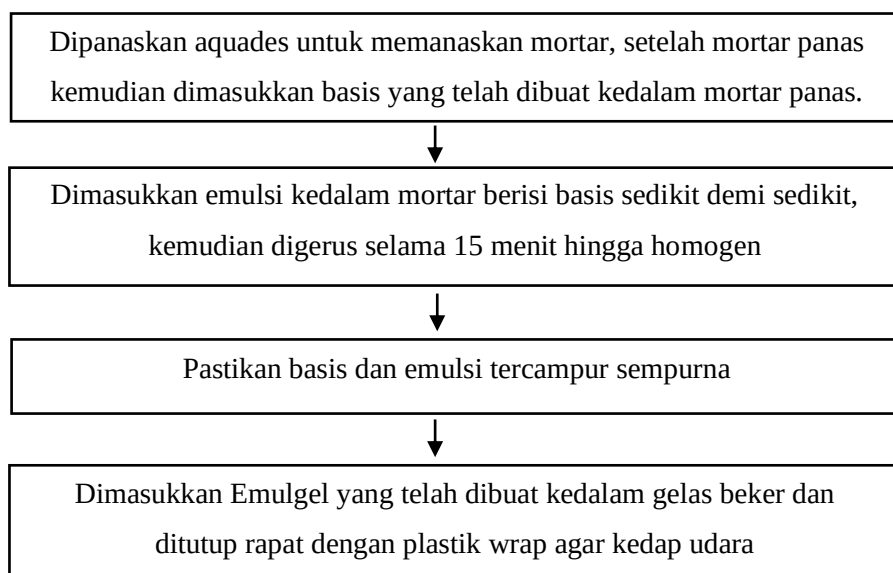
4.6.3.2 Pembuatan Emulsi Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk)



Emulsi minyak buah merah dibuat sebanyak 3 formula dengan konsentrasi minyak buah merah yang berbeda beda yaitu 5%, 10%, dan 15%. pada masing masing formula dilakukan replikasi 3 kali. Emulsi yang dibuat pada penelitian kali ini adalah emulsi tipe M/A (Minyak dalam air). Pada proses pembuatannya fase minyak dimasukan kedalam fase air, yang termasuk dalam fase minyak yaitu

minyak buah merah, span 80, propil paraben dan BHT. Kemudian untuk fase airnya yaitu propilen glikol, tween 80, dan metil paraben. Hasil akhir dari pembuatan emulsi minyak buah merah yaitu berwarna orange, dan bau khas minyak buah merah.

4.6.3.3 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk)



Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk) dibuat dengan mencampurkan basis gel dan emulsi minyak buah merah. Dimana emulsi minyak buah merah ditambahkan sedikit demi sedikit kemudian digerus agar emulsi minyak buah merah dan basis gel tercampur merata dan homogen. Emulgel minyak buah merah dibuat sebanyak 100 gram dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada setiap formulasi.

4.6.4 Proses Hewan Coba

4.6.4.1 Persiapan

Hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu dalam lingkungan kandang di Laboratorium Hewan Coba Jurusan Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang selama satu minggu dan diletakkan di dalam kandang tiap kelompok yang berjumlah 6 ekor sebanyak 5 kandang atau kelompok dengan diberi makan sebanyak 8 gram /mencit dan minum setiap hari. Jumlah mencit (*Mus musculus*) keseluruhan yaitu 30 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat 20-30 gram.

4.6.4.1. Kelompok Perlakuan

Mencit sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dan control masing – masing berjumlah 5 ekor, kelompok perlakuan dibagi menjadi sebagai berikut:

1. (K-): Mencit diberi basis gel (HPMC + Karbomer) dengan cara dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari
2. (K+): Mencit diberi povidone iodine 10% diteteskan pada luka 2 kali sehari selama 14 hari.
3. (P1): Mencit diberi emulgel minyak buah merah konsentrasi 5% dengan cara dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari
4. (P2): Mencit diberi emulgel minyak buah merah konsentrasi 10% dengan cara dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari
5. (P3): Mencit diberi emulgel minyak buah merah konsentrasi 15% dengan cara dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari

4.6.4.2 Perlakuan Pada Hewan Coba

Perlakuan pada hewan coba dilakukan dengan memberikan luka insisi atau luka sayat pada punggung mencit (*Mus musculus*). Sayatan pada punggung mencit diberikan dengan panjang 2 cm dan kedalaman 0,2 cm, luka dengan kedalaman tersebut akan menyebabkan rusaknya kulit pada lapisan epidermis hingga dermis bagian atas dengan rusaknya kulit pada lapisan epidermis hingga lapisan dermis bagian atas, merupakan luka insisi stadium II. Selanjutnya perlakuan pada luka sayat dilakukan mulai hari ke 1 sampai hari ke 14. Perlakuan dilakukan sebanyak 2 kali sehari yaitu pada pagi dan sore hari. Luka sayat dirawat secara terbuka hingga sembuh dengan didokumentasikan menggunakan kamera digital.

Tahapan perlakuan pada hewan coba:

1. Tahap awal yaitu bulu disekitar daerah punggung mencit yang akan dibuat luka insisi dicukur dan dibersihkan dengan alcohol swab. Kemudian dilakukan anestesi menggunakan jenis Ketamine dan Xylazine dengan dosis 1:1 (5 mg/kg) secara intramuskular pada bagian paha (otot tubuh) mencit dan ditunggu hingga mencit hilang kesadaran. Setelah itu dilakukan pembuatan luka insisi pada kulit punggung mencit menggunakan scalpel (silet) sepanjang 2 cm dengan kedalaman 0,2 cm sampai lapisan dermis atas.
2. Luka sayat pada mencit yang sudah dilukai pada bagian punggungnya masing – masing diberi perawatan berdasarkan kelompok kontrol yang telah ditentukan. Emulgel minyak buah merah dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan dengan 3 konsentrasi dosis yang berbeda yaitu 5%, 10% dan

15%. Kontrol negatif (tanpa perlakuan) diberikan basis gel, dan kontrol positif (diberikan povidone iodine 10%)

3. Perawatan luka dimulai pada hari ke-1 sampai hari ke-14 sebanyak 2 kali sehari pada pagi hari dan sore hari.

4.6.4.3 Pengambilan Jaringan Kulit

Hewan coba yang telah diberi perlakuan diterminasi dengan metode *sevical dislocation*. *Cervical dislocation* teknik dengan menggunakan alat – alat yang tersedia, amat praktis dilakukan pada mencit, tikus, dan hewan spesies kecil lainnya yang serupa. *Cervical dislocation* menggunakan alat yang menyebabkan luksasi vertebra servikal tanpa penghancuran primer tulang (Linares *et al.*, 2017). Hewan coba diterminasi pada hari ke 14 dengan jumlah 6 ekor per kelompok. Setelah diterminasi, jaringan kulit yang sudah diberi perlakuan diambil dan dibuat dalam sediaan histopatologi selanjutnya disimpan dalam formalin 10%.

4.6.4.4 Pengamatan Angiogenesis

Angiogenesis diamati dengan menghitung jumlah pembuluh darah yang muncul pada preparat histologi yang dibuat menggunakan Haematoxylin Eosin dan diamati dengan mikroskop Olympus perbesaran 400x dengan 5 lapang pandang (Gunawan *et al.*, 2019). Pengamatan dilakukan dengan cara menghitung secara manual menggunakan aplikasi *Image Raster*.

$$\Sigma \text{ Pembuluh darah} = n1 + n2 + n3 \dots dst + nx$$

Keterangan:

n: Jumlah pembuluh darah yang diamati pada lapang pandang

x: Jumlah lapang pandang yang diamati.

4.6.5 Analisis Data dan Pengolahan Data

4.6.5.1 Uji Normalitas

Uji normalitas data dilakukan untuk mengetahui apakah data sampel yang digunakan berasal dari populasi yang berdistribusi normal atau tidak (Maknunah & nur laili, 2019). Jenis uji normalitas yang digunakan dalam penelitian ini adalah Shapiro Wilk dengan bantuan alat SPSS. Uji *Shapiro Wilk* dilakukan untuk mengetahui sebaran data acak suatu sampel kecil. Alasan menggunakan uji *Shapiro Wilk* dalam penentuan uji normalitas data dikarenakan sampel yang digunakan dalam penelitian ini kurang dari 50 ekor. Suatu data dikatakan berdistribusi normal apabila p-value hasil penghitungan lebih besar dari $\alpha = 0,05$ (Suardi, 2019). Begitu juga sebaliknya apabila nilai p-value hasil penghitungan lebih kecil dari $\alpha = 0,05$ maka tidak bisa dikatakan berdistribusi normal (Dahlan, 2014)

4.6.5.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui kedua kelompok sampel memiliki kesamaan karakteristik (homogen) atau tidak. Jenis uji homogenitas yang digunakan pada penelitian kali ini yaitu uji Levene. Alasan digunakannya uji Levene dalam uji homogenitas dikarenakan uji ini berdasar pada desain penelitian yang memunculkan data dengan jumlah kelompok lebih dari dua. Perhitungan uji Levene dilakukan dengan bantuan SPSS (Putra *et al.*, 2019). Data atau sampel yang didapatkan dikatakan homogen apabila uji *Levene's test* telah memenuhi persyaratan homogenitas apabila data menunjukkan p value $> 0,05$, maka dapat disimpulkan data adalah homogen, dan apabila hasil yang didapat $< 0,05$ maka data atau sampel yang telah didapat dikatakan belum memenuhi persyaratan (Dahlan, 2014).

Apabila data berdistribusi normal dan homogen pada uji statistik maka dilakukan uji parametric *One Way* ANOVA sedangkan data yang tidak berdistribusi normal dan tidak homogen akan diuji menggunakan uji non parametrik. Uji statistik non-parametrik bisa dilakukan dengan uji Kruskal Wallis. Uji Kruskal Wallis adalah uji yang digunakan untuk membandingkan dua atau lebih kelompok data sampel. H_0 dalam uji Kruskal Wallis adalah bahwa sampel berasal dari populasi yang sama. Dikatakan terdapat perbedaan yang signifikan jika signifikansi nilai kritis $< 0,05$ (H_0 ditolak). Hasil akhir uji Kruskal Wallis berupa nilai $p > 0,05$ dengan asumsi menerima H_1 dan menolak H_0 (Tyastirin & Hidayati, 2017).

4.6.5.3 Uji One Way ANOVA

Uji *One Way* ANOVA merupakan teknik statistika parametrik yang digunakan untuk membandingkan nilai rata-rata yang berasal dari masing-masing kelompok perlakuan dengan cara mengetahui minimal ada dua kelompok yang berbeda signifikan. Apabila terdapat perbedaan signifikan, maka akan dilakukan analisa BNT (Beda Nyata Terkecil) yang dikenal sebagai LSD (*Least Significance Different*) (Rojihah et al., 2015). Syarat uji *One Way* ANOVA memiliki ketentuan berupa jika probabilitas lebih besar daripada taraf signifikansi ($p > 0,05$) menjadikan H_0 diterima, sedangkan jika probabilitas lebih kecil daripada taraf signifikansi ($p \leq 0,05$) menjadikan H_0 ditolak (Adi dan Masruri, 2017). Uji *One Way* ANOVA merupakan uji statistik yang dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata sampel yang lebih dari 2 kelompok yang kemudian akan dibandingkan. Uji *One Way* ANOVA merupakan bagian dari uji parametrik yang memiliki dugaan bahwa data berdistribusi normal dan pada masing-masing kelompok memiliki varian yang sama (homogen). Apabila terdapat perbedaan signifikan, maka akan

dilakukan analisa BNT (Beda Nyata Terkecil) yang dikenal sebagai LSD (*Least Significance Different*). Kesimpulan dibuat berdasarkan nilai p , hipotesis dikatakan diterima bila nilai $p > 0,05$ berarti sama atau tidak memiliki beda signifikansi, namun ditolak jika bila nilai $p \leq 0,05$ berarti memiliki perbedaan yang signifikan (Dahlan, 2014).

4.6.5.4 Uji LSD (*Least Singnificant Difference*)

Uji LSD merupakan analisis lanjutan untuk mengetahui perlakuan mana yang berbeda secara signifikan apabila hipotesis nol (H_0) ditolak (Diwangkari *et al.*, 2016). Sehingga, jika $p \leq 0,05$ berarti terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan. Menurut Diwangkari *et al* (2016) uji post hoc LSD merupakan suatu prosedur lanjutan untuk mengetahui perlakuan mana yang berbeda secara signifikan apabila hipotesis nol (H_0) ditolak. Apabila nilai signifikansi $< 0,05$ maka artinya H_0 ditolak dan H_1 diterima, sehingga dapat diasumsikan bahwa kelompok yang telah diuji memiliki populasi yang tidak identic yaitu setidaknya terdapat rata rata satu kelompok yang nilainya berbeda dengan nilai rata rata kelompok yang lain (Purnomo & Syamsul, 2017).

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai pengaruh emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) terhadap angiogenesis pada luka insisi mencit (*Mus musculus*) dilakukan pada bulan Januari 2022 – Maret 2022 di Laboratorium Hewan Coba dan Laboratorium Teknologi Farmasi Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental untuk menguji pengaruh emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) terhadap angiogenesis pada luka insisi mencit (*Mus musculus*). Subjek penelitian dibagi menjadi 5 kelompok, dimana masing masing kelompok terdiri dari 5 sampel yang diberi perlakuan berupa pengaplikasian emulgel sebanyak 2 kali sehari ke kulit punggung mencit yang telah diinsisi. Total sampel sebanyak 25 ekor mencit jantan dan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok P1, kelompok P2 dan kelompok P3. Masing – masing kelompok diberikan perlakuan yang berbeda - beda, untuk kelompok kontrol negatif diberikan basis gel, kelompok kontrol positif diberikan povidone iodine 10% (betadine), dan untuk kelompok P1, P2, P3 diberikan emulgel minyak buah merah masing masing dengan konsentrasi minyak buah merah yang berbeda, dimulai dari konsentrasi 5% (P1), 10% (P2), dan 15% (P3), perlakuan diberikan selama 14 hari. Setelah itu, masing – masing mencit di dislokasi dan diambil kulit yang telah diinsisi, lalu dilakukan pemeriksaan histologis dan dihitung jumlah angiogenesis, dari jumlah angiogenesis tersebut dapat dilihat berapakah dosis yang efektif sehingga dapat dilihat bagaimana pengaruh pada penyembuhan luka insisi mencit.

5.1 Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.)

Minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari CV. Made Mulya Asih di Papua. Minyak buah merah berasal dari buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.). Tanaman ini tumbuh di habitat aslinya yaitu pulau Papua dan tumbuh di dataran rendah dekat pantai sampai dataran tinggi (Malik & Lestari, 2015). Kandungan senyawa minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) dapat diketahui dengan cara menganalisis senyawa menggunakan metode GC (*Gas Chromatography*). Analisis ini dilakukan di PT. Saraswanti Indo Genetech Bogor. Hasil dari analisis dengan GC ini yaitu asam lemak tak jenuh terkandung sebesar 79,701%. Asam lemak tak jenuh yang terkandung dalam minyak buah merah yaitu asam oleat dengan konsentrasi sebesar 72,101%, asam linoleat dengan konsentrasi 5,189% dan asam linolenat dengan konsentrasi 0,789%.

Selain asam lemak yang terkandung dalam minyak buah merah terdapat zat aktif lain seperti senyawa karotenoid dan tokoferol, namun senyawa tokoferol dan karotenoid tidak bisa dideteksi menggunakan GC dikarenakan analisis GC lebih cocok untuk menganalisis senyawa yang kompleks dan memiliki perbedaan titik didih yang kecil seperti asam lemak (Pontoh & Buyung, 2011), sehingga untuk menganalisis adanya senyawa karotenoid dan tokoferol dapat menggunakan metode spektrofotometer UV – Vis. Menurut Wabula *et al.*, (2019), analisis kandungan antioksidan pada buah merah dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV – Vis dengan panjang gelombang 680 - 780. Menurut

(Wiryanta, 2005) masing – masing terkandung dengan total konsentrasi sebesar 12.000 ppm dan 11.000 ppm

5.2 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.)

Sediaan emulgel minyak buah merah dibuat 3 formula yaitu F1, F2, F3 yang ditambahkan zat aktif minyak buah merah masing masing dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15%. Langkah pertama yang dilakukan dalam pembuatan emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) yaitu membuat basis gel, kemudian dilanjutkan dengan membuat emulsi dari minyak buah merah. Setelah dibuat basis gel dan emulsi minyak buah merah, langkah selanjutnya adalah mencampurkan keduanya hingga didapatkan formula emulgel minyak buah merah dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15%.

5.2.1 Pembuatan Basis Gel Kombinasi Karbomer dan HPMC

Pembuatan gel memerlukan suatu basis agar mendapatkan hasil gel dengan konsistensi yang baik dan homogen. Basis gel dibuat kombinasi antara Karbomer dan HPMC, kedua basis tersebut dibutuhkan karena dalam formulasi gel perlu adanya zat tambahan yang dinamakan *gelling agent*. *Gelling agent* merupakan komponen yang berfungsi menurunkan tegangan antar muka antara dua fase dalam keadaan normal tidak saling bercampur, sehingga keduanya dapat bercampur dengan baik (Sarungallo, Uhi, *et al.*, 2014). Penggunaan basis gel kombinasi antara karbomer dan HPMC akan menghasilkan basis gel yang memiliki sifat mudah didispersikan oleh air dengan konsentrasi kecil yaitu 0,5 – 2% dapat memberikan kekentalan yang cukup, dan penggunaan basis ini dapat meningkatkan viskositas dari formulasi gel yang telah dibuat (Tambunan & Sulaiman, 2018). Selain itu,

formulasi yang dihasilkan akan berwarna bening dan mempunyai kadar toksik yang rendah (Saraung *et al.*, 2018).

Pembuatan basis gel menggunakan bahan seperti, HPMC, TEA, karbomer, dan aquadest. Menurut Saraung *et al.*, (2018) tujuan ditambahkan TEA (Triethanolamine) yaitu berfungsi sebagai penetral pH dari basis karbomer, hal tersebut dikarenakan ketika karbomer di dalam larutan berair memiliki pH 2,5 – 4 sehingga membutuhkan Triethanolamine (Rahmatullah *et al.*, 2020). Adanya karbomer dalam pembuatan basis gel menjadikan gel mudah terdispersi dalam air dengan konsentrasi kecil dan berfungsi sebagai basis gel dengan kekentalan yang cukup (Rowe *et al.*, 2009)



Gambar 5. 1 Sediaan Basis Gel Kombinasi Karbomer dan HPMC

Adanya basis gel dalam formulasi gel merupakan suatu pembawa obat untuk kontak dengan permukaan kulit, dikarenakan zat aktif dalam sediaan gel akan masuk ke dalam basis gel atau pembawa, dengan adanya basis gel atau pembawa untuk sediaan topikal akan memiliki pengaruh sangat besar terhadap absorpsi obat (Sari *et al.*, 2016).

5.2.2 Pembuatan Emulsi Minyak Buah Merah

Pembuatan Emulsi Minyak Buah Merah dilakukan setelah pembuatan basis Karbomer dan HPMC. Emulsi Minyak Buah Merah dibuat menjadi 3 formulasi,

formulasi pertama emulsi dibuat dengan konsentrasi minyak buah merah sebesar 5%, formulasi kedua dibuat dengan konsentrasi minyak buah merah sebesar 10%, formulasi ketiga dibuat dengan konsentrasi minyak buah merah sebesar 15%. Pembuatan emulsi kali ini dilakukan dengan mencampurkan fase minyak sedikit demi sedikit kedalam fase air. Adapun fase minyak yang digunakan pada pembuatan emulsi minyak buah merah yaitu minyak buah merah, propil paraben, span 80 dan BHT, untuk fase air yang digunakan pada pembuatan emulsi minyak buah merah kali ini yaitu propilen glikol, tween 80 dan metil paraben.

Propilen glikol ditambahkan pada pembuatan emulsi berfungsi sebagai humektan, humektan disini dapat berpengaruh terhadap terjadinya swelling dan viskoelastisitas gel (Istiqomah & Akuba, 2021). Menurut Hendradi *et al* (2013) propilen glikol mampu menahan penguapan air pada sediaan dan di kulit berfungsi sebagai moisturizer (pelembab). Metil paraben dan propil paraben dalam pembuatan emulsi berfungsi sebagai bahan pengawet yang mampu mencegah kontaminasi mikroba, kombinasi metil paraben dan propil paraben akan menghasilkan pengawet dengan aktivitas antimikroba yang kuat (Sulastri & Chaerunisaa, 2018). Pada proses pembuatan emulsi juga membutuhkan bahan tambahan yang berfungsi sebagai antioksidan seperti BHT. Menurut Halid & Saleh (2019) penambahan BHT sebagai antioksidan pada sediaan emulsi bertujuan untuk mencegah proses oksidasi fase minyak. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menangkal atau meredam dampak negatif dari oksidan (Aprilia et al., 2018).

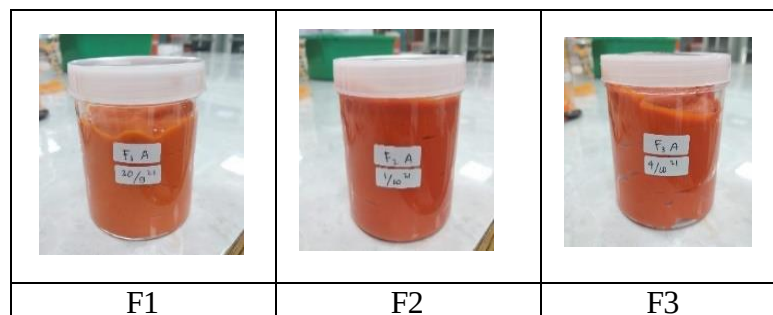


Gambar 5. 2 Sediaan Emulsi Minyak Buah Merah

Pengemulsi yang digunakan dalam pembuatan emulsi yaitu kombinasi span 80 dan tween 80. Penggunaan tween 80 sebagai pengemulsi yang dikombinasikan dengan span 80 sering digunakan dan penggunaan kombinasi pengemulsi yang larut dalam air dengan pengemulsi yang larut dalam lemak dapat menghasilkan sediaan emulsi yang lebih stabil dibandingkan ketika menggunakan pengemulsi tunggal (Rusli *et al.*, 2021).

5.5.3 Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah

Emulgel minyak buah merah dibuat dengan mencampurkan emulsi kedalam basis gel sedikit demi sedikit. Adanya penambahan TEA pada pembuatan basis gel akan berpengaruh pada peningkatan viskositas atau kekentalan pada emulgel (Istiqomah & Akuba, 2021).



Gambar 5. 3 Sediaan Emulgel Minyak Buah Merah

Minyak buah merah dibuat dalam sediaan emulgel dikarenakan sediaan emulgel memiliki beberapa keuntungan seperti tidak lengket, tidak berminyak, mudah dibersihkan, mudah penyebarannya, lembut, mudah dicuci, transparan dan nyaman ketika digunakan (Djuwarno *et al.*, 2021). Disamping itu, minyak buah memiliki sifat yang hidrofobik yaitu sulit diformulasikan dalam suatu bentuk yang mengandung banyak air seperti gel, sehingga cocok jika diformulasikan dalam sediaan emulgel, selain itu, pada emulgel terdapat fase minyak dalam sistem emulsi, sebagai salah satu pembawa yang baik bagi zat aktif yang bersifat hidrofobik (Daud & Suryanti, 2017).

5.3 Hasil Penelitian

5.3.1 Hasil Pengamatan Jumlah Angiogenesis

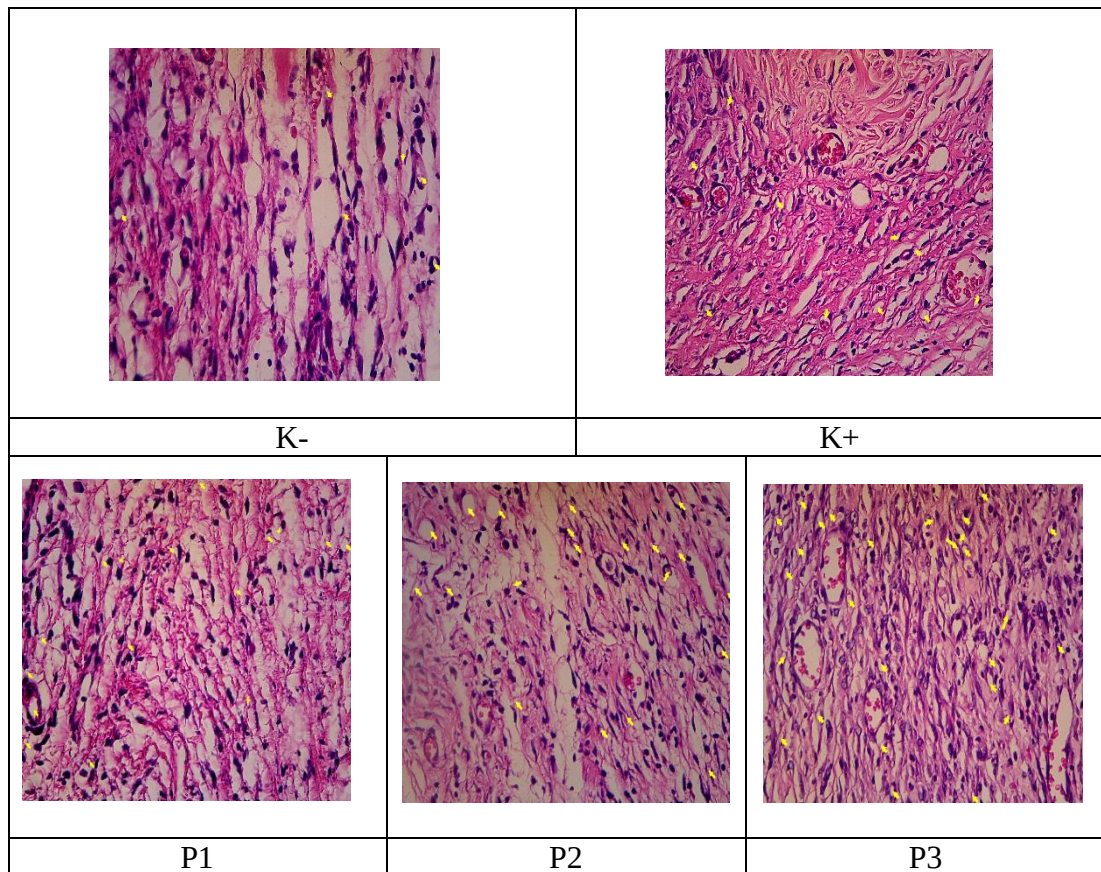
Pengamatan histopatologi dilakukan dengan pembuatan luka insisi terlebih dahulu pada punggung mencit. Luka insisi dibuat pada sekitar punggung mencit yang telah dicukur bulunya, sebelum dicukur bulunya mencit diberikan alcohol swab untuk membersihkan area punggung mencit. Penggunaan alcohol swab selain digunakan untuk membersihkan area punggung mencit, juga dapat menurunkan tingkat kontaminasi bakteri (Laksono *et al* 2020). Setelah dilakukan pencukuran bulu mencit, kemudian dilakukan anestesi menggunakan jenis ketamine dan xylazine, dimana dosis ketamine yang digunakan yaitu 1:1 (5 mg/kg) dengan rute intramuskular pada bagian paha mencit dan ditunggu hingga hilang kesadaran (Santos et al 2021).

Kombinasi ketamine dan xylazine paling sering digunakan, kedua obat ini merupakan agen kombinasi yang saling melengkapi antara efek analgesik dan

relaksasi otot, ketamine memberikan efek analgesik sedangkan xylazine menyebabkan relaksasi otot yang baik, selain itu anestesi dengan ketamine-xylazine memiliki efek yang lebih pendek jika dibandingkan dengan pemberian ketamine saja, karena dengan mengkombinasikan keduanya akan menghasilkan relaksasi muskulus yang baik tanpa konvulsi (Yusuf *et al.*, 2018).

Setelah dilakukan anestesi pada bagian paha mencit, selanjutnya diberikan luka insisi pada punggung mencit. Pemberian luka insisi dilakukan dengan menyayat sepanjang 2 cm dan kedalaman 0,2 cm menggunakan silet. Selanjutnya luka insisi yang telah dibuat diberi terapi sebanyak 2 kali sehari selama 14 hari sesuai dengan kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3. Adapun variasi dosis yang digunakan bertujuan untuk mengetahui dosis yang optimal dari emulgel minyak buah merah yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

Pengaruh emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) terhadap angiogenesis pada luka insisi mencit (*Mus musculus*) dapat diketahui dengan mengamati hasil preparat histologi kulit mencit yang telah dilakukan pewarnaan dengan *Hematoksilin-eosin* (HE). Pengamatan histologi menggunakan mikroskop cahaya merk *Olympus* dengan perbesaran 400 kali. Hasil pengamatan berupa gambar diamati dengan *Software Image Raster 3.0*. pengamatan dilakukan dari 5 lapang pandang yang berbeda. Pengamatan dilakukan untuk mengetahui jumlah angiogenesis yang muncul pada tiap kelompok perlakuan secara mikroskopis.



Gambar 5. 4 Hasil pengamatan angiogenesis dengan menggunakan pewarnaan HE pada K-, K+, P1, P2, P3 dengan perbesaran 400x ditunjukkan oleh tanda panah kuning

Gambar 5.4 merupakan gambar hasil pengamatan jumlah angiogenesis pada setiap kelompok perlakuan. Berdasarkan gambar diatas dapat dilihat bahwa jumlah angiogenesis yang muncul pada setiap kelompok menunjukkan hasil yang berbeda beda. Pada gambar terlihat bahwa angiogenesis yang muncul memiliki penampakan bentuk bulat dengan selapis sel endotel dan berwarna pink keunguan dengan eritrosit yang berwarna kemerahan. Pada kelompok kontrol menunjukkan angiogenesis dengan jumlah tidak terlalu banyak, seperti yang terlihat pada kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif, untuk kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 menunjukkan jumlah angiogenesis lebih besar dari kelompok

kontrol negatif dan kontrol positif. Perhitungan jumlah angiogenesis dilakukan dengan menggunakan software *image raster* 3.0. Setelah dilakukan perhitungan jumlah angiogenesis pada setiap kelompok didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 5. 1 Hasil perhitungan jumlah angiogenesis

Kelompok \ Mencit	Jumlah Angiogenesis					Mean $\pm$ SD
	1	2	3	4	5	
K-	26	28	36	38	33	32,20 $\pm$ 5,119
K+	39	44	36	46	37	40,40 $\pm$ 4,393
P1	53	64	73	62	74	65,20 $\pm$ 8,643
P2	64	53	72	71	64	68,80 $\pm$ 14,325
P3	87	69	92	97	72	83.40 $\pm$ 12,341

Keterangan:

1. Kelompok Negatif (K-): Mencit diberi basis gel kombinasi karbomer dan HPMC dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari
2. Kelompok Positif (K+): Mencit diberi povidone iodine 10% diteteskan 2 kali sehari selama 14 hari
3. Kelompok Perlakuan 1 (P1): Mencit diberi emulgel minyak buah merah 5% dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari
4. Kelompok Perlakuan 2 (P2): Mencit diberi emulgel minyak buah merah 10% dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari
5. Kelompok Perlakuan 3 (P3): Mencit diberi emulgel minyak buah merah 15% dioleskan 2 kali sehari selama 14 hari

Berdasarkan hasil perhitungan jumlah angiogenesis pada tabel 5.1, menunjukkan rerata jumlah angiogenesis pada kelompok kontrol negatif (K-) memiliki jumlah terendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain dikarenakan pada kelompok kontrol negatif (K-) mencit hanya diberikan terapi berupa basis gel yang dioleskan pada punggung mencit, dimana basis gel sendiri tidak mengandung zat aktif apapun atau tanpa kandungan obat, yang berkhasiat untuk membantu dalam proses penyembuhan luka insisi. Pada kelompok kontrol positif (K+) diberikan terapi berupa povidone iodine 10%, dapat dilihat bahwa jumlah angiogenesis mengalami peningkatan lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-).

Hasil jumlah angiogenesis pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) menunjukkan peningkatan lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok kontrol negatif (K-). Pada tiga kelompok perlakuan diberikan terapi berupa emulgel minyak buah merah dengan konsentrasi yang berbeda beda, yaitu mulai dari 5%, 10%, dan 15%, sedangkan jumlah angiogenesis tertinggi ditunjukkan pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan emulgel minyak buah merah dengan konsentrasi 15%. Hal ini menunjukkan bahwa emulgel minyak buah merah dapat mempengaruhi jumlah angiogenesis yang muncul, selain itu dengan adanya peningkatan pada jumlah angiogenesis menunjukkan bahwa emulgel minyak buah merah dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka.

5.3.2 Hasil Analisis Data

Data hasil perhitungan jumlah angiogenesis kemudian diolah secara statistik dengan menggunakan *SPSS 25*. Analisis statistik pengaruh emulgel minyak buah merah terhadap angiogenesis pada luka insisi mencit yaitu meliputi uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*, uji homogenitas menggunakan uji *Levene*, uji beda menggunakan *One Way Anova* (parametrik) dan uji lanjutan dengan menggunakan *LSD (Least Significance Different)*.

5.3.2.1 Uji Normalitas

Analisis data pertama yang dilakukan yaitu uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Hasil analisis data dari uji *Shapiro wilk* dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5. 2 Perhitungan angiogenesis dengan uji *Shapiro Wilk*.

Kelompok Perlakuan	Nilai P-Value Shapiro-Wilk	Keterangan
K-	0.641	Distribusi data normal
K+	0.410	
P1	0.553	
P2	0.180	
P3	0.419	

Berdasarkan hasil analisis pada tabel diatas, dapat diperoleh bahwa nilai signifikansi $> 0,05$. Maka dapat dikatakan bahwa data jumlah angiogenesis berdistribusi normal, sehingga asumsi normalitas data dapat dipenuhi. Data tersebut kemudian dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene's Test*. Data yang diperoleh dengan uji *Levene* dapat dilihat pada tabel 5.3.

5.3.2.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas pada penelitian kali ini menggunakan uji *Levene's Test*. Uji ini dapat dilakukan dikarenakan data yang telah diuji normalitas, menunjukkan hasil data yang berdistribusi normal. Berdasarkan pada desain penelitian dilakukannya uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene's Test* bertujuan untuk menguji apakah sebaran data tersebut homogen atau tidak. Dikatakan homogen apabila data memiliki P-value sig. $> 0,05$ (Ikhlās, 2020).

Tabel 5. 3 Hasil uji homogenitas dengan *Levene's Test*

Kelompok Perlakuan	Nilai P-Value Levene's Test	Keterangan
K-	0,199	Homogen
K+		
P1		
P2		
P3		

Berdasarkan hasil uji homogenitas pada tabel 5.3 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,199. Hal ini menyatakan bahwa data jumlah angiogenesis

terbukti homogen dengan signifikansi. $> 0,05$. Setelah dilakukan uji normalitas dan homogenitas diatas diperoleh data yang normal dan homogen, kemudian dapat dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan *One Way Anova*.

5.3.2.3 Uji *One Way Anova*

Selanjutnya dilakukan uji *One Way Anova*, uji ini dilakukan setelah didapatkan hasil dari uji normalitas dan homogenitas, dari kedua uji tersebut diperoleh data yang normal dan homogen, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan uji *One Way Anova*. Hasil analisis data uji *One Way Anova* dapat dilihat pada tabel 5.4.

Tabel 5. 4 Hasil uji *One Way Anova*

Kelompok Perlakuan	Nilai <i>P-Value One Way Anova</i>	Keterangan
K-	0,000	Berbeda Signifikan
K+		
P1		
P2		
P3		

Berdasarkan uji *One Way Anova* pada jumlah angiogenesis dengan kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan P1, P2 serta P3 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,000 lebih kecil dibandingkan dengan nilai α yaitu sebesar 0,05. Berdasarkan hasil pengujian maka H_0 ditolak karena terdapat perbedaan yang signifikan terhadap jumlah angiogenesis dalam setiap kelompok perlakuan. Apabila H_0 ditolak maka untuk mengetahui beda signifikan dari setiap kelompok perlakuan, dilakukan uji lanjutan yaitu Post Hoc LSD (*Least Significance Different*).

5.3.2.4 Uji *Post Hoc* Least Significant Difference (LSD)

Uji *Post Hoc* LSD (*Least Significance Different*). digunakan untuk melihat kelompok perlakuan yang bermakna terhadap jumlah angiogenesis pada luka insisi. Hasil analisis dari uji *post hoc* LSD dapat dilihat pada tabel 5.5 dibawah ini:

Tabel 5. 5 Hasil Uji Post Hoc LSD

Perlakuan	K-	K+	P1	P2	P3
K-		0,200	0,000*	0,000*	0,000*
K+	0,200		0,001*	0,000*	0,000*
P1	0,000*	0,001*		0,567	0,000*
P2	0,000*	0,000*	0,567		0,028*
P3	0,000*	0,000*	0,008*	0,028*	

Keterangan *: Berbeda signifikan

1. Kontrol negatif (K-) : mencit diberikan basis gel
2. Kontrol positif (K+) : mencit diberikan povidone iodine 10%
3. Perlakuan 1 (P1) : mencit diberikan emulgel minyak buah merah konsentrasi 5%
4. Perlakuan 2 (P2) : mencit diberikan emulgel minyak buah merah konsentrasi 10%
5. Perlakuan 3 (P3) : mencit diberikan emulgel minyak buah merah konsentrasi 15%

Berdasarkan hasil pengujian *Post Hoc* LSD diatas dapat dijelaskan bahwa kelompok kontrol negatif (K-) yang diberikan terapi basis gel dan kontrol positif (K+) yang diberi terapi povidone iodine 10% berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) yang diberikan emulgel minyak buah merah konsentrasi 5%,10%, dan 15%, tetapi antara kelompok kontrol negatif (K-) dan kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan, sehingga menunjukkan bahwa pemberian povidone iodine 10% dan pemberian basis gel memberikan pengaruh yang sama terhadap jumlah angiogenesis.

Kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok kontrol negatif (K-). Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) memberikan pengaruh yang berbeda

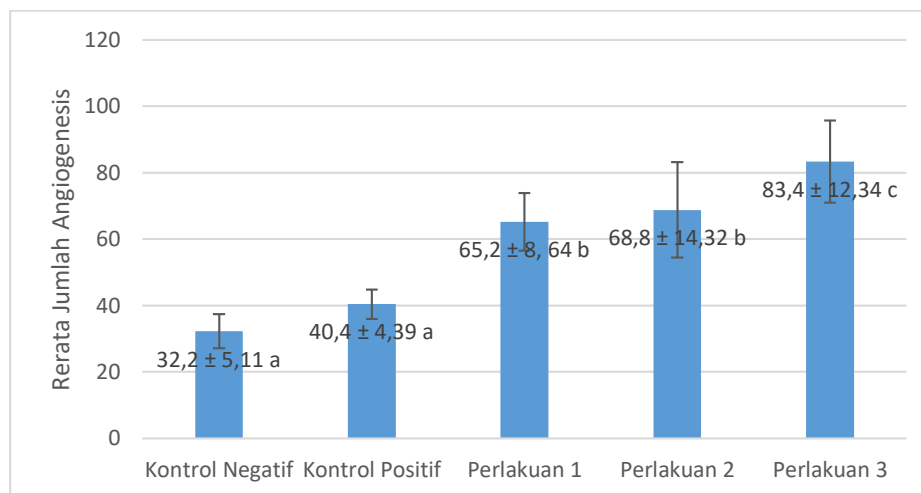
terhadap angiogenesis dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+). Pada kelompok perlakuan, P1 dan P2 tidak berbeda signifikan tetapi keduanya (kelompok P1 dan P2) berbeda signifikan terhadap kelompok P3. Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok P1 dan P2 memiliki pengaruh yang sama terhadap angiogenesis, tetapi keduanya (kelompok P1 dan P2) memiliki pengaruh yang berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P3.

5.4 Pengaruh Emulgel Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus Lamk.*) terhadap Angiogenesis pada Luka Insisi Mencit (*Mus musculus*)

Penelitian mengenai aktivitas emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus Lamk.*) terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*) terbukti memiliki pengaruh terhadap jumlah angiogenesis pada proses penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*). Hal tersebut dapat dilihat dari adanya peningkatan jumlah angiogenesis pada penelitian ini. Adanya peningkatan jumlah angiogenesis dapat dilihat dari hasil pengamatan histopatologi. Peningkatan tersebut menunjukkan bahwa emulgel minyak buah merah berpotensi menjadi alternatif bagi masyarakat untuk digunakan sebagai terapi penyembuhan luka insisi.

Berdasarkan hasil analisis uji *One way Anova* didapatkan hasil p-value sebesar 0,000 ($< 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol positif (K+), kelompok kontrol negatif (K-), kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3. Selain ditunjukkan secara statistik hasil penelitian juga ditunjukkan dengan rerata jumlah angiogenesis, berikut

diagram rerata jumlah angiogenesis pada seluruh kelompok kontrol dan kelompok perlakuan:



Gambar 5. 5 Histogram Rata-rata Jumlah Angiogenesis

Berdasarkan gambar diatas diagram rerata jumlah angiogenesis terendah ditunjukkan pada kelompok kontrol negatif (K-), hal tersebut dikarenakan pada kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberikan terapi basis gel, dimana basis gel sendiri tidak mengandung zat aktif apapun atau tanpa ada kandungan obat, yang berkhasiat untuk membantu dalam proses penyembuhan luka. Selain kelompok kontrol negatif (K-) jumlah angiogenesis pada kelompok kontrol positif (K+) diberikan terapi berupa povidone iodine 10% juga menunjukkan hasil lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Hal ini dikarenakan penggunaan povidone iodine 10% terhadap penyembuhan luka dapat menghambat proses pembentukan fibroblas, sehingga akan menghambat faktor pertumbuhan yang dapat merangsang angiogenesis seperti FGF (*Fibroblast Growth Factor*) (Dewi, 2012). Selain itu, penggunaan povidone iodine menghasilkan penyembuhan yang

lebih lama dengan meninggalkan bekas luka karena povidone iodine 10% memiliki efek iritatif (Nurdiantini *et al*, 2017)

Berdasarkan gambar diatas juga dapat dilihat bahwa rata-rata jumlah angiogenesis meningkat pada semua kelompok perlakuan. Rata-rata jumlah angiogenesis pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) menunjukkan hasil peningkatan lebih besar daripada kelompok kontrol positif (K+) dan kontrol negatif (K-). Hal tersebut kemungkinan disebabkan adanya zat aktif seperti karotenoid, tokoferol dan asam lemak pada emulgel minyak buah merah yang memiliki peran dalam munculnya angiogenesis, sehingga dengan adanya kandungan tersebut dapat meningkatkan jumlah angiogenesis dan menyebabkan penyembuhan luka insisi terjadi lebih cepat. Menurut Gunawan *et al* (2019) menyatakan bahwasanya semakin banyak ditemukannya angiogenesis maka semakin cepat perbaikan jaringan yang terjadi sehingga proses kesembuhan luka akan semakin cepat.

Peningkatan jumlah angiogenesis disebabkan adanya zat aktif asam lemak tak jenuh yang terkandung dalam minyak buah merah yang memiliki fungsi merangsang pelepasan proangiogenic dengan cara melibatkan peningkatan kadar sitokin proangiogenic, seperti VEGF, PDGF dan TGF- β , yang selanjutnya akan mengaktifkan munculnya angiogenesis, selain itu juga berperan dalam proliferasi sel endotel dan migrasi sel (Zong *et al*, 2020). Selain berfungsi dalam merangsang munculnya angiogenesis pada luka, asam lemak tak jenuh seperti omega 9, omega 6, dan omega 3, dalam proses penyembuhan luka berperan sebagai mediator inflamasi, sehingga dapat meningkatkan neovaskularisasi (Firdaus *et al.*, 2020). Asam lemak tak jenuh merupakan senyawa terbesar yang terkandung dalam minyak

buah merah yaitu sebesar 79,7 %, hal tersebut sesuai dengan hasil dari analisis menggunakan *Gas Chromatography* (GC) pada PT. Saraswanti Indo Genetech. Hal tersebut menjadi faktor pendukung bahwa peningkatan jumlah angiogenesis disebabkan adanya asam lemak tak jenuh yang terkandung dalam emulgel minyak buah merah, sehingga dengan adanya peningkatan jumlah angiogenesis dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka pada mencit.

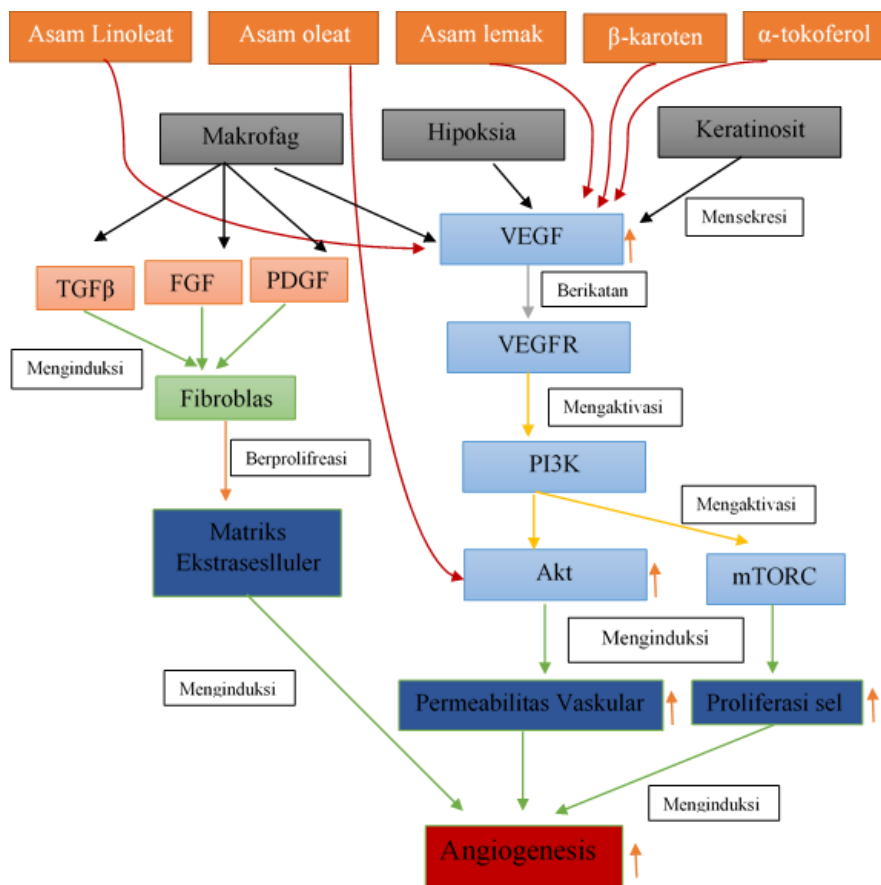
Proses penyembuhan luka insisi juga dapat dipengaruhi adanya asam linoleat yang terkandung dalam minyak buah merah. Asam linoleat berfungsi dalam menginduksi migrasi sel inflamasi dan meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) di jaringan luka. Asam linoleat meningkatkan produksi VEGF, hal tersebut terjadi setelah adanya aktivasi sel endotel dan fibroblas, dengan adanya peningkatan produksi faktor proangiogenik oleh asam linoleat dapat menyebabkan peningkatan vaskularisasi dan angiogenesis (Rodrigues et al., 2016). Menurut penelitian Rodrigues *et al* (2016) menyatakan dengan peningkatan kadar VEGF dan jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk mendukung proporsi bahwa asam linoleat menginduksi angiogenesis. Adapun penelitian yang dilakukan oleh Silva *et al* (2018) selama fase proliferasi diamati asam linoleat meningkatkan jumlah pembuluh darah di jaringan luka, yang terkait dengan peningkatan konsentrasi VEGF dan ekspresi ANGPT-2.

Kandungan asam lemak lainnya yang memiliki peran dalam proses angiogenesis pada penyembuhan luka yaitu asam oleat. Asam oleat berfungsi meningkatkan angiogenesis dengan cara menginduksi aktivasi AKT 1 dan AKT 2.

Adapun fungsi lain dari asam oleat yaitu dapat menginduksi proliferasi sel dan migrasi sel dalam proses penyembuhan luka (Samson, 2020).

Selain mengandung asam lemak tak jenuh minyak buah merah juga mengandung senyawa karotenoid seperti β -karoten dan mengandung senyawa tokoferol seperti α -tokoferol. Kedua senyawa tersebut juga mempunyai peran dalam proses angiogenesis. β -karoten berfungsi menstimulasi munculnya angiogenesis dengan cara meningkatkan jumlah kapiler yang melebar pada dermis (Zinder *et al.*, 2019), dengan adanya senyawa β -karoten merupakan salah satu penyebab adanya peningkatan angiogenesis pada penelitian ini. Menurut Hormozi *et al* (2015) menyatakan bahwa senyawa β -karoten dapat menginduksi ekspresi gen angiogenik dan merangsang diferensiasi sel, dalam hal ini gen angiogenik yang berpengaruh pada induksi angiogenesis yaitu VEGF.

Senyawa α -tokoferol berperan pada proses angiogenesis dengan cara menstimulasi munculnya VEGF, adanya VEGF berperan dalam mendorong proses angiogenesis dengan mengambil radikal bebas. Selain itu, α -tokoferol juga berperan dalam merangsang produksi VEGF melalui jalur PI3K/Akt sehingga terjadi peningkatan angiogenesis, sehingga dapat diketahui bahwa dengan adanya α -tokoferol dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Zingg *et al.*, 2012). Menurut Hu *et al* (2018) menyatakan bahwa, peningkatan proliferasi, peningkatan migrasi serta kemampuan munculnya VEGF pada sel endotel dipicu oleh senyawa α -tokoferol, dalam hal ini α -tokoferol menjadi salah satu zat aktif yang dimanfaatkan dalam pembuatan dressing luka dan menunjukkan peningkatan munculnya angiogenesis pada luka.



Ket:

- Senyawa Asam Lemak, Asam linoleat, β -karoten dan α -tokoferol berperan merangsang produksi VEGF.
- Senyawa Asam oleat berperan dalam menginduksi persinyalan Akt.

Gambar 5. 6 Mekanisme Emulgel Minyak Buah Merah dalam Merangsang Angiogenesis

Senyawa karotenoid dan tokoferol selain merangsang angiogenesis dalam proses penyembuhan luka juga memiliki fungsi sebagai antioksidan yang mampu mengontrol konsentrasi ROS. Karotenoid merupakan senyawa penstabil ROS yang kuat sehingga dapat mengontrol stress oksidatif yang baik pada luka. Senyawa tokoferol tergolong dalam antioksidan yang tidak bersifat karsinogenik (Purwadi et al., 2021), dan memiliki peran sebagai pemutus rantai radikal bebas hal tersebut dilakukan oleh *alfa tokoferol* dengan menyumbangkan satu atom hidrogen dari

gugus OH ke senyawa radikal bebas yang memiliki elektron tidak berpasangan, sehingga menyebabkan terbentuknya radikal tokoferoksil yang tidak merusak dan stabil (Astrini *et al.*, 2017). Pada proses penyembuhan luka, mengontrol konsentrasi ROS agar tetap rendah penting untuk dilakukan, apabila konsentrasi ROS dari reaksi *stress oksidatif* mengalami peningkatan secara terus menerus akan mengganggu proses proliferasi pada penyembuhan luka, sehingga mengakibatkan proses re-epitelisasi penyembuhan luka menjadi lambat dan hasil penutupan serta penyembuhan luka kurang sempurna (Hasanah *et al.*, 2019).

Berdasarkan gambar diagram diatas (gambar 5.5) dapat dilihat hasil rata-rata jumlah angiogenesis pada kelompok P3 yang diberikan emulgel minyak buah merah dengan konsentrasi 15% menunjukkan rata-rata jumlah angiogenesis tertinggi diantara semua kelompok kontrol (K- maupun K+) dan semua kelompok perlakuan (P1 maupun P2). Pada kelompok P1 dan P2 menunjukkan pengaruh yang tidak beda signifikan, tetapi keduanya (P1 dan P2) menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap P3. Kelompok P3 yang diberikan terapi emulgel minyak buah merah dengan konsentrasi 15% menunjukkan pengaruh yang berbeda signifikan terhadap kelompok P1 dan kelompok P2, hal tersebut disebabkan adanya peningkatan dosis terapi yang diberikan, semakin tinggi konsentrasi minyak buah merah semakin tinggi juga kandungan zat aktif pada sediaan tersebut sehingga peningkatan jumlah angiogenesis terjadi dan dapat mempercepat penyembuhan luka, konsentrasi bahan aktif merupakan faktor penting dalam penyembuhan luka (Sihotang *et al.*, 2019).

Pemberian emulgel minyak buah merah dengan konsentrasi 15% telah menunjukkan pengaruh yang berbeda signifikan terhadap kelompok yang lainnya. Selain itu dengan pemberian emulgel minyak buah merah konsentrasi 15% menunjukkan hasil rata –rata jumlah angiogenesis tertinggi dibandingkan dengan seluruh kelompok kontrol (K- dan K+) dan seluruh kelompok perlakuan (P1 dan P2). Berdasarkan penjelasan diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian emulgel minyak buah merah dengan konsentrasi 15 % memiliki pengaruh yang lebih baik terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit, sehingga dapat dikatakan bahwa dosis optimal emulgel minyak buah merah ditunjukkan oleh kelompok P3. Hal tersebut sesuai dengan teori Gayatri (2020) pemberian dosis terapi yang tepat akan memberikan efek terapi yang optimal dengan risiko efek samping yang rendah.

5.5 Pemanfaatan Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk) dalam Islam

Pemanfaat tumbuhan yang berpotensi untuk mengatasi masalah kesehatan menunjukan bukti kekuasaan Allah SWT bahwa tidak ada sesuatu hal yang diciptakan sia – sia tanpa memiliki manfaat. Keberadaan tumbuhan di bumi telah menjadi berkah tersendiri bagi manusia. Dengan kemampuan berpikirnya, tumbuhan bisa menjadi “sesuatu” yang bernilai lebih salah satunya nilai dan manfaat yang diambil yaitu dari segi nilai produktif, yang meliputi semua manfaat yang bisa diambil oleh manusia untuk dimanfaatkan sebagai bahan baku industri seperti bahan baku industri obat. Adapun bagian tumbuhan yang dapat

dimanfaatkan sebagai obat adalah bagian daun, batang, akar, rimpang, bunga, buah dan bijinya. Sebagaimana firman Allah SWT dalam surat Adz-Dzariyat (51): 49

وَمِنْ كُلِّ شَيْءٍ خَلَقْنَا زَوْجَيْنِ لَعَلَّكُمْ تَذَكَّرُونَ ۝٤٩

Artinya: “dan segala sesuatu kami ciptakan berpasang – pasangan supaya kamu mengingat kebesaran” (Q.S Adz-Dzariyat :49)

Berdasarkan ayat di atas, dalam tafsir imam Ibnu Katsir dijelaskan bahwa semua makhluk memiliki pasangannya, ada langit ada bumi, ada siang, ada malam, ada keimanan dan ada pula kekufuran, ada kehidupan ada kematian, ada kebahagiaan ada kesengsaraan, ada syurga ada neraka, bahkan dalam dunia hewan dan tumbuhan (semuanya berpasang-pasangan). Allah menurunkan penyakit terhadap seseorang, Allah juga menciptakan pasangan penyakit tersebut yaitu obat (Furi, 2006).

Tumbuh–tumbuhan yang diciptakan oleh Allah SWT di bumi ini dapat dimanfaatkan untuk mengobati berbagai macam penyakit, salah satunya yaitu tanaman buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) yang diambil minyaknya untuk alternatif pengobatan luka insisi. Maka dari itu, penyembuhan suatu penyakit dapat diperoleh dari pemanfaatan tanaman sebagai obat. Hal tersebut sesuai dengan hadis yang diriwayatkan oleh Imam Abu Hurairah R.A dibawah ini:

حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ رُمْحٍ وَمُحَمَّدُ بْنُ الْحَارِثِ الْمِصْرِيُّ قَالَ حَدَّثَنَا اللَّيْثُ بْنُ سَعْدٍ عَنْ عُقَيْلٍ عَنْ ابْنِ شِهَابٍ أَخْبَرَنِي أَبُو سَلَمَةَ بْنُ عَبْدِ الرَّحْمَنِ وَسَعِيدُ بْنُ الْمُسَيَّبِ أَنَّ أَبَا هُرَيْرَةَ أَخْبَرَهُمَا أَنَّهُ سَمِعَ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ إِنَّ فِي الْحَبَّةِ السَّوْدَاءِ شِفَاءً مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ وَالسَّامَ الْمَوْتُ وَالْحَبَّةُ السَّوْدَاءُ الشُّونِيزُ

Artinya: Telah menceritakan kepada kami Muhammad bin Rumh dan Muhammad bin Al Harits Al Mushriyan keduanya berkata; telah menceritakan kepada kami Al Laits bin Sa'd dari 'Uqail dari Ibnu Syihab telah mengabarkan kepadaku Abu

Salamah bin Abdurrahman dan Sa'id bin Al Musayyab bahwa Abu Hurairah mengabarkan kepada keduanya, bahwa dia mendengar Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "*Sesungguhnya dalam habbatus sauda' (jintan hitam) terdapat obat dari segala jenis penyakit kecuali as saam, dan as saam adalah kematian, dan habbatus sauda' adalah Asy syuni*" (HR. Abu Hurairah, R.A)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) yang mengandung senyawa aktif karotenoid, tokoferol, dan asam lemak tak jenuh (asam oleat, asam linoleate dan asam linolenat) dapat merangsang peningkatan jumlah angiogenesis pada luka insisi mencit, sehingga dapat membantu dan mempercepat proses penyembuhan luka. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) memiliki peran sebagai salah satu terapi pengobatan dalam penyembuhan luka.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) memiliki pengaruh terhadap peningkatan jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka. Hal ini dapat dilihat dari adanya peningkatan jumlah angiogenesis pada kelompok perlakuan (5%, 10%, dan 15%). Hal tersebut ditunjukkan hasil dengan analisis data *One Way Anova* yang memiliki nilai *p-value* sebesar 0,000 ($p < 0,05$).
2. Konsentrasi dosis optimal emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) yang berpengaruh terhadap jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*) ditunjukkan pada emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) dengan konsentrasi 15%

6.2 Saran

Berdasarkan hasil dan kesimpulan di atas, maka disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk:

1. Membuat perbandingan dosis emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk) dengan referensi lain untuk memperoleh dosis yang lebih optimal.
2. Membuat penelitian lebih lanjut menggunakan variabel selain jumlah angiogenesis seperti jumlah eritrosit agar mengetahui aktivitas yang lain dari sediaan emulgel minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk).

DAFTAR PUSTAKA

- Aji, A., Bahri, S., & Tantalia. (2017). Pengaruh Waktu Ekstraksi dan Konsentrasi HCL untuk Pembuatan Pektin dari Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima*). *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 6(1), 33–44.
- Al-Maraghi, Ahmad Mustaf. 1992. Tafsir Al-Maraghi, Juz 22, Terj: Bahrnun Abu Bakar dkk. Semarang: PT. Karya Toha Putra Semarang.
- Aminuddin, et.al., 2020. (2020). *Modul Perawatan luka*.
- Andarina, R., & Djauhari, T. (2017). Antioksidan dalam Dermatologi. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(1), 39–48.
- Anjaswara, A., Inayatilah, F. R., Maimunah, S., & Annisa, R. (2018). *Pengaruh Pemberian Formulasi Emulsi Gel Minyak Buah Merah (Pandanus Conoideus Lamk .) tentang Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih Jantan Strain Wistar (Rattus Norvegicus L .). 8(4), 175–179. <https://doi.org/10.25258/ijddt.8.4.4>*
- Aprilia, V., Kirana, S., Bhima, L., & Ismail, A. (2018). Pengaruh Pemberian Butylated Hydroxytoluene (2 , 6-Di- Tert-Butyl-4-Methylphenol) Per Oral Dosis Bertingkat. *Jurnal Kedokteran Diponerogo*, 7(2), 1154–1165.
- Astrini, E. A., Ducha, N., & Kuswanti, N. (2017). Pengaruh Penambahan Alfa Tokoferol dalam Pengencer CEP-D terhadap Motilitas Spermatozoa Sapi Limousin yang Disimpan pada Suhu Beku. *LenteraBio*, 6(2), 27–31. <https://ejournal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/article/view/19454>
- Arief, H., & Widodo, M. A. (2018). Peranan stres oksidatif pada proses penyembuhan luka rules of oxidative stress in wound healing. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), 22–29.
- Baroroh, D. (2011). *No Title*. Psik Fikes UMM.
- Boyle, M. (2009). *Pemulihan Luka*. EGC Kedokteran.
- Busuioc, C. J., Popescu, F. C., Mogoșanu, G. D., Lascăr, I., Pirici, I., Pop, O. T., & Mogoantă, L. (2011). Angiogenesis assessment in experimental third degree skin burns: A histological and immunohistochemical study. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 52(3), 887–895.
- Dahlan, M. S. (2014). Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan Deskriptif, Bivariat dan Multivariat. Dilengkapi Alikasi Menggunakan SPSS. 6th ed. Jatinagor: Alqaprint; 2014. In *Salemba Medika*.
- Darma, S., Manjas, M., Saputra, D., Agus, S., & Erkadius, E. (2014). Efek Pemberian Suntikan Subkutan Vitamin C Terhadap Luka Insisi Dermal. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), 168–169. <https://doi.org/10.25077/jka.v3i3.161>
- Daud, N. S., & Suryanti, E. (2017). Formulasi Emulgel Antijerawat Minyak Nilam (Patchouli oil) Menggunakan Tween 80 dan Span 80 sebagai Pengemulsi dan HPMC sebagai Basis Gel. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 3(02), 90–95. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v3i02.3>
- Dayanti, E. W., Arimbi, A., Yunita, M. N., Plumeriastuti, H., Purnama, M. T. E., & Wibawati, P. A. (2021). Efektivitas Kitosan Dari Limbah Kulit Udang Terhadap Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Media Kedokteran Hewan*, 32(2), 60.

- <https://doi.org/10.20473/mkh.v32i2.2021.60-69>
- Desmiaty, Y., Winarti, W., Lindawati, & Fahleni, F. (2020). Formulasi Curcuma zedoaria sebagai Emulgel Antioksidan (Formulation of Curcuma zedoaria as an Antioxidant Emulgel). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 18(1), 34–40. <https://doi.org/https://doi.org/10.35814/jifi.v17i2.755>
- Diwangkari, N., Rahmawati, R., & Safitri, D. (2016). Analisis Keragaman Pada Data Hilang Dalam Rancangan Kisi Seimbang. *Jurnal Gaussian*, 5(1), 153–162.
- Djuwarno, E. N., Hiola, F., & Isa, I. (2021). FORMULASI EMULGEL DARI EKSTRAK DAUN KELOR (Moringa oleifera LAM) SERTA EVALUASI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DENGAN METODE DPPH. *Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 1(1), 10–19. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v3i1.9874>
- Esti, T., & Irul, H. (2017). *Statistik Parametrik untuk Penelitian Kesehatan*. <https://files.osf.io/v1/resources/deuxv/providers/osfstorage/5b684afe7e433e00150608d4?action=download&version=1&direct>
- Eroschenko, V. P., Gartner, L. P., Hiatt, J. L., Emeritus, P., Arifin Gunawijaya, F., Susilowati, R., & Saputra, L. (2012). Atlas Histologi diFiore. In *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional* (Vol. 11).
- Farjami, T., & Madadlou, A. (2019). An overview on preparation of emulsion-filled gels and emulsion particulate gels. *Trends in Food Science and Technology*, 86(July 2018), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.02.043>
- Fatimatuazzahroh, Firani, N. K., & Kristianto, H. (2015). Effectiveness of Flower Extract Clove (Syzygium aromaticum) to Total Vein Capillary in Proliferation Phase Incision Wound Healing Process rusaknya sebagian jaringan tubuh dari benda tajam atau tumpul , perubahan suhu , robekan linier pada kulit dan jari. *Majalah Kesehatan UB*, 2(2), 92–98.
- Firdaus, N. Z., Alda, A. A., & Gunawan, I. S. (2020). Potensi Kandungan Biji Anggur dalam Mempercepat Penyembuhan Luka. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(2), 139–146. <https://doi.org/10.37287/jppp.v2i2.85>
- Fitrian, A., Bashori, A., & Sudiana, I. K. (2018). Efek Angiogenesis Gel Ekstrak Daun Lamtoro (Leucaena Leucocephala) Pada Luka Insisi Tikus. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 20(1), 22.
- Firmawati, A., Oktavianie, D. A., & Ciptadi, G. (2018). Innovation In Breeding, Production, And Marketing Of Rattus Norvegicus As The Experimental Animal Laboratory Aulia. *Journal Of Innovation And Applied Technology*, 4(2), 723–727.
- Fitriani. (2013). *Pengaruh penambahan alpha tocopherol terhadap kualitas semen en-tog yang disimpan pada suhu dingin*. 23(2), 36–41. <https://jiip.ub.ac.id/index.php/jiip/search/search?simpleQuery=Pengaruh+Penambahan+Alpha+Tocopherol+Terhadap+Kualitas+Semen+Entog+Yang+Disimpan+Pada+Suhu+Dingin&searchField=title>
- Frisca, F., Sardjono, C. T., & Sandra, F. (2009). ANGIOGENESIS : Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. *Angiogenesis*, 8(2), 174–187.
- Furi, Syaikh Shafiyyur al-Mubarak. 2006. Shahih Tafsir Ibnu Katsir. Bogor: Pustaka Ibnu Katsir.

- Gayatri, A. (2021). Population Pharmacokinetics: Pendekatan Alternatif pada Studi Penggunaan Obat di Indonesia Population Pharmacokinetics : An Alternative Approach for Drug Use Study in Indonesia. *Generics : Journal of Research in Pharmacy*, 1(1), 2021.
- Gunawan, S. A., Berata, I., & Wirata, I. (2019). Histopatologi Kulit pada Kesembuhan Luka Insisi Tikus Putih Pasca Pemberian Extracellular Matrix (ECM) yang Berasal dari Vesica Urinaria Babi. *Indonesia Medicus Veterinus*, 8(3), 313–324. <https://doi.org/10.19087/imv.2019.8.3.313>
- Gutner, G. (2007). *Wound Healing, Normal and Abnormal*. In *Grabb and Smith's Plastic Surgery* (6 edition). Elsevier.
- Halid, N. A., & Saleh, A. (2019). Uji Stabilitas Fisik Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.) Dalam Formulasi Sediaan Emulgel AntiInflamasi. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 5(01), 48–55.
- Hanafiah, K. A. (2010). *Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi* (3rd ed.). Rajawali press.
- Harlen, W. C., Muchtadi, T. R., & Palupi, N. S. (2018). Bioavailabilitas α -Tokoferol Minuman Emulsi Minyak Sawit dalam Plasma Darah dan Hati Tikus (*Rattus norvegicus*). *Agritech*, 37(3), 352. <https://doi.org/10.22146/agritech.11683>
- Hasanah, U., Rusny., & Masri, M. (2015). Analisis Pertumbuhan Mencit (*Mus musculus* L.) ICR Dari Hasil Perkawinan Inbreeding Dengan Pemberian Pakan AD1 dan AD2. *Prosiding Seminar Nasional Mikrobiologi Kesehatan Dan Lingkungan*, 140–145.
- Hendradi, E., Chasanah, U., Indriani, T., & Fionnayuristy, F. (2013). *PENGARUH GLISERIN DAN PROPILENGLIKOL TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK , KIMIA DAN SPF SEDIAAN KRIM TIPE O / W EKSTRAK BIJI KAKAO (Theobroma cacao L .)*. 2(1).
- Hidayanti, U. W., Fadraersada, J., & Ibrahim, A. (2015). *Formulasi Dan Optimasi Basis Gel Carbopol 940 Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi*. June, 68–75.
- Hisprastin, Y., & Nuwarda, R. F. (2018). Review: Perbedaan Emulsi Dan Mikroemulsi Pada Minyak Nabati. *Farmaka*, 16(1), 133–140.
- Hormozi, M., Talebi, S., Reza, H., Khorshid, K., Zarnani, H., Kamali, K., Jeddi-tehrani, M., & Akhondi, M. M. (2015). *The effect of Setarud (IMOD*. 13(10), 591–598.
- Hu, H., Tang, Y., Pang, L., Lin, C., Huang, W., Wang, D., & Jia, W. (2018). Angiogenesis and Full-Thickness Wound Healing Efficiency of a Copper-Doped Borate Bioactive Glass/Poly(lactic-co-glycolic acid) Dressing Loaded with Vitamin E in Vivo and in Vitro. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(27), 22939–22950. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b04903>
- Ikhlas, A. (2020). Jurnal Inovasi Penelitian. *Jurnal Inovasi Penelitian*, 1(7), 37–42.
- Imamah, I. N. (2017). Pengaruh Hydrogel. *Jurnal Ilmiah Sehat Bebaya*, 1(2).
- Istiqomah, N., & Akuba, J. (2021). FORMULASI EMULGEL DARI EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera* LAM) SERTA EVALUASI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DENGAN METODE DPPH. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 3(1), 9–18.

- Kartika, A. A., Siregar, H. C. H., & Fuah, A. M. (2013). Strategi pengembangan usaha ternak tikus. *STRATEGI PENGEMBANGAN USAHA TERNAK TIKUS (Rattus Norvegicus) DAN MENCIT (Mus Musculus) DI FAKULTAS PETERNAKAN IPB Business*, 01(3), 147–154.
- Katsir, I. (2004). Tafsir Ibnu Katsir Jilid 7. (M. A. Ghoffar, & A. I. al-Atsari, Penerj.) Bogor: Pustaka Imam asy-Syafi'i.
- Khristian, E., & Inderiati, D. (2017). *BAHAN AJAR TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS (TLM) SITO HISTOTEKNOLOGI* (N. Fitriana & H. Junianto (eds.); 1st ed.). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Laksono, B. H., Isngadi, & Khalidi, M. R. (2020). Pengaruh Penggunaan Alkohol Swab Terhadap Tingkat Kontaminasi Bakteri pada Blade Laringoskop di Kamar Operasi Sentral Rumah. *Journal of Anaesthesia and Pain*, 1(1), 13–16.
- Laut, M., Ndaong, N., Utami, T., Junersi, M., & Bria Seran, Y. (2019). EFEKTIVITAS PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN ANTING-ANTING (*Acalypha indica* Linn.) TERHADAP KESEMBUHAN LUKA INSISI PADA MENCIT (*Mus musculus*) (The Effectiveness of Topical Ointment Containing Ethanolic Extract of *Acalypha Indica* Leaves on Wound Healing. *Jurnal Kajian Veteriner*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.35508/jkv.v7i1.01>
- Linares, J. A., Dougherty, S., & Millman, S. (2017). Poultry welfare assessment on the farm: Focusing on the individual. In *Advances in Poultry Welfare*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100915-4.00007-5>
- Lingga, A. R., Pato, U., & Rossi, E. (2016). Uji Antibakteri Ekstrak Batang Kecombrang (*Nicolaia speciosa* Horan) Terhadap *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli*. *JOM Faperta*, 2(2), 33–37.
- Maknunah, lu'lu ul, & nur laili, kandela reka. (2019). PENDAHULUAN Desa Rejowinangun Kecamatan Kademangan dikenal dengan nama desa UKM , tentunya menyimpan banyak peluang bisnis di dalamnya . Berbagai contoh dan macam peluang usaha di Desa Rejowinangun dapat berjalan dengan baik . Hal yang paling mendasar yan. *Jurnal Translitera*, 8(2), 34–43.
- Malik, A., & Lestari, R. H. S. (2015). Potensi tanaman buah merah dan prospek pengembangannya di Provinsi Papua. *Prosiding Seminar Nasional*
- Mahrar & Mubasyir. 2006. *Al-Qur'an Bertutur Tentang Makanan Dan Obat Obatan*. Yogyakarta: Mitrapustaka.
- Mukhtarini. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal of Pharmacy*, VII(2), 361.
- Maulinda, L., ZA, N., & Nurabaity. (2017). Jurnal Teknologi Kimia Unimal. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 6(2). <http://ejournalmapeki.org/index.php/JITKT/article/view/444>
- Mescher, A. L. (2017). Junqueira ' s Basic Histology Text & Atlas. In *Mc Graw Hill* (Issue January).
- Nailwal, D., Chopra, H., Shrivastav, A., & Ahmad, Y. (2019). Formulation and Evaluation of Vegetable Oil Based Emulgel of Fluconazole. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4), 415–418. <http://jddtonline.info>
- Nerchan, E., Mallo, J. F., & Mallo, N. T. . (2015). Pola Luka pada Kasus Kecelakaan Lalu Lintas di Bagian Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal

- RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Tahun 2017. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 3(2). <https://doi.org/10.35790/jbm.11.1.2019.23207>
- Nugroho, A. M., Elfiah, U., & Normasari, R. (2016). Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (Cucumis sativus) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar (The Effect of Cucumber (Cucumis sativus) Gel Extract and Powder on Angiogenesis of the IIB Degree-Burn Wound H. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(3), 443–448.
- Nugroho, R. A. (2018). *Mengenal Mencit sebagai hewan Laboratorium* (A. H. Khanz (ed.); 1st ed.). Mulawarman University Press.
- Nurrahmah, & Wiwied, W. (2013). ANALISIS KADAR BETA-KAROTEN KULIT BUAH NAGA MENGGUNAKAN SPEKTROFOTOMETER UV-VIS. *Jurnal Dinamika*, 4(1), 15–26.
- Nuryati. (2017). *BAHAN AJAR REKAM MEDIS DAN INFORMASI KESEHATAN FARMAKOLOGI* (D. Mustofa, N. Suwarno, & N. Fitriana (eds.); 1st ed.). Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Olatunji, O. (2015). Natural polymers: Industry techniques and applications. In *Natural Polymers: Industry Techniques and Applications*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26414-1>
- Palupi, I. A., & Martosupono, M. (2009). Antioksidan, Buah Merah: Potensi dan Manfaatnya Sebagai Antioksidan; Red Fruit: It's Potency and Benefit as. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 2(1), 42–48.
- Pebri, I. G., Rinidar, & Amiruddin. (2017). PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BINAHONG (Anredera cordifolia) TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA INSISI (Vulnus incisivum) PADA MENCIT (Mus musculus). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, 2(1), 1–11. <http://jurnal.stikesmukla.ac.id/index.php/cerata/article/view/130/128>
- Prakoso, A. F., Trisnawati, N., Soesatyo, Y., Tjipto Subroto, W., & Canda Sakti, N. (2019). Keefektifan Pemantapan Kemampuan Guru SMK dalam Menulis Proposal Penelitian Eksperimen. *Jurnal Pemberdayaan Masyarakat Madani (JPMM)*, 3(1), 59–82. <https://doi.org/10.21009/jpmm.003.1.05>
- Priambodo, S. (1995). *Pengendalian Tikus Terpadu Seri PHT*. Penebar Swadaya.
- Priani, S. E., Darijanto, S. T., Suciati, T., & Iwo, M. I. (2013). Formulasi Sediaan Emulgel Untuk Penghantaran Transdermal Ketoprofen. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 38(1), 37–42.
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Qanun Medika Januari Desember : Desember Januari 2019. *Qanun Medika*, 3(1), 31–43.
- Pontoh, J., & Buyung, N. T. N. (2011). Dengan Dua Peralatan Kromatografi Gas Fatty Acid Analysis in Virgin Coconut Oil (Vco) With Two Types Gas Chromatography. *Jurnal Ilmiah Sains*, 11(2), 274–281.
- Purnomo, H., & Syamsul, E. S. (2017). *STATISTIKA FARMASI (APLIKASI PRAKTIS DENGAN SPSS)* (1st ed.). CV. Gravika Indah.
- Purwadi, R., Wonoputri, V., Fitriana, F. U., & Choliq, N. S. (2021). Variasi Antioksidan dalam Pembuatan Protected Active Dried Yeast. *Jurnal Teknik Kimia Indonesia*, 19(1), 1.
- Puspita, S. A. C., Susilowati, S., Sardjito, T., Samik, A., Triana, I. N., & Soeharsono, S. (2020). Penambahan alfa-tokoferol dalam pengencer susu skim

- kuning telur terhadap kualitas spermatozoa domba Sapudi yang disimpan pada suhu 5°C. *Ovozoa Journal of Animal Reproduction*, 9(3), 69. <https://doi.org/10.20473/ovz.v9i3.2020.69-76>
- Putra, A. L., Kasdi, A., & Subroto, W. T. (2019). Pengaruh Media Google Earth Terhadap Hasil Belajar Berdasarkan Keaktifan Siswa Kelas Iv Tema Indahnya Negeriku Di Sekolah Dasar. *Jurnal Review Pendidikan Dasar : Jurnal Kajian Pendidikan Dan Hasil Penelitian*, 5(3), 1034. <https://doi.org/10.26740/jrpd.v5n3.p1034-1042>
- Putrianirma, R., Triakoso, N., Yunita, M. N., Yudaniyanti, I. S., Hamid, I. S., & Fikri, F. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Jurnal Medik Veteriner*, 2(1), 30. <https://doi.org/10.20473/jmv.vol2.iss1.2019.30-35>
- Rahmatullah, S., Slamet, Ningrum, W. A., & Dewi, N. K. (2020). Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Sebagai Antiseptik Tangan Dengan Variasi Basis Karbopol 940 Dan Tea. *Pharmaceutical Scientific Journal*, 3(3), 192–193.
- Rejeki, S. P., & Et al. (2018). Ovariektomi pada tikus dan mencit. In *Airlangga University Press*.
- Reskesdas. (2018). Laporan Nasional Riskesdas. In *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* (p. 198). http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
- Rida, W. N., & Taharuddin. (2021). Efektifitas Pemberian Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten.)Stennis) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus: Literature Review. *Borneo Student Research*, 2(2), 2721–5725.
- Rodrigues, H. G., Vinolo, M. A. R., Sato, F. T., Magdalon, J., Kuhl, C. M. C., Yamagata, A. S., Pessoa, A. F. M., Malheiros, G., Dos Santos, M. F., Lima, C., Farsky, S. H., Camara, N. O. S., Williner, M. R., Bernal, C. A., Calder, P. C., & Curi, R. (2016). Oral administration of Linoleic acid induces new vessel formation and improves skin wound healing in diabetic rats. *PLoS ONE*, 11(10), 1–19.
- Rowe, R.C. et Al. (2009). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed, The. Pharmaceutical Press, London*
- Rumbawer, D. Y., Suwando, A., & Arwani. (2016). Eefektifitas Salep Minyak Buahy Merah Terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayatan Pada Tikus Galur Wistar Luka Diabetik Stadium II – Daud Yusuf Rumbawer, Ari Suwando, Arwani 133. *Jurnal Litbang Provinsi Jawa Tengah*, 14(2), 133–146.
- Rusli, N., Setiawan, M. A., Hikmawati, N., Bina, P., Kendari, H., & Rusli, N. (2021). *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis* Pengaruh Hpmc Sebagai Basis Gel Serta Tween 80 Kombinasi Span 80 Sebagai Emulgator Dalam Sediaan Emulgel Transdermal Asetosal The Effect Of Hpmc As A Gel Base And Tween 80 Span 80 Combinations As Emulgators In Acetosol. 37–48.
- Santos, T. S., Santos, I., Pereira-Filho, R. N., Gomes, S., Lima-Verde, I. B., Marques, M. N., Cardoso, J. C. Severino, P., Souto, E. B., & Albuquerque-Júnior, R. (2021). Histological Evidence of Wound Healing Improvement

- in Rats Treated with Oral Administration of Hydroalcoholic Extract of *Vitis labrusca*. *Current issues in molecular biology*, 43(1), 335–352
- Saraung, V., Yamlean, paulina v, & Citraningtyas, G. (2018). Pengaruh Variasi Basis Karbopol dan HPMC pada Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Tapak Kuda (*Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*, 7(3), 220–229.
- Sari, R., Nurbaeti, S. N., & Pratiwi, L. (2016). Optimasi Kombinasi Karbopol 940 dan HPMC Terhadap Sifat Fisik Gel Ekstrak dan Fraksi Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus* Huds.) dengan metode Simplex Lattice Design. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(2), 72–79.
- Sarungallo, Z. L., Hariyadi, P., Andarwulan, N., & Purnomo, E. H. (2014). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Mutu Kimia Dan Komposisi Asam Lemak Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus*). *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 24(3), 209–217.
- Sarungallo, Z. L., Hariyadi, P., Andarwulan, N., & Purnomo, E. H. (2014). PENGARUH METODE EKSTRAKSI TERHADAP MUTU KIMIA DAN KOMPOSISI ASAM LEMAK MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*). *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 24(3), 209–217.
- Satriyanto, B., & Widjanarko, S. B. (2012). Stabilitas Warna Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) Terhadap Pemanasan Sebagai Sumber Potensial Pigmen Alami. *Jurnal Teknologi Pertanian*, 13(3), 157–168.
- Sayogo, W., Dwi, A., Widodo, W., & Dachlan. (2017). Luka Pada Kulit Tikus Yang Diinfeksi Bakteri Mrsa. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 19(1), 68–84.
- Septiana, W. C., & Ardiaria, M. (2016). EFEK PEMBERIAN SEDUHAN KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA) TIKUS SPRAGUE DAWLEY DISLIPIDEMIA. *Journal of Nutrition College*, 5(Jilid 2), 344–352.
- Shihab, M. Q. (2006). Tafsir Al-Misbah (Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an). In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
- Shihab, M. Q. 2012. *Tafsir Al-misbah*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sihotang, T. F., Jayawardhita, A. A. G., & Berata, I. K. (2019). Efektivitas Pemberian Gel Ekstrak Daun Binahong Terhadap Kepadatan Kolagen Pada Penyembuhan Luka Insisi Mencit Diabetes. *Indonesia Medicus Veterinus*, 8(Vol 8 (4) 2019), 456–463.
- Silva, J. R., Burger, B., Köhl, C., Candreva, T., Dos Anjos, M., & Rodrigues, H. G. (2018). Wound Healing and Omega-6 Fatty Acids: From Inflammation to Repair. *Mediators of inflammation*, 2018, 2503950.
- Siyoto, S., & Sodik, M. A. (2015). Dasar Metodologi Penelitian Cetakan Pertama. *Literasi Medika*, 66(February).
- Sjamsuhidajat, R., & Jong, W. de. (2011). *Buku Ajar Ilmu Bedah* (Edisi 8). EGC Kedokteran.
- Smeltzer, S., & Bare, B. (2010). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*. EGC Kedokteran.
- Stella, E., & Wahyuningsih, K. A. (2021). Artikel Penelitian Perbandingan Perubahan Luas Luka dan Angiogenesis pada Luka Bakar Derajat IIB Tikus Sprague Dawley yang Diberikan Advanced Platelet-rich Fibrin dan Advanced

- Platelet-rich Fibrin Plus. *Jurnal Kesehatan Andalas.*, 10(2), 94–101.
- Suardi, S. (2019). PENGARUH KEPUASAN KERJA TERHADAP KINERJA PEGAWAI PADA PT BANK MANDIRI, Tbk KANTOR CABANG PONTIANAK. *Business, Economics and Entrepreneurship*, 1(2), 9–19. <https://doi.org/10.46229/b.e.e.v1i2.124>
- Suharto, I. P. S., & Etika, A. N. (2019). Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale Roscoe*) Berpengaruh Terhadap kepadatan Serabut Kolagen Luka Insisi. 7(1), 27–36.
- Sulastri, A., & Chaerunisaa, A. Y. (2018). Formulasi Masker Gel Peel Off untuk Perawatan Kulit Wajah. *Farmaka*, 14(3), 17–26.
- Sule, N. (2021). *Histologi-blood vessels*. PathologyOutlines.Com Website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuevascnormal.html>
- Sumaryadi, A., Subrata, B. A. G., & Wenda, G. (2019). Pengolahan dan Pemanfaatan Buah Merah dalam Upaya Pengentasan Kemiskinan. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat (Indonesian Journal of Community Engagement)*, 5(1), 57. <https://doi.org/10.22146/jpkm.35715>
- Sussman, C., & Bates-Jensen, B. (2012). wound care - A Collaborative Practice Manual for Health Professionals. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
- Sweetman, S. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference* (Thirty-si). Pharmaceutical Press.
- Tambunan, S., & Sulaiman, T. N. S. (2018). Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh Dengan Basis HPMC dan Karbopol. *Majalah Farmaseutik*, 14(2), 87–95.
- Theoret, C. (2017). Physiology of Wound Healing. *Equine Wound Management*. In *Equine Wound Management*.
- Tolistiawaty, I., Widjaja, J., & Sumolang, P. P. F. (2014). di Instalasi Hewan Coba Health Portrait of Mus musculus in Laboratory Condition. *Jurnal Vektor Penyakit*, 8(1), 27–32.
- Tyastirin, E., & Hidayati, I. (2017). Statistik parametrik untuk penelitian kesehatan. In *Program Studi Arsitektur Uin Sunan Ampel*.
- Usmadi. (2020). Pengujian Persyaratan Analisis. *Inovasi Pendidikan*, 7(1), 50–62.
- Viaña-Mendieta, P., Sánchez, M. L., & Benavides, J. (2021). Rational selection of bioactive principles for wound healing applications: Growth factors and antioxidants. *International Wound Journal*. <https://doi.org/10.1111/iwj.13602>
- Wabula, R. A., Seniwati, K., & Widiastuti, H. (2019). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam .*) dengan Metode Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Article history : Public Health Faculty Received in revised form 09 October 2019 Universitas Muslim Indonesia Accepted 09 . 2(4), 329–337.
- Wahdini, N. T., Ferry, F., & Syukur, S. (2021). Differences of Reeda Scale in Wound Incision Abdomen Post Obstetrics / Gynaecology Laparotomy with Topical Virgin Coconut Oil (VCO) and Without Topical Virgin Coconut Oil (VCO). *Journal Obgin Emas*, 5(1), 90–101. <https://doi.org/10.25077/aoj.5.1.90-101.2021>
- Wahyudi, I. A., Magista, M., & Angel, M. (2013). Efektivitas Penggunaan Saliva Dibandingkan Povidin-Iodin 10 % Terhadap Penyembuhan Luka Pada Kutaneus Tikus Sprague Dawley The Effectiveness Of Saliva Compare To10

- % Povidin- Iodine Of Healing Injury In Rats Cutaneous Sprague Dawley. *Jurnal Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*, 2(1), 1–12.
- Wahyuni, R., Rosaini, H., Makmur, I., Azwar, F., Kunci, K., & Buah Naga Merah, K. (2020). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Emulgel dari Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus lemairei* (Hook.) Britton & Rose) dengan Kombinasi Gelling Agent. *Jurnal Farmasi Higea*, 12(1), 9–18. <http://www.jurnalfarmasihigea.org/index.php/higea/article/view/259>
- Wibawa, J. C., Wati, L. H., & Arifin, M. Z. (2020). Mekanisme Vitamin C Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Aktivitas Fisik. *JOSSAE : Journal of Sport Science and Education*, 5(1), 57. <https://doi.org/10.26740/jossae.v5n1.p57-63>
- Wilantri, P. ., Santika, A. A. G. ., Buana, K. D. M., Samirana, P. ., Sudimartini, L. ., & Semadi, W. . (2019). *Anredera scandens*. *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(2), 78–89.
- William, W. L., & Vincent, W. L. (2003). *Angiogenesis in Wound Healing*. Dowden Health Media.
- Wintoko, R., Dwi, A., & Yadika, N. (2020). Manajemen Terkini Perawatan Luka Update Wound Care Management. *JK Unila*, 4, 183–189.
- Wiryanta, B. T. W. (2005). *Keajaiban Buah Merah Kesaksian dari Mereka yang Tersembuhkan*. Agromedia Pustaka.
- Wombeogo, M. and Kuubire, C.B. 2014. Trauma and Emergency Health Care Manual, Author House TM UK Ltd: Bloomington
- World Health Organization (WHO). (2013). WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. *World Health Organization (WHO)*. <https://doi.org/2013>
- Yani, T. N., Anwar, E., & Saputri, F. C. (2017). Formulasi Emulgel yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) dan Uji Aktivitasnya terhadap *Propionibacterium acnes* secara In Vitro. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 89–97. <https://doi.org/10.22435/jki.v6i2.6223.89-97>
- Yusuf, M. C., Syafruddin, & Roslizawaty. (2018). PENGARUH KETAMIN-XYLAZIN TERHADAP ONSET DAN SEDASI KUCING LOKAL (*Felis catus*) YANG DIOVARIOHISTEREKTOMI. *JIMVET*, 2(September), 599–603.
- Zinder, R., Cooley, R., Vlad, L. G., & Molnar, J. A. (2019). Vitamin A and Wound Healing. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(6), 839–849. <https://doi.org/10.1002/ncp.10420>
- Zingg, J. M., Meydani, M., & Azzi, A. (2012). α -Tocopheryl phosphate-An activated form of vitamin E important for angiogenesis and vasculogenesis? *BioFactors*, 38(1), 24–33.
- Zong, J., Jiang, J., Shi, P., Liu, J., Wang, W., Li, B., Zhao, T., Pan, T., Zhang, Z., Bi, L., Diao, Y., & Wang, S. (2020). Fatty acid extracts facilitate cutaneous wound healing through activating AKT, ERK, and TGF- β /Smad3 signaling and promoting angiogenesis. *American journal of translational research*, 12(2), 478–492.

LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat Etik



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MALANG
STATE POLYTECHNIC OF HEALTH MALANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
Reg.No.:240 / KEPK-POLKESMA/ 2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh **FIDIA RIZKIAH INAYATILAH**
The research protocol proposed by
Peneliti Utama
Principal In Investigator

Nama Institusi **UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**
Name of the Institution
Dengan Judul

Efektivitas Emulgel Minyak Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk.) terhadap Percepatan Proses Penyembuhan Luka Insisi
The Effectiveness of Red Fruit Oil Emulgel (Pandanus conoideus Lamk.) to Accelerate Incision Wound Healing Process

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah,

3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 20 September 2021 sampai dengan 20 September 2022

This declaration of ethics applies during the period September 20, 2021 until September 20, 2022

Malang, 20 September 2021
Head of Committee



Dr. SUSI MILWATI, S.Kp, M.Pd
NIP. 196312011987032002

Lampiran 2 Sertifikat Analisis Kandungan Minyak Buah Merah

	PT. SARASWANTI INDO GENETECH The First Indonesian Molecular Biotechnology Company GRAHA SIG Jl. Rasamala No. 20 Taman Yasmin Bogor 16113 INDONESIA Phone: +62-251-7532 348 (Hunting), +6282 111 516 516, Fax: +62-251-7540 927 http://www.siglaboratory.com
No. 28/F-PP/SMM-SIG Revisi : 3	
RESULT OF ANALYSIS	
<i>Laporan Hasil Pengujian</i> No : SIG.LHP.VIII.2019.068922	
I. Number / Nomor 1.1. Order No. / No. Order : SIG.Mark.R.VIII.2019.014493	
II. Principal / Pelanggan 2.1. Name / Nama : CV. Budi Mulya Asih 2.2. Address / Alamat : BTN Kota Raja Blok D 134, Jln Cempedak, Kota Jayapura 2.3. Phone / Telepon : 081344297061 2.4. Contact Person / Personil Penghubung : Drs. I Made Budi. M.Si	
III. Sample / Contoh Uji 3.1. Sample Code / Kode Sampel : - 3.2. Batch Number / No Batch : - 3.3. Lot Number / No Lot : - 3.4. Packaging / Kemasan : - 3.5. Production Date / Tanggal Produksi : - 3.6. Expire Date / Tanggal Kadaluausa : - 3.7. Factory Name / Nama Pabrik : - 3.8. Factory Address / Alamat Pabrik : - 3.9. Trade Mark / Nama Dagang : - 3.10. Sample Name / Nama Sample : Sari Buah Merah 3.11. Other Information / Keterangan Lain : - 3.12. Date of Received / Diterima : August 15, 2019 3.13. Date of Analysis / Tanggal Uji : August 16, 2019 - August 26, 2019 3.14. Type of Analysis / Jenis Uji : Terlampir	
IV. Result / Hasil Uji	
Result of analysis page I	
The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech	



PT. SARASWANTI INDO GENETECH
The First Indonesian Molecular Biotechnology Company

GRAHA SIG Jl. Rasamalia No. 20 Taman Yasmin Bogor 16113 INDONESIA
 Phone: +62-251-7532 348 (Hunting), +6282 111 516 516, Fax: +62-251-7540 927 <http://www.siglaboratory.com>

No. 28/F-PP/SMM-SIG
 Revisi : 3

Result of Analysis
No : SIG.LHP.VIII.2019.068922

No.	Parameter	Unit	Result	Limit Of Detection	Method
1	Lemak jenuh	%	19.9071	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
2	C 20:0 (asam arachidat)	%	0.0879	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
3	C 10:0 (asam kaprat)	%	0.0361	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
4	Lemak tak jenuh tunggal	%	73.7148	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
5	C 20:1 (asam eikosenoat)	%	0.2118	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
6	C 12:0 (asam laurat)	%	0.1469	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
7	EPA	%	0.0066	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
8	C 21:0 (asam heneikosanoat)	%	Not detected	0.00143	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
9	C 14:0 (asam miristat)	%	0.1063	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
10	AA	%	Not detected	1.28	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC

Result of analysis page II

The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech



PT. SARASWANTI INDO GENETECH
The First Indonesian Molecular Biotechnology Company

GRAHA SIG Jl. Rasamalia No. 20 Taman Yasmin Bogor 16113 INDONESIA
 Phone: +62-251-7532 348 (Hunting), +6282 111 516 516, Fax: +62-251-7540 927 <http://www.siglaboratory.com>

No. 28/F-PP/SMM-SIG
 Revisi : 3

Result of Analysis
No : SIG.LHP.VIII.2019.068922

No.	Parameter	Unit	Result	Limit Of Detection	Methode
11	C 22:0 (asam behenat)	%	0.0142	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
12	C 15:0 (asam pentadekanoat)	%	0.1759	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
13	Asam lemak Omega 9	%	72.1016	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
14	Lemak Tak Jenuh	%	79.7017	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
15	C 16:0 (asam palmitat)	%	18.0273	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
16	C 22:1 (asam erukat)	%	Not detected	0.00147	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
17	C 17:0 (asam heptadekanoat)	%	0.0901	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
18	C 22:2 (asam dokosadienoat)	%	Not detected	0.00155	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
19	C 20:3 w3 (asam eikosatrienoat / w3)	%	Not detected	0.00171	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
20	C 18:0 (asam stearat)	%	1.1634	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC

Result of analysis page III

The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech



PT. SARASWANTI INDO GENETECH
The First Indonesian Molecular Biotechnology Company

GRAHA SIG Jl. Rasamalia No. 20 Taman Yasmin Bogor 16113 INDONESIA
 Phone: +62-251-7532 348 (Hunting), +6282 111 516 516, Fax: +62-251-7540 927 <http://www.siglaboratory.com>

No. 28/F-PP/SMM-SIG
 Revisi : 3

Result of Analysis
No : SIG.LHP.VIII.2019.068922

No.	Parameter	Unit	Result	Limit Of Detection	Methode
21	C 6:0 (asam kaproat)	%	Not detected	0.00127	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
22	C 22:6 w3 (asam dokosaheksaenoat)	%	0.0107	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
23	C 18:2 W6T (t-asam linoleat)	%	Not detected	0.00164	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
24	C 4:0 (asam butirat)	%	Not detected	0.00122	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
25	Lemak tak jenuh ganda	%	5.9869	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
26	C 24:0 (asam lignoserat)	%	0.0117	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
27	C 18:3 W3 (asam linolenat / w3)	%	0.7724	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
28	C 11:0 (asam undekanoat)	%	Not detected	0.00162	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
29	Asam lemak Omega 3	%	0.7897	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
30	C 18:3 W6 (asam linolenat / w6)	%	Not detected	0.00157	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC

Result of analysis page IV

The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech



PT. SARASWANTI INDO GENETECH
The First Indonesian Molecular Biotechnology Company

GRAHA SIG Jl. Rasamalia No. 20 Taman Yasmin Bogor 16113 INDONESIA
 Phone: +62-251-7532 348 (Hunting), +6282 111 516 516, Fax: +62-251-7540 927 <http://www.siglaboratory.com>

No. 28/F-PP/SMM-SIG
 Revisi : 3

Result of Analysis
No : SIG.LHP.VIII.2019.068922

No.	Parameter	Unit	Result	Limit Of Detection	Methode
31	C 13:0 (asam tridekanoat)	%	0.0416	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
32	DHA	%	0.0107	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
33	C 20:2 (asam eikosadienoat)	%	0.0078	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
34	C 14:1 (asam miristoleat)	%	Not detected	0.00167	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
35	Asam lemak Omega 6	%	5.1893	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
36	C 20:3 w6 (asam eikosatrienoat / w6)	%	Not detected	0.00161	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
37	C 15:1 (asam pentadekanoat)	%	Not detected	0.00164	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
38	C 8:0 (asam kaprilat)	%	0.0057	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
39	C 20:4 w6 (asam arakidonat)	%	Not detected	0.00128	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
40	C 16:1 (asam palmitoleat)	%	1.2017	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC

Result of analysis page V

The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech



PT. SARASWANTI INDO GENETECH
The First Indonesian Molecular Biotechnology Company

GRAHA SIG Jl. Rasamalia No. 20 Taman Yasmin Bogor 16113 INDONESIA
 Phone: +62-251-7532 348 (Hunting), +6282 111 516 516, Fax: +62-251-7540 927 <http://www.siglaboratory.com>

No. 28/F-PP/SMM-SIG
 Revisi : 3

Result of Analysis
No : SIG.LHP.VIII.2019.068922

No.	Parameter	Unit	Result	Limit Of Detection	Methode
41	C 23:0 (asam trikosanoat)	%	Not detected	0.00143	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
42	C 17:1 (asam heptadekenoat)	%	0.1997	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
43	C 20:5 w3 (asam eikosapentaenoat)	%	0.0066	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
44	C 18:1 W9T (t-asam oleat)	%	Not detected	0.00151	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
45	C 24:1 w9 (asam nervonat)	%	Not detected	0.00164	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
46	C 18:1 W9C (c-asam oleat)	%	72.1016	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
47	C 18:2 W6C (c-asam linoleat)	%	5.1893	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
48	C 18:2 W6 (asam linoleat / w6)	%	5.1893	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
49	Asam Oleat	%	72.1016	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
50	Asam Linoleat	%	5.1893	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC

Result of analysis page VI

The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech



PT. SARASWANTI INDO GENETECH
The First Indonesian Molecular Biotechnology Company

GRAHA SIG Jl. Rasamalia No. 20 Taman Yasmin Bogor 16113 INDONESIA
 Phone: +62-251-7532 348 (Hunting), +6282 111 516 516, Fax: +62-251-7540 927 <http://www.siglaboratory.com>

No. 28/F-PP/SMM-SIG
 Revisi : 3

Result of Analysis
No : SIG.LHP.VIII.2019.068922

No.	Parameter	Unit	Result	Limit Of Detection	Methode
51	Asam Linolenat	%	0.7724	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
52	Pb	mg / kg	0.07	-	18-13-14/MU/SMM-SIG, ICP MS
53	Sn	mg / kg	0.01	-	18-13-14/MU/SMM-SIG, ICP MS
54	As	mg / kg	Not detected	0.0002	18-13-14/MU/SMM-SIG, ICP MS
55	Cd	mg / kg	Not detected	0.0005	18-13-14/MU/SMM-SIG, ICP MS
56	Hg	mg / kg	0.02	-	18-13-14/MU/SMM-SIG, ICP MS
57	Asam Lemak Bebas	%	42.99	-	SNI 01-3555-1998 point 8
58	Kadar Air (Karl Fischer)	%	0.39	-	18-11-44/MU/SMM-SIG

Bogor, 27 Agustus 2019
 PT. Saraswanti Indo Genetech



Dwi Yulianto Laksono, S.Si
 Manager Laboratorium

Result of analysis page VII

The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech

Lampiran 3 Etiket Minyak Buah Merah



Lampiran 4 Surat Keterangan Pemeriksaan Hewan

SURAT KETERANGAN PEMERIKSAAN KESEHATAN HEWAN

Nomor: 524.3 / 077 / 35.73.309 / 2021

Dengan ini menerangkan bahwa hewan dengan signalemen :

Hewan / Signalemen	I
Spesies	MICE
Ras	BALB-C
Jumlah	40 ekor
Kelamin	Jantan
Warna bulu	Putih

Owner Farm.

Nama : Dhanny Kurniawan
 Alamat : Perum Bumi Mondoroko Raya Blok GO1 nomer 36
 Singosari Malang
 Telpon : 081252500799

Penerima Hewan

Nama : Sdri. Fidia Rizkiah Inayatillah, S.ST, M.Keb
 Alamat : UIN Maulana Malik Ibrahim
 Jln. Locari Tlekung, Kota Batu

Tujuan Pengiriman : Experiment Animal

Terhadap hewan tersebut diatas pada tanggal 04 Oktober 2021 telah kami periksa dalam keadaan sehat (tidak menunjukkan adanya gejala penyakit hewan menular).

Surat keterangan ini dikeluarkan untuk 1 (satu) kali/pake pengiriman dan berlaku sampai dengan tanggal 11 Oktober 2021.

a.n. Kepala Dinas Pertanian Kota Malang
 Kepala Bidang Peternakan dan
 Kesehatan Hewan



drh. ANTON PRAMUJIONO
 Pembina
 NIP. 19691002 199703 1 007

Lampiran 5 Hasil Perhitungan Jumlah Angiogenesis

Perlakuan	1	2	3	4	5	Total	Rata-rata	Total per-perlakuan	Rata-rata per perlakuan	SD
K-1	4	3	3	7	9	26	5,2	161	32,20	5,119
K-2	7	7	4	4	6	28	5,6			
K-3	8	9	6	7	6	36	7,2			
K-4	9	9	4	8	8	38	7,6			
K-5	6	5	5	8	9	33	6,6			
K+1	8	9	6	10	6	39	7,8	202	40,40	4,393
K+2	6	9	8	10	11	44	8,8			
K+3	6	7	8	8	7	36	7,2			
K+4	12	8	10	9	7	46	9,2			
K+5	4	5	13	8	7	37	7,4			
P-1 1	12	11	13	8	9	53	10,6	326	65,20	8,643
P-1 2	18	10	8	17	11	64	12,8			
P-1 3	9	18	16	9	21	73	14,6			
P-1 4	13	13	8	11	17	62	12,4			
P-1 5	12	18	16	11	17	74	14,8			
P-2 1	19	15	15	13	19	81	16,2	344	68,80	14,352
P-2 2	8	20	12	19	11	70	14			
P-2 3	18	18	16	15	12	79	15,8			
P-2 4	11	8	7	12	7	45	9			
P-2 5	10	14	13	14	18	69	13,8			
P-3 1	18	17	20	16	16	87	17,4	417	83,40	12,341
P-3 2	13	16	17	12	11	69	13,8			
P-3 3	18	16	16	19	23	92	18,4			
P-3 4	22	20	17	18	20	97	19,4			
P-3 5	11	13	10	24	14	72	14,4			

Lampiran 6 Hasil Analisis Statistik

Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jumlah Angiogenesis	Kontrol Negatif	,194	5	,200*	,936	5	,641
	Kontrol Positif	,225	5	,200*	,900	5	,410
	Perlakuan 1	,217	5	,200*	,924	5	,553
	Perlakuan 2	,306	5	,143	,845	5	,180
	Perlakuan 3	,222	5	,200*	,902	5	,419

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

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene			
		Statistic	df1	df2	Sig.
Jumlah Angiogenesis	Based on Mean	1,658	4	20	,199
	Based on Median	1,055	4	20	,404
	Based on Median and with adjusted df	1,055	4	10,901	,424
	Based on trimmed mean	1,551	4	20	,226

Uji One way anova

ANOVA					
Jumlah Angiogenesis					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8945,200	4	2236,300	23,407	,000
Within Groups	1910,800	20	95,540		
Total	10856,000	24			

Descriptives

Jumlah Angiogenesis

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	5	32,20	5,119	2,289	25,84	38,56	26	38
Kontrol Positif	5	40,40	4,393	1,965	34,95	45,85	36	46
Perlakuan 1	5	65,20	8,643	3,865	54,47	75,93	53	74
Perlakuan 2	5	68,80	14,325	6,406	51,01	86,59	45	81
Perlakuan 3	5	83,40	12,341	5,519	68,08	98,72	69	97
Total	25	58,00	21,268	4,254	49,22	66,78	26	97

Uji Post Hoc LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Jumlah Angiogenesis

LSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-8,200	6,182	,200	-21,10	4,70
	Perlakuan 1	-33,000*	6,182	,000	-45,90	-20,10
	Perlakuan 2	-36,600*	6,182	,000	-49,50	-23,70
	Perlakuan 3	-51,200*	6,182	,000	-64,10	-38,30
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	8,200	6,182	,200	-4,70	21,10
	Perlakuan 1	-24,800*	6,182	,001	-37,70	-11,90
	Perlakuan 2	-28,400*	6,182	,000	-41,30	-15,50
	Perlakuan 3	-43,000*	6,182	,000	-55,90	-30,10
Perlakuan 1	Kontrol Negatif	33,000*	6,182	,000	20,10	45,90
	Kontrol Positif	24,800*	6,182	,001	11,90	37,70
	Perlakuan 2	-3,600	6,182	,567	-16,50	9,30
	Perlakuan 3	-18,200*	6,182	,008	-31,10	-5,30
Perlakuan 2	Kontrol Negatif	36,600*	6,182	,000	23,70	49,50
	Kontrol Positif	28,400*	6,182	,000	15,50	41,30

Perlakuan 3	Perlakuan 1	3,600	6,182	,567	-9,30	16,50
	Perlakuan 3	-14,600*	6,182	,028	-27,50	-1,70
	Kontrol Negatif	51,200*	6,182	,000	38,30	64,10
	Kontrol Positif	43,000*	6,182	,000	30,10	55,90
	Perlakuan 1	18,200*	6,182	,008	5,30	31,10
	Perlakuan 2	14,600*	6,182	,028	1,70	27,50

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Tabel Hasil uji *Post Hoc* LSD

Perlakuan	K-	K+	P1	P2	P3
K-		0,200	0,000*	0,000*	0,000*
K+	0,200		0,001*	0,000*	0,000*
P1	0,000*	0,001*		0,567	0,000*
P2	0,000*	0,000*	0,567		0,028*
P3	0,000*	0,000*	0,008*	0,028*	

Keterangan:

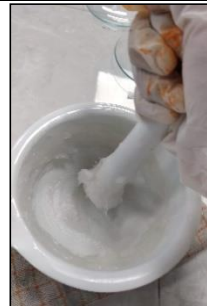
*: memiliki perbedaan signifikan

Lampiran 7 Perhitungan Formulasi Sediaan Emulgel Minyak Buah Merah

Bahan	Formula % b/v		
	F1	F2	F3
Minyak Buah Merah	$\frac{5}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 5 ml	$\frac{10}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 10 ml	$\frac{15}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 15 ml
Karbomer	$\frac{1}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 1 g	$\frac{1}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 1 g	$\frac{1}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 1 g
HPMC	$\frac{0,25}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,25 g	$\frac{0,25}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,25 g	$\frac{0,25}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,25 g
TEA	$\frac{1}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 1 ml	$\frac{1}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 1 ml	$\frac{1}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 1 ml
Propilen glikol	$\frac{10}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 10 ml	$\frac{10}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 10 ml	$\frac{10}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 10 ml
Span 80	$\frac{0,46}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,46 ml	$\frac{0,46}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,46 ml	$\frac{0,46}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,46 ml
Tween 80	$\frac{4,53}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 4,53 ml	$\frac{4,53}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 4,53 ml	$\frac{4,53}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 4,53 ml
Metil paraben	$\frac{0,18}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,18 ml	$\frac{0,18}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,18 ml	$\frac{0,18}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,18 ml
Propil paraben	$\frac{0,02}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,02 ml	$\frac{0,02}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,02 ml	$\frac{0,02}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,02 ml
BHT	$\frac{0,03}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,03 ml	$\frac{0,03}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,03 ml	$\frac{0,03}{100} \times 100 \text{ ml}$ = 0,03 ml
Aquades	77,53 ml	72,53 ml	67,53 ml

Lampiran 8. Dokumentasi Pembuatan Basis Karbomer dan HPMC

No.	Langkah Kerja		Gambar
1.	Ditimbang masing-masing bahan yang akan digunakan	Karbomer	
		HPMC	
		TEA	
2.	Dipanaskan aquadest, ditunggu sampai suhu nya mencapai 70°C		

3.	Dipanaskan mortar dengan aquadest hangat sebagai persiapan menggerus karbomer dan HPMC	
4.	Dimasukkan dan digerus karbomer di dalam mortar, kemudian ditunggu 15 menit hingga mengembang	
5.	Dimasukkan dan digerus HPMC di dalam mortar, kemudian ditunggu 15 menit hingga mengembang	
6.	Dimasukkan TEA ke dalam karbomer, digerus sampai bening	 

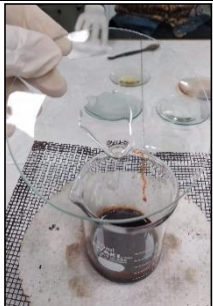
7.	Dimasukkan HPMC ke dalam campuran karbomer dan TEA, kemudian digerus	
8.	Dimasukkan basis karbomer dan HPMC yang sudah jadi ke dalam <i>beaker glass</i> , kemudian sisihkan	

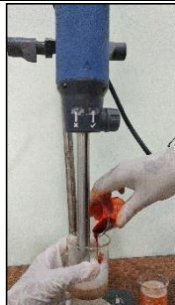
Lampiran 9. Dokumentasi Pembuatan Emulsi Minyak Buah Merah

No.	Langkah Kerja		Gambar
1.	Ditimbang masing-masing bahan yang akan digunakan	Minyak Buah Merah	 (F1 10g)

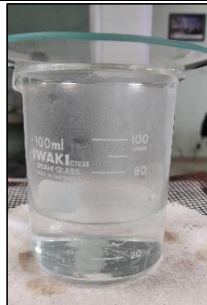
			
			(F2 20g)
			
			(F3 30g)
		Propilen Glikol	
		Span 80	

		Tween 80	
		Metil Paraben	
		Propil Paraben	
		BHT	

2.	Dipanaskan minyak buah merah (tiap formulasi) dan aquadest sisa basis di atas bunsen, ditunggu hingga suhunya mencapai 70°C	 (minyak buah merah)  (aquadest)
3.	Ketika suhu aquadest nya mendekati 70°C, dimasukkan propilen glikol, tween 80, dan metil paraben secara bergantian dan diaduk menggunakan spatula	
4.	Ketika suhu minyak buah merah nya mendekati 70°C, dimasukkan span 80, propil paraben, dan BHT secara bergantian dan diaduk menggunakan spatula	

5.	Dihomogenkan fase air terlebih dahulu menggunakan homogenizer dengan kecepatan 9600 rpm selama 5 menit	
6.	Dimasukkan fase minyak pada fase air sedikit demi sedikit, kemudian dihomogenkan dengan homogenizer dengan kecepatan 9600 rpm selama 30 menit	 
7.	Setelah 30 menit, disisihkan terlebih dahulu emulsi yang sudah jadi	

Lampiran 10 Dokumentasi Pembuatan Emulgel Minyak Buah Merah

No.	Langkah Kerja	Gambar
1.	Dipanaskan aquadest untuk memanaskan mortar, kemudian ketika sudah panas dimasukkan ke dalam mortar, ditunggu hingga panasnya menular pada mortar	

2.	Dimasukkan basis yang sebelumnya sudah jadi ke dalam mortar panas	
3.	Dimasukkan emulsi ke dalam mortar berisi basis sedikit demi sedikit, kemudian digerus selama 15 menit	
4.	Pastikan bahwa basis dan emulsi bercampur sempurna, kemudian sisihkan emulgel ke dalam <i>beaker glass</i>	
5.	Ditutup beaker glass dengan plastik wrap dengan rapat agar kedap udara	

Lampiran 11 Dokumentasi Aklimatisasi Hewan Coba

No	Perlakuan	Gambar
1	Penggantian sekam	
2	Pemberian makan BR-I	
3	Pemberian minum merk <i>cleo</i>	
4	Aklimatisasi dilakukan selama 7 hari	

Lampiran 12 Dokumentasi Pembuatan Luka Insisi

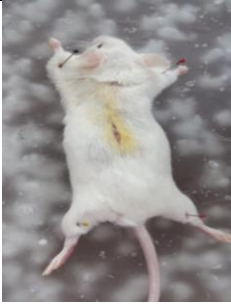
No	Perlakuan	Gambar
1	Hewan coba dianestesi terlebih dahulu dengan kombinasi ketamine dan xylazine secara intramuskular dengan dosis ketamine 50 mg/kg BB dan dosis xylazine 5 mg/kgBB.	
2	Rambut pada punggung mencit dilakukan pencukuran	
3	Pembuatan luka sayat sepanjang 2cm dengan kedalaman 0,2cm dengan menggunakan silet (<i>gilet</i>) yang sebelumnya di olesi alkohol swab	

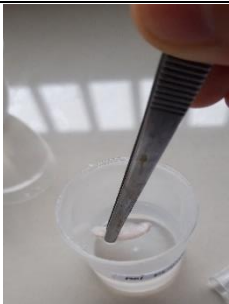
Lampiran 13 Dokumentasi Pengobatan Luka

No	Perlakuan	Gambar
1	Pembersihan kotoran disekitar area luka menggunakan NaCl 0,9%	

2	Pengobatan luka mencit dengan pemberian basis gel	
3	Pengobatan luka mencit dengan pemberian povidone iodine 10%	
4	Pengobatan luka mencit dengan pemberian Emulgel Minyak Buah Merah	

Lampiran 14 Dokumentasi Terminasi dan Pengamatan Preparat Histologi

No	Perlakuan	Gambar
1	Mencit di euthanasia dengan teknik <i>cervical dislocation</i> .	

2	Pencukuran rambut mencit di sekitar area luka	
3	Pengambilan kulit mencit yang sudah mengalami penyembuhan lukanya	
4	Pencucian kulit mencit pada sediaan NaCl 0,9%	
5.	Mencit disimpan dalam wadah yang telah terisi formalin 10%	
6.	Pengamatan Preparat HE menggunakan Mikroskop	

Lampiran 15 Dokumentasi Penutupan Luka Selama 14 Hari