

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK TOMAT CERI DALAM
BENTUK SEDIAAN GEL UNTUK MEMPERCEPAT PROSES
PENYEMBUHAN LUKA EKSISI PADA
TIKUS PUTIH GALUR WISTAR**



Muhammad Zulfadli

04011182126044

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK TOMAT CERI DALAM BENTUK SEDIAAN GEL UNTUK MEMPERCEPAT PROSES PENYEMBUHAN LUKA EKSISI PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Muhammad Zulfadli

04011182126044

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK TOMAT CERI DALAM
BENTUK SEDIAAN GEL UNTUK MEMPERCEPAT PROSES
PENYEMBUHAN LUKA EKSISI PADA
TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

Muhammad Zufadli


04011182126044

Palembang, 28 November 2024

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Veny Larasati, M.Biomed.
NIP. 198510272009122006



Pembimbing II

dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M. Biomed.
NIP. 198509172019032013



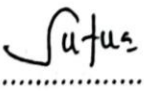
Penguji I

dr. Fifa Argentina, Sp. DV E, Subsp. DT.
NIP. 197806112005012000



Penguji II

dr. Solhia Fertilita, M. Imun.
NIP. 198310082015042002



Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Efektivitas Pemberian Ekstrak Tomat Ceri (*Solanum lycopersicum* L. var. *Cerasiforme*) Dalam Bentuk Sedlman Gel Untuk Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih Galur Wistar" telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 November 2024

Palembang, 28 November 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Veny Larasati, M.Biomed.

NIP. 198510272009122006

Pembimbing II

dr. Rianna Sari Puspita Rasyid, M. Biomed.

NIP. 198509172019032013

Penguji I

dr. Fifa Argentina, Sp. DVE, Subsp. DT.

NIP. 197806112005012000

Penguji II

dr. Solia Fertilita, M. Imun.

NIP. 198310082015042002

Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter


dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Zulfadli
NIM : 04011182126044
Judul : Efektivitas Pemberian Ekstrak Tomat Ceri (*Solanum lycopersicum L. var. Cerasiforme*) Dalam Bentuk Sediaan Gel Untuk Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih Galur Wistar

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.



Palembang, 28 November 2024



Muhammad Zulfadli

ABSTRAK

EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK TOMAT CERI DALAM BENTUK SEDIAAN GEL UNTUK MEMPERCEPAT PROSES PENYEMBUHAN LUKA EKSISI PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

Latar Belakang: Tomat ceri (*Solanum lycopersicum L. var. cerasiforme*) kaya akan antioksidan seperti flavonoid dan likopen yang berperan mengurangi radikal bebas dan mempercepat penyembuhan luka. Flavonoid terbukti meningkatkan proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan memiliki sifat antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas gel ekstrak tomat ceri dalam mempercepat penyembuhan luka eksisi pada tikus putih galur Wistar.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain eksperimental *in vivo* dengan kelompok *control post-test*. Sebanyak 25 ekor tikus berumur 2–3 bulan diinduksi luka eksisi berbentuk elips dan diobati dengan gel ekstrak tomat ceri maupun kontrol. Tikus dibagi menjadi lima kelompok: kontrol positif (NaCl), kontrol negatif (gel CMC-Na), dan tiga kelompok perlakuan yang menerima gel ekstrak tomat ceri dengan konsentrasi 8%, 12%, dan 16%. Ukuran luka diukur pada hari ke-3, 5, 7, dan 9. Sel fibroblas dan kolagen dianalisis menggunakan pewarnaan hematoksilin-eosin dan perangkat lunak *ImageJ*. Data dianalisis dengan *One-Way ANOVA* diikuti uji *post hoc*.

Hasil: Kelompok yang diobati dengan gel ekstrak tomat ceri menunjukkan penutupan luka hampir sempurna pada hari ke-9. Ukuran luka, Jumlah sel fibroblas pada semua kelompok perlakuan berbeda signifikan dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Meskipun tidak ada perbedaan signifikan dalam bundel serat kolagen antar kelompok. Kelompok dengan konsentrasi gel ekstrak 16% menunjukkan penutupan luka paling efektif.

Kesimpulan: Gel ekstrak tomat ceri mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan proliferasi sel fibroblas secara signifikan pada berbagai konsentrasi. Efek terbaik terlihat pada konsentrasi ekstrak 16%, yang menunjukkan perbedaan signifikan dalam kecepatan penutupan luka dibandingkan kelompok kontrol pembanding ($p < 0,05$).

Kata Kunci: Tomat ceri, penyembuhan luka, fibroblas, kolagen.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF CHERRY TOMATO EXTRACT IN THE FORM OF GEL PREPARATION TO ACCELERATE THE HEALING PROCESS OF EXCISION WOUNDS ON WISTAR WHITE RATS

Background: Cherry tomatoes (*Solanum lycopersicum L. var. cerasiforme*) are rich in antioxidants such as flavonoids and lycopene that reduce free radicals and accelerate wound healing. Flavonoids are proven to increase fibroblast proliferation, collagen synthesis, and have antibacterial properties. This study aims to assess the effectiveness of cherry tomato extract gel in accelerating excision wound healing in Wistar white rats.

Methods: This study used in vivo experimental design with post-test control group. A total of 25 2-3 months old rats were induced with elliptical excision wounds and treated with cherry tomato extract gel or control. The rats were divided into five groups: positive control (NaCl), negative control (CMC-Na gel), and three treatment groups receiving cherry tomato extract gel at concentrations of 8%, 12%, and 16%. Wound size was measured on days 3, 5, 7, and 9. Fibroblast cells and collagen were analyzed using hematoxylin-eosin staining and *ImageJ* software. Data were analyzed by *One-Way ANOVA* followed by *post hoc test*.

Results: The group treated with cherry tomato extract gel showed almost complete wound closure on day 9. Wound size, number of fibroblast cells in all treatment groups were significantly different than the control group ($p < 0.05$). Although there was no significant difference in collagen fiber bundles between groups. The group with 16% extract gel concentration showed the most effective wound closure.

Conclusion: Cherry tomato extract gel accelerates wound healing by significantly increasing fibroblast cell proliferation at various concentrations. The best effect was seen at 16% extract concentration, which showed significant difference in wound closure speed compared to the comparative control group ($p < 0.05$).

Keywords: Cherry tomato, wound healing, fibroblasts, collagen.

RINGKASAN

EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK TOMAT CERI DALAM BENTUK SEDIAAN GEL UNTUK MEMPERCEPAT PROSES PENYEMBUHAN LUKA EKSISI PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 28 November 2024

Muhammad Zulfadli, dibimbing oleh dr. Veny Larasati, M.Biomed dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxii + 125 halaman, 15 tabel, 9 gambar, 9 lampiran

Luka adalah rusak atau hilangnya jaringan tubuh yang terjadi karena adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Faktor tersebut seperti trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang penting untuk memulihkan jaringan tubuh setelah cedera atau trauma. Setelah terjadi luka, integritas kulit harus segera dipulihkan untuk mempertahankan fungsinya dalam proses ini sel mononuklear darah tepi, sel kulit residen, matriks ekstraseluler, sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan molekul pengatur berpartisipasi dalam proses penyembuhan luka. Menurut penelitian yang telah dilakukan Ervianingsih dan Razak pada tahun 2017, penyembuhan luka secara tradisional dapat menggunakan tumbuhan tomat ceri karena kandungan kimia pada buah tomat ceri diketahui dapat mengatasi penyembuhan luka yang sukar sembuh, radang kulit, jerawat dan mengurangi rasa nyeri pada kulit akibat terbakar sinar matahari. Selain itu Tomat ceri (*Solanum lycopersicum var. cerasiforme*) diketahui memiliki kandungan antioksidan tinggi yang berpotensi mempercepat proses penyembuhan luka melalui pengurangan radikal bebas dan stimulasi pembentukan jaringan baru. Dalam Penelitian ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan tentang potensi penggunaan pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel untuk mempercepat proses penyembuhan luka.

Penelitian ini merupakan studi analitik eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group*. Sampel diambil menggunakan teknik simple random sampling, dan data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS v27 dalam bentuk tabel untuk menghasilkan kesimpulan yang komprehensif.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF CHERRY TOMATO EXTRACT IN THE FORM OF GEL PREPARATION TO ACCELERATE THE HEALING PROCESS OF EXCISION WOUNDS ON WISTAR WHITE RATS

Scientific paper in a form of thesis, November 28 2024

Muhammad Zufadli, guided by dr. Veny Larasati, M.Biomed and dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxii + 125 pages, 15 tables, 9 figures, 9 appendices

A wound is damage or loss of body tissue that occurs due to a factor that interferes with the body's protective system. Such factors include trauma, temperature changes, chemicals, explosions, electric shock, or animal bites. Wound healing is an important biological process to restore body tissue after injury or trauma. After a wound occurs, skin integrity must be restored immediately to maintain its function in this process peripheral blood mononuclear cells, resident skin cells, extracellular matrix, cytokines, chemokines, growth factors, and regulatory molecules participate in the wound healing process. According to research conducted by Ervianingsih and Razak in 2017, traditional wound healing can use cherry tomato plants because the chemical content in cherry tomatoes is known to overcome difficult-to-heal wounds, skin inflammation, acne and reduce pain in the skin due to sunburn. In addition, cherry tomatoes (*Solanum lycopersicum var. cerasiforme*) are known to have high antioxidant content that has the potential to accelerate wound healing through the reduction of free radicals and stimulation of new tissue formation. This study aims to provide knowledge about the potential use of cherry tomato extract in gel dosage form to accelerate the wound healing process.

Experimental analytical research in the form of *in vivo*, which refers to research conducted on living organisms with a *post-test only control group* design. The sampling method uses simple random sampling technique. The entire data was analyzed and processed using SPSS v27 in tabular form.

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan usulan penelitian skripsi dengan judul “Efektivitas Pemberian Ekstrak Tomat Ceri Dalam Bentuk Sediaan Gel Untuk Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih Galur Wistar” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Saya menyadari bahwa penyusunan proposal ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menghaturkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan nikmat kesehatan, kelancaran, dan kemudahan dalam semua urusan hidup saya, sehingga saya dapat menyelesaikan setiap tantangan dan menjalani setiap langkah dengan penuh keberkahan. Setiap anugerah-Nya merupakan bukti kasih sayang-Nya yang tiada tara, dan saya sangat bersyukur atas segala kemudahan yang diberikan untuk meraih tujuan hidup saya. Semoga saya senantiasa diberikan kekuatan dan petunjuk untuk terus berkembang dan memberikan manfaat bagi sesama.
2. Kedua orang tua saya yang sangat saya cintai dan sayangi, Bapak **H. Samsul Bahri Rambe** dan Ibu **Hj. Wahyuni Sri Hastuti Lubis**, beserta keluarga besar yang selalu memberikan dukungan secara penuh, serta menjadi motivasi saya untuk terus semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Yang terhormat **dr. Veny Larasati, M. Biomed** dan **dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed** selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, motivasi, ilmu, kritik, dan saran selama menyelesaikan skripsi ini.
4. Yang terhormat **dr. Fifa Argentina, Sp. DV E, Subsp. DT** dan **dr. Soilia Fertilita, M. Imun** selaku penguji telah memberi masukan dan arahan agar skripsi ini menjadi semakin baik.
5. Yang terhormat ibu **Fatmawati, S. Si., M. Si, Dra, Rini Yana, drh, Alfin Suhanda, S,K.H, dr. Nyiyayu Fauziah Kurniawaty, Sp.PA, dr. Evi Lusiana, M.Biomed**, selaku dosen penasehat yang telah memberikan

bimbingan, motivasi, kritik, dan saran serta ilmu yang sangat berharga sepanjang proses menyelesaikan skripsi ini.

6. Teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu atas segala doa, motivasi, perhatian, kasih sayang, serta dukungan baik moril maupun materil yang telah diberikan.

Saya menyadari adanya kekurangan dari penelitian ini. Oleh karena itu, saya terbuka akan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis, penelitian selanjutnya, dunia kesehatan, dan lainnya.

Palembang, 28 November 2024

Muhammad Zulfadli

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Zulfadli
NIM : 04011182126044
Judul : Efektivitas Pemberian Ekstrak Tomat Ceri Dalam Bentuk Sediaan Gel Untuk Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih Galur Wistar.

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.

Palembang, 28 November 2024

Muhammad Zulfadli

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesis	4
1.5. Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Luka	6
2.2. Tomat Ceri (<i>Solanum lycopersicum L. var. Cerasiforme</i>).....	17
2.3. Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	25
2.4. Ekstraksi.....	27
2.5. Kerangka Teori	36
2.6. Kerangka Konsep.....	37
BAB 3 METODE PENELITIAN	38

2.5.	Jenis Penelitian.....	38
2.6.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	38
2.7.	Populasi dan Sampel.....	38
2.8.	Variabel Penelitian.....	41
2.9.	Defenisi Operasional.....	42
2.10.	Cara Pengumpulan Data.....	43
2.11.	Pengamatan Preparat Hsitologi.....	50
2.12.	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	50
2.13.	Kerangka Operasional.....	51
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		52
4.1	Hasil Penelitian.....	52
4.1.1.	Deskriptif Pelaksanaan penelitian.....	52
4.1.2.	Ekstraksi Tomat Ceri.....	52
4.1.1	Hasil Analisis Deskriptif.....	54
4.1.2.1.	Distribusi Ukuran luka.....	54
4.1.2.2.	Distribusi Jumlah Fibrobas dan Bundle Serat Kolagen.....	55
4.1.2	Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	56
4.1.3.1.	Berdasarkan Kelompok Perlakuan.....	56
4.1.3.2.	Hasil Analisis Sebaran Data Jumlah Sel Fibroblas.....	57
4.1.3.3.	Hasil Analisis Sebaran Data Bundle Serat Kolagen.....	57
4.1.3.4.	Hasil Uji Statistika <i>One-Way ANOVA</i> Antara Kelompok.....	58
4.1.3.5.	Hasil Uji Statistika <i>Kruskal-Wallis</i> Antara Kelompok.....	59
4.1.3	Hasil Uji Statistika <i>Post Hoc Multiple Comparation</i> Luka.....	60
4.1.4.1.	Perbandingan Luka Antara kelompok Pada Hari ke-3.....	60
4.1.4.2.	Perbandingan Luka Antar Kelompok pada Hari ke-5.....	61
4.1.4.3.	Perbandingan Luka Antar Kelompok pada Hari ke-7.....	62
4.1.4.4.	Perbandingan Luka Antar Kelompok pada Hari ke-9.....	63
4.1.4.5.	Perbandingan Luka Berdasarkan Jumlah Sel Fibroblas.....	64
4.1.4	Gambaran Histopatologi luka berdasarkan jumlah fibroblas.....	65
4.1.5	Gambaran Histopatologi luka berdasarkan Bundle Kolagen.....	66
4.2	Pembahasan.....	67
4.2.1.	Perubahan ukuran luka.....	68
4.2.2.	Jumlah sel fibroblas.....	70

4.2.3.	Bundle Serat Kolagen	71
4.2.4.	Analisis histopatologi.....	73
4.2.5.	Implikasi klinis	73
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	77
BAB V.....		78
KESIMPULAN DAN SARAN		78
5.1	Kesimpulan	78
5.2	Saran	79
DAFTAR PUSTAKA.....		80
LAMPIRAN		88
BIODATA		106

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 3.1 Definisi operasional.....	42
Tabel 3. 2 Formulasi Gel Ekstrak Tomat Ceri.....	46
Tabel 3. 3 Pengelompokan Sampel	46
Tabel 4. 1 Hasil pembuatan ekstrak tomat ceri	53
Tabel 4. 2 Uji Analisis Deskriptif Ukuran luka hari ke-3,5,7, dan 9.....	54
Tabel 4. 8 Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> Berdasarkan kelompok Perlakuan	56
Tabel 4. 9 Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> Berdasarkan Jumlah Sel Fibroblas	57
Tabel 4. 10 Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> Berdasarkan Kolagen	57
Tabel 4. 11 Uji Statistika <i>One-Way ANOVA</i>	58
Tabel 4. 12 Uji Statistika <i>Kruskal-Wallis</i>	59
Tabel 4. 13 Uji Statistika <i>post Hoc Multiple Comparison</i> penyembuhan luka...60	
Tabel 4. 14 Uji Statistika <i>post Hoc Multiple Comparison</i> penyembuhan luka...61	
Tabel 4. 15 Uji Statistika <i>post Hoc Multiple Comparison</i> penyembuhan luka...62	
Tabel 4. 16 Uji Statistika <i>post Hoc Multiple Comparison</i> penyembuhan luka	63
Tabel 4. 17 Uji Statistika <i>post Hoc Multiple Comparison</i> jumlah Fibroblas...	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Fase penyembuhan luka.....	14
Gambar 2. 2 Hiperemis pada tepi luka	16
Gambar 2.3 Granulasi pada tepi luka	17
Gambar 2.4 Tomat ceri.....	20
Gambar 2.5 Rumus struktur likopen	22
Gambar 2.6 Struktur dasar flavonoid (C6-C3-C6)	24
Gambar 2.7 Struktur molekul vitamin C.....	25
Gambar 2.8 Kerangka Teori.....	36
Gambar 2.9 Kerangka konsep	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Kelayakan Etik	88
Lampiran 2. Hasil Data SPSS	89
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	92
Lampiran 4. Surat Keterangan Hewan Penelitian.....	99
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	101
Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	101
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	103
Lampiran 8. Lembar Konsultasi	104
Lampiran 9. Hasil Pemeriksaan Turnitin.....	105

DAFTAR SINGKATAN

COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EAE	: <i>Enzyme assisted extraction</i>
EESL	: <i>Ethanol Ekstract of Solanum lycopersicum L. var. Cerasiforme</i>
ICAM-1	: Molekul adhesi intraseluler-1
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
MAE	: <i>Microwave assisted extraction</i>
PEF	: <i>Pulsed-electric field extraction</i>
PLE	: <i>Pressurized liquid extraction</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
USE	: <i>Ultrasound assisted extraction</i>
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Luka adalah rusak atau hilangnya jaringan tubuh yang terjadi karena adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Faktor tersebut seperti trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan.¹ Luka secara garis besar dapat digolongkan menjadi beberapa jenis tergantung penyebabnya, yaitu luka terbuka dan tertutup berdasarkan apakah kulit dan jaringan dibawahnya mengalami kerusakan.² Berdasarkan lamanya penyembuhan luka, dapat digolongkan menjadi luka akut dan luka kronik. Salah satu contoh luka terbuka ialah insisi atau luka sayat dan luka eksisi.³ Luka eksisi adalah luka terbuka yang diakibatkan terpotongnya jaringan oleh benda tajam.⁴

Angka kejadian luka di dunia secara tiap tahunnya mengalami peningkatan. Data terbaru dari Kemenkes dan Riskesdas pada tahun 2018 prevalensi di Indonesia untuk cedera luka terbuka sebesar 20,1%, luka tertinggi yang dialami masyarakat Indonesia adalah luka lecet sebanyak 64,1%, dengan prevalensi tertinggi terdapat di provinsi Papua sebesar 38,5%. Total prevalensi kasus luka di Indonesia pada tahun 2018 meningkat hingga 9,2% dan Insidensi dan prevalensi luka terus mengalami peningkatan selama 30 tahun terakhir. Kondisi luka yang tidak ditangani dapat menimbulkan beberapa komplikasi yang terjadi seperti luka yang melebar, septikemia, hingga amputasi.² Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lindholm and Searle pada tahun 2016 mengungkapkan sebanyak 60-70% pasien yang mengalami luka pada negara maju, diperkirakan sebesar 1-2% dari total penduduk akan mengalami komplikasi dari luka. Berdasarkan banyaknya prevalensi kasus yang terjadi, maka dibutuhkan agen penyembuhan luka yang efektif.⁵

Penyembuhan luka adalah proses biologis penting untuk memulihkan jaringan tubuh setelah cedera atau trauma. Proses ini melibatkan tiga fase utama yang berlangsung secara bertahap. Fase inflamasi dimulai segera setelah luka

terjadi, ditandai dengan pembentukan bekuan darah untuk menghentikan pendarahan, peradangan, dan edema pada luka. Fase proliferasi melibatkan aktivitas fibroblas, pembentukan jaringan granulasi, dan sintesis kolagen. Fase maturasi, atau remodeling, ditandai dengan reorganisasi serat kolagen dan peningkatan kekuatan mekanik jaringan. Proses ini membutuhkan pemulihan integritas kulit untuk menjaga fungsi perlindungan tubuh. Berbagai elemen seperti sel mononuklear darah tepi, sel kulit residen, matriks ekstraseluler, sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan bekerja secara sinergis untuk mendukung.^{1,3} Proses dalam penyembuhan luka dapat dibantu dengan obat kimia salah satunya adalah *povidone iodine* yang berfungsi sebagai antiseptik dengan kemampuannya untuk membunuh bakteri baik gram positif maupun negatif. Penting untuk diperhatikan bahwa obat ini dapat menyebabkan iritasi pada kulit. Oleh karena itu, alternatif penggunaan obat tradisional yang lebih aman sering dicari.⁶ Beberapa keuntungan menggunakan tumbuhan herbal sebagai obat antara lain relatif lebih aman, mudah diperoleh, murah, tidak menimbulkan resistensi, dan secara turun-temurun telah digunakan untuk pengobatan.⁷

Indonesia merupakan salah satu negara yang beriklim tropis, hal ini menyebabkan tanahnya subur sehingga banyak jenis tanaman yang dapat tumbuh. Di antara berbagai jenis tanaman tersebut beberapa di antaranya memiliki khasiat sebagai obat salah satunya adalah tomat ceri (*Solanum lycopersicum L. var. cerasiforme*).⁸ Tomat ceri adalah jenis tomat yang populer terutama dari kualitas dan rasa yang baik. Tomat ceri memiliki warna merah terang dan rasa yang lebih manis dibandingkan dengan tomat jenis lainnya selain itu, tomat ceri juga banyak ditemukan dan mudah didapatkan karena memiliki kandungan antioksidan dan senyawa fitokimia yang tinggi, termasuk likopen, α dan β -karoten, flavonoid, vitamin C, dan banyak nutrisi penting lainnya.⁹

Penyembuhan dengan obat tradisional seringkali lebih alami dan relatif lebih aman. Menurut penelitian yang telah dilakukan Ervianingsih dan Razak pada tahun 2017 penyembuhan luka secara tradisional dapat menggunakan tumbuhan tomat ceri karena kandungan kimia pada buah tomat ceri diketahui dapat mengatasi penyembuhan luka yang sukar sembuh, radang kulit, jerawat dan mengurangi rasa

nyeri pada kulit akibat terbakar sinar matahari.¹⁰ Penelitian lain yang telah dilakukan oleh Ria Muji Rahayu penggunaan tomat ceri menjadi jus efektif dalam menurunkan tekanan darah.¹¹

Kandungan tomat ceri yang termasuk dalam keluarga Solanaceae, kaya akan vitamin, mineral, dan senyawa antioksidan seperti karotenoid, likopen, dan flavonoid.¹² Likopen merupakan karotenoid yang sangat dibutuhkan oleh tubuh dan salah satu antioksidan yang sangat kuat. Kemampuannya mengendalikan radikal bebas 100 kali lebih efisien dari pada vitamin E atau 12500 kali dari pada glutathione untuk penyembuhan luka.¹³ Tomat ceri juga mengandung vitamin C yang juga berperan sebagai zat antioksidan serta berperan aktif dalam proses penyembuhan luka. Vitamin C merupakan kofaktor penting dalam sintesis kolagen, perubahan prokolagen menjadi kolagen matang diperlukan untuk pembentukan struktur matriks ekstraseluler yang mendukung penyembuhan luka.¹⁴

Tomat ceri yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan selanjutnya akan diekstraksi hasil dari ekstraksinya dikembangkan lebih lanjut dalam bentuk sediaan topikal untuk mempermudah penggunaannya sebagai obat. Gel merupakan sistem semi padat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan terpenetrasi ke dalam suatu cairan. Pemilihan sediaan gel ini didasarkan pada pernyataan menurut Junker pada tahun 2013 kondisi kulit yang lembab dapat membantu proses penyembuhan luka dengan mencegah dehidrasi, meningkatkan angiogenesis, dan meningkatkan sintesis kolagen. Pada penelitian ini untuk memudahkan penggunaan dan mengontrol kelembapan kulit maka dibuatlah sediaan gel. Gel juga mampu memberikan rasa dingin di kulit sehingga menimbulkan rasa nyaman pada saat diaplikasikan di daerah yang dituju dan sediaananya mudah mengering membentuk lapisan film yang mudah dicuci dengan air.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan tentang potensi penggunaan pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel untuk mempercepat proses penyembuhan luka, dengan harapan hasilnya dapat memberikan kontribusi pada pengembangan terapi baru atau sebagai agen penyembuhan luka alternatif yang efektif dan aman, serta memberikan wawasan

tentang aplikasi potensialnya dalam praktek klinis untuk meningkatkan kesehatan dan pemulihan pasien yang mengalami luka.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel efektif dalam penyembuhan luka eksisi pada tikus putih galur wistar?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Tujuan umum pada penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel terhadap penyembuhan luka eksisi pada tikus putih galur wistar.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui kandungan fitokimia dari ekstrak tomat ceri
2. Menilai efektivitas pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel berdasarkan ukuran luka setelah perlakuan pada tikus putih galur wistar
3. Menilai efektivitas pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel berdasarkan jumlah fibroblas luka eksisi pada tikus putih galur wistar
4. Menilai efektivitas pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel berdasarkan jumlah bundle serat kolagen yang terbentuk pada tikus putih galur wistar
5. Menilai dosis ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel terhadap penyembuhan luka eksisi pada tikus putih galur wistar

1.4. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel efektif terhadap penyembuhan luka eksisi pada tikus putih galur wistar.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber ilmu pengetahuan untuk penelitian selanjutnya dan dapat memberikan informasi mengenai efektivitas ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel terhadap penyembuhan luka pada tikus putih galur wistar.

1.5.2. Manfaat praktis

1. Penelitian ini diharapkan menjadi sumber informasi dan masukan bagi klinisi untuk mengetahui efektivitas pemberian ekstrak tomat ceri dalam bentuk sediaan gel terhadap penyembuhan luka pada tikus putih galur wistar.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian untuk mencari penyembuhan dosis yang tepat dan efektif.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menambah alternatif penggunaan fitofarmaka dalam pengobatan luka untuk praktisi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewi Dk. Kombinasi Plasma Jet Dan Spray Ekstrak Daun Binahong Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Diabetik Pada Mencit. 2021; 2(1):1–7.
2. Kemenkes. Jenis Dan Fase Penyembuhann Luka. Dir Jendral Pelayanan Kesehat. 2022; 2(2):1–9.
3. Abdullah F, Tahir T, Kadar K. Metode Pencucian Luka Pada Luka Akut Dan Kronik: Literature Review. J Keperawatan. 2022;14(4):993–1000.
4. Kano Mrs, Yunding J, Irwan M. Hubungan Lama Menderita Dan Derajat Luka Dengan Kecemasan Penderita Ulkus Diabetik. J Health Educ Lit J-Healt. 2019;2(1):1–5.
5. Sikumbang Im, Nurani Lh, Yuliani S, Edityaningrum Ca. The Effect Of Betel Leaf Extract Spray On Histopathology Of Wound Healing. J Farm Sains Dan Prakt. 2022;162–9.
6. Husna N. Aktivitas Ekstrak Etanol Dan Ekstrak Air Daun Kedondong Pagar (*Lannea Nigritana*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Mencit (*Mus Musculus*). 2023; 3(1):9-13.
7. Afrylyani Z, Rachmawati J, Hardi E. Pengaruh Campuran Ekstrak Daun Kenikir Dan Daun Sirih Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit. 2022; 2(1):20–15.
8. Idzni I. Aktivitas Antioksidan Buah Tomat Sayur (*Solanum Lycopersicum*) Dan Buah Tomat Ceri (*Solanum Lycopersicum* Var. *Cerasiforme*) Dengan Metode Dpph (1, 1-Difenil-2-Picrylhidrazyl). 2021; 4(1):7–11.
9. Carolina B, Soegiharto Gs, Evacuasi E. Pengaruh Mengonsumsi Tomat Ceri (*Solanum Lycopersicum* L. Var. *Cerasiforme*) Terhadap Indeks Gingiva. *Sonde Sound Dent*. 2018;3(1):22–33.
10. Supit Sf, Bodhi W, Lebang Js. Uji Efektivitas Gel Ekstrak Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum* L) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*). *Pharmacon*. 2021;10(4):1081–6.
11. Reius Aa. Pengaruh Terapi Kombinasi Akupresur Dan Jus Tomat Terhadap Hipertensi Pada Menopause Di Wilayah Kerja Puskesmas Yosomulyo Tahun 2021. 2021; 2(1):8-15.
12. Nurdi R. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Tomat Ceri Terhadap Degranulasi Sel Mast Pada Mencit Putih Jantan Secara In Vitro. 2023; 2(1):1–9.

13. Wiyono As, Mustofani D. Efektivitas Gel Ekstrak Kasar Bromelin Kulit Nanas (*Ananus Comosus* L. Merr) Hasil Optimasi Formula Pada Tikus Yang Dibuat Luka Memar. -*Syifaa J Farm.* 2019;11(2):112–23.
14. Putri Ka, Novita T, Hanin Z, Pasaribu Sf. Potensi Kandungan Vitamin C Pada Buah Tomat Terhadap Penyakit Scurvy. *J Menara Med Vol.* 2022;5(1):145.
15. Halim Ma. Pengaruh Pemberian Gel Sekretom Sel Punca Mesenkimal Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Dan Kolagen Pada Penyembuhan Luka Eksisi Tikus Putih Jantan [Internet] [Phd Thesis]. Widya Mandala Surabaya Catholic University; 2022 2(1):1–5.
16. Faradisi F, Aktifah N, Pambudi Db. Efektivitas Dressing Madu Terhadap Waktu Penyembuhan Luka Pada Kelinci (*Galur Wistar*). In 2023. P. 646–9.
17. Mujahid R, Wahyono S, Priyambodo Wj, Subositi D. Studi Etnomedicine Pengobatan Luka Terbuka Dan Sakit Kulit Pada Beberapa Etnis Di Provinsi Kalimantan Timur. *Kartika J Ilm Farm.* 2019;7(1):27–34.
18. Silalahi Mnh. Gambaran Kualitas Visum Et Repertum Klinis Di Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Kota Medan Bulan Maret–Juni 2018. 2019;
19. Hutabarat Hj. Efektivitas Krim Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Vera* Linn) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat Di Kulit Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). 2022;
20. Pradnyanandini Mam. Efektivitas Salep Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber Purpureum* Roxb) Terhadap Peningkatan Sel Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Tikus *Wistar* (*Rattus Novergicus*). 2023;
21. Putri Fmt, Puspitasari Ba. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Suruhan (*Peperomia Pellucida* [L.] Kunth) Sebagai Penyembuhan Luka Bakar. *J Inkofar.* 2022;6(1).
22. Syahputri R. Peran Sejarah Keperawatan Dalam Perkembangan Asuhan Keperawatan Luka. 2019;
23. Yanti I. Pengaruh Pemberian Zinc Cream Terhadap Luka Kaki Diabetik Pada Proses Penyembuhan Pada Fase Proliferasi Luka Pasien Ulkus Diabetik Di Wocare Center Bogor. 2023;
24. Tilaar Na, Mallo Jf, Tomuka D. Gambaran Perubahan Luka Memar Pada Suku Minahasa. *E-Clin.* 2020;8(1).
25. Anggraini Rw, Saragih L, Eka Nlp. Pengaruh Topikal Ekstra Gel Lidah Buaya *Aloevera* Konsentrasi 10 Persen, Dan 20 Persen Terhadap Gambaran Makroskopis Luka Bakar Grade Ii Pada Tikus *Rattus Norvergicus Galur*

- Wistar. *J Keperawatan Terap.* 2019;5(1):53–64.
26. Aminuddin M, Sholichin Sk, Nopriyanto D. Modul Perawatan Luka. Samarinda Program Studi Diploma Iii Keperawatan Fak Kedokt Univ Mulawarman. 2020;
 27. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma Ds. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Qanun Med-Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya.* 2019;3(1):31–43.
 28. Sintaningrum Ep, Saputro Id, Zarasade L. Pengaruh Oral N-Acetylcystein Terhadap Pola Faktor Pertumbuhan Endotel Vaskular (Vegf) Dan Faktor Pertumbuhan Fibroblas (Fgf) Pada Model Kereta Listrik Tikus. *J Rekonstr Estet.* 2021;6(2).
 29. Monika D, Pradnyani Igas. Efek Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium Cepa*) 55% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar. *Bali Dent J.* 2023;7(1):42–7.
 30. Diah Tri R. Asuhan Keperawatan Pada Ny. B Dengan Masalah Keperawatan Risiko Infeksi Pada Kasus Post Partum Spontan Dengan Ketubah Pecah Dini Dan Luka Episiotomi Di Ruang Mawar Rsud Cilacap. 2022;
 31. Prodi Iii D, Diponegoro J. Prosedur Pengkajian Keperawatan (Tanda Vital, Pengkajian Keperawatan Dan Pemeriksaan Fisik). *Keperawatan Dasar.* 2023;111.
 32. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma Ds. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Qanun Med-Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya.* 2019;3(1):31–43.
 33. Putry Bo, Harfiani E, Tjang Ys. Systematic Review: Efektivitas Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) Terhadap Penyembuhan Luka Studi In Vivo Dan In Vitro. In 2021.
 34. Manuntungi Ae. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Lamanya Penyembuhan Luka Perineum Pada Ibu Nifas Di Ruang Perawatan Rumah Sakit Mitra Manakarra Mamuju. *Nurs Community.* 2019;1(3):96–103.
 35. Hwang Es, Kim S. Effect Of In Vitro Gastrointestinal Digestion On Phytochemicals And Antioxidant Activities In Cherry Tomatoes (*Solanum Lycopersicum* Var. *Cerasiforme*). *Prev Nutr Food Sci.* 2023;28(3):312.
 36. Setiawati R. Respon Pertumbuhan Dan Hasil Tanaman Tomat Cherry (*Solanum Lycopersicum* Var. *Cerasiforme*) Dengan Metode Hidroponik Pada Berbagaimedia Tanam Organik Serta Konsentrasi Larutan Ab Mix. 2020;
 37. Setiawati R, Septirosya T, Irfan M, Permanasari I. Pertumbuhan Dan Hasil Tanaman Tomat Cherry (*Solanum Lycopersicum* Var. *Cerasiforme*) Pada

- Sistem Hidroponik Dengan Media Tanam Organik Dan Nutrisi Ab Mix. *J Pertan Presisi J Precis Agric.* 2021;4(2):113–22.
38. Bafdal N. Pengaruh Nilai Koefisien Tanaman (Kc) Pada Tanaman Tomat Cherry (*Solanum L. Var. Cerasiforme*) Dengan Sistem Fertigasi Menggunakan Autopot Pada Beberapa Tinggi Media Tanam. *Agrotekma J Agroteknologi Dan Ilmu Pertan.* 2021;5(2):164–71.
 39. Wulansari Nkl, Windriyati Rdh, Kurniawati A. Pengaruh Varietas Dan Media Tanam Pada Sistem Hidroponik Tetes Tomat Ceri Di Dataran Rendah. *Agro Bali Agric J.* 2022;5(3):477–84.
 40. Riski Aw. Efektivitas Kascing Dan Kompos Bsf Terhadap Serapan Hara N, P, Pertumbuhan, Dan Produksi Tomat Ceri Pada Tanah Salin. 2023;
 41. Kolin A. Produksi Tomat Ceri Secara Hidroponik Sistem Irigasi Tetes Di Kebun Green Feast. 2021;
 42. Tumbelaka Rm, Momuat Li, Wuntu Ad. Pemanfaatan Vco Mengandung Karotenoid Tomat Dan Karagenan Dalam Pembuatan Lotion. *Pharmacon.* 2019;8(1):94–105.
 43. Syahara S, Vera Y. Penyuluhan Pemanfaatan Buah Tomat Sebagai Produk Kosmetik Antioksidan Alami Di Desa Manunggang Julu. *J Educ Dev.* 2020;8(1):21–21.
 44. Sujana D, Wardani D, Nurul N. Review Artikel: Potensi Likopen Dari Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum L*) Sebagai Antiaging Topikal. *J Insan Farm Indones.* 2020;3(1):56–65.
 45. Kresnapati Ba, Pratiwi Byh, Muhsin Lb. Perbedaan Kadar Likopen Pada Saus Tomat Yang Diproduksi Secara Tradisional Dan Modern. *J Ilmu Kedokt Dan Kesehat.* 2023;10(6):2212–8.
 46. Dwi D. Potensi Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Kubis (*Brassica Oleracea L.*) Dan Tomat (*Solanum Lycopersicum L.*) Secara In Vitro. 2019;
 47. Sanjaya Grw, Linawati Nm, Arijana Igkn, Wahyuniari Iai, Wiryawan Igns. Flavonoid Dalam Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit: Flavonoids In Healing Burns On The Skin. *J Sains Dan Kesehat.* 2023;5(2):243–9.
 48. Yadnya Putra A, Samirana P, Andhini D. Isolasi Dan Karakterisasi Senyawa Flavonoid Potensial Antioksidan Dari Daun Binahong (*Anredera Scandens (L.) Moq.*). *J Farm Udayana.* 2020;8(2):90.
 49. Fiteri Nnm, Hasnisa Hashim Mn. Penentuan Jumlah Kandungan Flavanoid Di Dalam Produk Minuman. *Bul Teknol Mardi Bil.* 2022;31:69–77.

50. Damayanti Pv, Prasetia Ignja. Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Larutan Vitamin C (*Acidum Ascorbicum*) Dengan Metode Titrasi Iodometri. *Cerata J Ilmu Farm.* 2021;12(2):17–20.
51. Iswan Ya. Efek Vitamin C Pada Proses Penyembuhan Luka Akut. 2021;
52. Sebayang Wb, Ritonga F. Nutrisi Efektif Mempercepat Penyembuhan Luka Perineum Pada Ibu Post Partum (Systematic Review). *J Kesehat.* 2021;12(2):330–6.
53. Schweinfurth Mk. The Social Life Of Norway Rats (*Rattus Norvegicus*). *Elife.* 2020;9:E54020.
54. Hancke D, Suárez Ov. A Review Of The Diversity Of *Cryptosporidium* In *Rattus Norvegicus*, *R. Rattus* And *Mus Musculus*: What We Know And Challenges For The Future. *Acta Trop.* 2022;226:106244.
55. Anggela A. Hubungan Pemberian Ekstrak Bunga Kitolod (*Isotoma Longiflora*) Dengan Perbaikan Klinis Konjungtivitis Iritatif Mata Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). 2023;
56. Islam Mm, Farag E, Mahmoudi A, Hassan Mm, Atta M, Mostafavi E, Et Al. Morphometric Study Of *Mus Musculus*, *Rattus Norvegicus*, And *Rattus Rattus* In Qatar. *Animals.* 2021;11(8):2162.
57. Pangestu Ad. Perbandingan Kadar Saponin Ekstrak Daun Waru (*Hibiscus Tiliaceus L.*) Hasil Pengeringan Matahari Dan Pengeringan Oven Secara Spektrofotometri Uv-Vis. 2019;
58. Isnaeni Es. Optimasi Formula Sediaan Sabun Mandi Cair Ekstrak Kembang Telang (*Clitoria Ternatea*). 2020;
59. Nugrahaningsih W, Afanin Si. Farmakokinetika Flavonoid Ekstrak Daun Tin Pada Plasma Darah Tikus. *Life Sci.* 2022;11(2):192–205.
60. Hakim Ar, Saputri R. Narrative Review: Optimasi Etanol Sebagai Pelarut Senyawa Flavonoid Dan Fenolik: Narrative Review: Optimization Of Ethanol As A Solvent For Flavonoids And Phenolic Compounds. *J Surya Med Jsm.* 2020;6(1):177–80.
61. Widyasanti A, Maulfida Dn, Rohdiana D. Karakteristik Mutu Ekstrak Teh Putih (*Camellia Sinensis*) Hasil Metode Maserasi Bertingkat Dengan Pelarut N-Heksana, Aseton 70% Dan Etanol 96%. *J Tek Pertan Lampung J Agric Eng.* 2019;8(4):293–9.
62. Utami Nf, Sutanto S, Nurdayanty Sm, Suhendar U. Pengaruh Berbagai Metode Ekstraksi Pada Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Iler (*Plectranthus Scutellarioides*). *Fitofarmaka J Ilm Farm.* 2020;10(1):76–83.

63. Desmiaty Y, Elya B, Saputri Fc, Dewi Ii, Hanafi M. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kandungan Senyawa Polifenol Dan Aktivitas Antioksidan Pada *Rubus Fraxinifolius*. *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2019;17(2):227–31.
64. Handoyo Dly. Pengaruh Lama Waktu Maserasi Terhadap Kekentalan Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle*). *J Farm Tinctura*. 2020;2(1):34–41.
65. Fadiyah I, Lestari I, Victory S, Mahardika Rg. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Rukam (*Flacourtia Rukam*) Menggunakan Metode Maserasi. In 2019. P. 64–8.
66. Andhiarto Y, Andayani R, Ilmiyah Nh. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Daun Mimba (*Azadirachta Indica A. Juss.*) Dengan Metode Ekstraksi Perkolasi Terhadap Pertumbuhan Bakteri. *J Pharm Sci Technol*. 2020;2(1):102–11.
67. Saputra A, Arfi F, Yulian M. Literature Review: Analisis Fitokimia Dan Manfaat Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera*). *Amina*. 2020;2(3):114–9.
68. Devi I, Mulyani S, Suhendra L. Pengaruh Nilai Hydrophile-Liphophile Balance (Hlb) Dan Jenis Ekstrak Terhadap Karakteristik Krim Kunyit-Lidah Buaya (*Curcuma Domestica Val.-Aloe Vera*). *J Ilm Teknol Pertan Agrotechno*. 2019;4(2):54–61.
69. Nazla Widya S. Efektivitas Gel Ekstrak Kolagen Sisik Dan Tulang Ikan Kakap Merah (*Lutjanussp.*) Terhadap Eritema Pada Kulit Tikus Putih (*Rattusnorvegicus*) Oleh Radiasi Sinar Uvb. 2023;
70. Samudra Ag, Rahman H, Rahman Ao. Efektivitas Khasiat Penyembuhan Luka Sayat Gel Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (*Rhaphidophora Pinnata (Lf) Schott*) Berdasarkan Analisis Hidroksiprolin. *J Farm Sains Dan Terap J Pharm Sci Pract*. 2022;9(2):60–6.
71. Rohmani S, Kuncoro Ma. Uji Stabilitas Dan Aktivitas Gel Handsanitizer Ekstrak Daun Kemangi. *J Pharm Sci Clin Res*. 2019;1(1):16–28.
72. Putri R, Supriyanta J, Adhil Da. Formulasi Dan Uji Aktivitas Sediaan Masker Gel Peel Off Ekstrak Etanol 70% Daun Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) Terhadap *Propionibacterium Acnes*. *J Pharm Health Res*. 2021;2(1):12–20.
73. Muniroh Z, Diantoro M, Hidayat A. Pengaruh Nio Terhadap Struktur Dan Dielektrisitas Glass $\text{SiO}_2\text{-Bi}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3\text{-Na}_2\text{CO}_3$ Berbasis Silika Gel Dari Pasir Alam Bancar Tuban Jawa Timur. 2022;2(1):1–10.
74. Forestryana D, Fahmi Ms, Putri An. Pengaruh Jenis Dan Konsentrasi Gelling Agent Pada Karakteristik Formula Gel Antiseptik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Pisang Ambon. *Lambung Farm J Ilmu Kefarmasian*. 2020;1(2):45–51.

75. Primasari M. Efek Terapi Gel Lidah Vuaya (Aloe Vera) Dalam Penyembuhan Luka. *Medicinus*. 2019;32(3):46–9.
76. Widyaningsih W. Pengaruh Sekretom Sel Punca Mesenkimal Hipoksia Terhadap Kadar C-Peptide, Il-6, Dan Polarisasi Makrofag Tipe-2 (Studi Eksperimental In Vivo Pada Tikus Obesitas Diabetes Melitus Tipe 2). 2022;
77. Octavia L, Jamiatun J, Ifadah E, Abdurrochim A. Efektivitas Dzikir Dalam Mengurangi Tingkat Kecemasan Pasien Pre Operasi Sectio Caesarea Di Ruang Instalasi Bedah Sentral Rsud Pasar Rebo. 2022;12(3):270–80.
78. Sumargo B. Teknik Sampling. Unj Press; 2020.
79. El Hafiz S, Aditya Y. Kajian Literatur Sistematis Penelitian Religiusitas Di Indonesia: Istilah, Definisi, Pengukuran, Hasil Kajian, Serta Rekomendasi. *Indones J Psychol Relig*. 2021;1(1):1–22.
80. Amran A. Mikropropagasi Murbei (*Morus Nigra* Linn.) Melalui Eksplan Pucuk Secara In Vitro Pada Berbagai Kombinasi Zpt. 2019;
81. Fazri Atski. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kosambi Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Eksisi Pada Mencit (*Mus Musculus*). 2020;
82. El Rozy R. Formulasi Krim Ekstrak Tomat (*Solanum Lycopersicum* L.) Dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes*. 2021;
83. Junnaeni J, Mahati E, Maharani N. Ekstrak Tomat (*Lycopersicon Esculentum* Mill.) Menurunkan Kadar Glutation Darah Tikus Wistar Hiperurisemia. *J Kedokt Diponegoro Diponegoro Med J*. 2019;8(2):758–67.
84. Palozza P, Krinsky NI. Antioxidant Effects of Carotenoids in Vivo and in Vitro: An Overview. *Methods in Enzymology*. 2022;213:403–20.
85. Calabrese et al. (2020): Studi tentang prinsip hormesis dalam penggunaan senyawa bioaktif untuk penyembuhan luka.
86. Chen, J., dkk. (2023). Flavonoid dan Perannya dalam Penyembuhan Luka: Tinjauan Komprehensif . *Kemajuan dalam Fitomedisin*.
87. Gupta, R., dkk. (2022). *Peran Likopen dalam Meningkatkan Aktivitas Fibroblas Selama Penyembuhan Luka* . *Jurnal Produk Alami*.
88. Huang, L., dkk. (2021). Senyawa Bioaktif dan Efeknya terhadap Aktivitas Fibroblas dalam Penyembuhan Luka . *Penelitian Farmakognosi*.
89. Gupta, R., dkk. (2023). Intervensi Berbasis Flavonoid dalam Remodelasi Kolagen Selama Penyembuhan Luka . *Jurnal Internasional Ilmu Molekuler*.

90. Mathew-Steiner, SS, dkk. (2021). Kolagen dalam Penyembuhan Luka: Komponen Penting dalam Perbaikan Jaringan . Bioteknologi.
91. El-Gendy, A., dkk. (2023). Sifat Antioksidan Likopen dan Dampaknya terhadap Perbaikan Jaringan . Jurnal Internasional Penelitian Biomedis.
92. Chen, J., dkk. (2023). Peran Likopen dalam Penyembuhan Luka dan Sintesis Kolagen . Jurnal Biomedik Lanjutan.
93. Wang, X., dkk. (2022). Vitamin C dan Perannya dalam Meningkatkan Stabilitas Kolagen . Jurnal Biokimia Klinis.
94. Adi, P., et al. (2019). Jumlah Fibroblas dan Angiogenesis Setelah Pemberian Gel Getah Jarak Cina Pada Ulserasi Tikus Wistar. Jurnal Kedokteran Gigi, 21(6), 1–6.
95. Denta, R., & Kurniawan, A. (2022). Kombinasi Pemberian Gel Teripang Emas (*Stichopus hermannii*) dan Efeknya terhadap Kepadatan Kolagen pada Jaringan Kulit Tikus Wistar. Jurnal Denta, 5(1), 79-87.