

TESIS

EFEKTIVITAS SALEP EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) TERHADAP EKSPRESI VEGF PADA PENYEMBUHAN LUKA INFEKSI TIKUS (*Rattus novergicus*) PUTIH JANTAN GALUR WISTAR



KESSYY WIDOWATI

04112682327005

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2025

TESIS

**EFEKTIVITAS SALEP EKSTRAK DAUN PEGAGAN
(*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) TERHADAP EKSPRESI
VEGF PADA PENYEMBUHAN LUKA INFEKSI TIKUS
(*Rattus novergicus*) PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Biomedik (M.Biomed)**



KESSYY WIDOWATI

04112682327005

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2025

HALAMAN PENGESAHAN

**EFEKTIVITAS SALEP EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*,
(Linn), Urb.) TERHADAP EKSPRESI VEGF PADA PENYEMBUHAN
LUKA INFEKSI TIKUS (*Rattus novergicus*) PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR**

TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Magister Biomedik (M.Biomed)

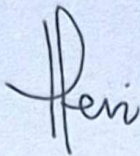
Oleh:

KESSYY WIDOWATI

04112682327005

Palembang, 16 Mei 2025

Pembimbing I



Dr. dr. Evi Lusiana, M. Biomed
NIP 198607112015042004

Pembimbing II



dr. Theodorus, MMedSc
NIP 196009151989031005

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 1966092919960110001

HALAMAN PERSETUJUAN

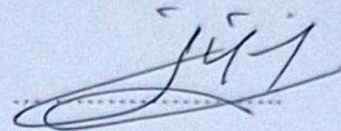
Karya tulis ilmiah berupa laporan tesis dengan judul “Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan (*Centella Asiatica*, (Linn), Urb.) Terhadap Ekspresi VEGF Pada Penyembuhan Luka Infeksi Tikus (*Rattus Novergicus*) Putih Jantan Galur Wistar” telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Mei 2025.

Palembang, 16 Mei 2025

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir tesis

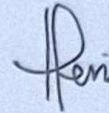
Ketua:

Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002



Anggota:

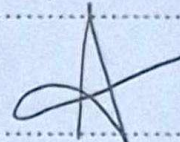
Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed
NIP 198607112015042004



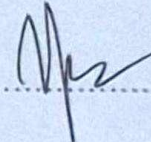
dr. Theodorus, MMedSc
NIP 196009151989031005



Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes
NIP 198312282015042001



Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP 198812132014042001



Dr. Abda Arif, Sp.BP-RE (K)
NIP 197904112022211001



Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 1966092919960110001

Koordinator Program Studi



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kessyy Widowati

NIM : 04112682327005

Judul : Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.)
Terhadap Ekspresi VEGF Pada Penyembuhan Luka Infeksi Tikus (*Rattus
novergicus*) Putih Jantan Galur Wistar

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

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



Palembang, 16 Mei 2025



Kessyy Widowati

ABSTRAK

Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) Terhadap Ekspresi VEGF Pada Penyembuhan Luka Infeksi Tikus (*Rattus novergicus*) Putih Jantan Galur Wistar

(Kessyy Widowati, Mei 2025, 135)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Salep ekstrak daun pegagan mengandung senyawa-senyawa seperti Triterpenoid, alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan fenol. Triterpenoidnya terdiri dari *asiatic acid*, *madecassocide*, dan *asiaticocide*. *Asiaticocide* berperan dalam proliferasi fibroblast, sintesis kolagen, neovaskularisasi, dan antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Eschericia colli*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas dari salep ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (linn), urb.) terhadap ekspresi VEGF pada penyembuhan luka infeksi tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar.

Metode: Penelitian eksperimental in vivo telah dilakukan pada bulan Februari 2025 hingga Maret 2025 di Laboratorium Politeknik Negeri Sriwijaya, Laboratorium Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Sriwijaya, dan BBLK Palembang. Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus, yaitu kelompok 1,2,3 adalah kelompok perlakuan yang diberikan intervensi salep ekstrak dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75%, kelompok 4 adalah kontrol positif dengan salep gentamisin, dan kelompok 5 adalah kontrol negatif dengan campuran adapslanae dan vaseline album. Salep diaplikasikan pada luka infeksi tikus, dan selanjutnya diambil sampel darah dan swab luka untuk dilakukan pemeriksaan ELISA dan ALT. Analisis data dilakukan dengan menggunakan analisis statistik SPSS 22. Uji yang digunakan uji *Paired T*, uji *Wilcoxon*, uji *Independent T*, uji *Mann Whitney*, dan uji *Kruskall Wallis*.

Hasil: Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok yang diintervensi dengan salep ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 25% paling memberikan dampak terhadap peningkatan VEGF dihari ke-14 dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini juga dilihat dari penurunan kadar ALT yang signifikan dihari ke-14 penyembuhan luka infeksi pada kelompok yang diberi intervensi salep ekstrak 25%.

Simpulan: Terdapat perbedaan efektivitas penyembuhan luka infeksi pada tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar yang diberi intervensi salep ekstrak daun pegagan dengan kontrol positif dan kontrol negatif.

Kata Kunci: Salep Ekstrak Daun Pegagan, *Centella asiatica*, Penyembuhan Luka Infeksi, *In vivo*

ABSTRACT

Effectiveness Of Pegagan Leaf Extract Ointment (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) On VEGF Expression In Healing Wounds Of Infection Of White Male Wistar Rats (*Rattus novergicus*)

(Kessyy Widowati, Mei 2025, 135)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Pegagan leaf extract ointment contains compounds such as Triterpenoids, alkaloids, flavonoids, saponins, tannins, and phenols. The triterpenoids consist of asiatic acid, madecassocide, and asiaticocide. Asiaticocide plays a role in fibroblast proliferation, collagen synthesis, neovascularization, and antibacterial against *Staphylococcus aureus* and *Eschericia colli*. The purpose of this study was to determine the effectiveness of pegagan leaf extract ointment (*Centella asiatica*, (linn), urb.) on VEGF expression in wound healing of male white rats (*Rattus novergicus*) Wistar strain.

Methods: An in vivo experimental study was conducted from February 2025 to March 2025 at the Sriwijaya State Polytechnic Laboratory, Animal House Laboratory, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Biotechnology Laboratory, Faculty of Medicine, Sriwijaya, and BBLK Palembang. The samples in this study were divided into 5 groups with each group consisting of 6 mice, namely groups 1, 2, 3 were treatment groups given extract ointment intervention with concentrations of 25%, 50%, and 75%, group 4 was a positive control with gentamicin ointment, and group 5 was a negative control with a mixture of adapslanae and vaseline album. The ointment was applied to the infected wounds of mice, and then blood samples and wound swabs were taken for ELISA and ALT examination. Data analysis was carried out using SPSS 22 statistical analysis. The tests used were the Paired T test, Wilcoxon test, Independent T test, Mann Whitney test, and Kruskall Wallis test.

Results: The results of this study indicate that the group intervened with pegagan leaf extract ointment with a concentration of 25% had the most impact on increasing VEGF on the 14th day compared to the other groups. This can also be seen from the significant decrease in ALT levels on the 14th day of healing infected wounds in the group given the 25% extract ointment intervention.

Conclusion: There is a difference in the effectiveness of healing infected wounds in white male rats (*Rattus novergicus*) Wistar strain given pegagan leaf extract ointment intervention with positive and negative controls.

Keywords: Pegagan Leaf Extract Ointment, *Centella asiatica*, Healing of Infected Wounds, In vivo

RINGKASAN

EFEKTIVITAS SALEP EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) TERHADAP EKSPRESI VEGF PADA PENYEMBUHAN LUKA INFEKSI TIKUS (*Rattus novergicus*) PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, Mei 2025

Kessyy Widowati dibimbing oleh Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed, dan dr. Theodorus, MMedSc

xxiii + 135 halaman, 30 tabel, 40 gambar, 12 lampiran

Salep ekstrak daun pegagan mengandung senyawa-senyawa seperti Triterpenoid, alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan fenol. Triterpenoidnya terdiri dari *asiatic acid*, *madecassocide*, dan *asiaticocide*. *Asiaticocide* berperan dalam proliferasi fibroblast, sintesis kolagen, neovaskularisasi, dan antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Eschericia colli*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas dari salep ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (linn), urb.) terhadap ekspresi VEGF pada penyembuhan luka infeksi tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental in vivo dengan bentuk pre dan post test yang telah dilakukan pada bulan Februari 2025 hingga Maret 2025 di Laboratorium Politeknik Negeri Sriwijaya, Laboratorium Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Sriwijaya, dan BBLK Palembang. Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus, yaitu kelompok 1,2,3 adalah kelompok perlakuan yang diberikan intervensi salep ekstrak dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75%, kelompok 4 adalah kontrol positif dengan salep gentamisin, dan kelompok 5 adalah kontrol negatif dengan campuran adapslanae dan vaseline album. Salep diaplikasikan pada luka infeksi tikus, dan selanjutnya diambil sampel darah dan swab luka untuk dilakukan pemeriksaan ELISA dan ALT. Analisis data dilakukan dengan menggunakan analisis statistik SPSS 22. Uji yang digunakan uji *Paired T*, uji *Wilcoxon*, uji *Independent T*, uji *Mann Whitney*, dan uji *Kruskall Wallis*.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok yang diintervensi dengan salep ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 25% paling memberikan dampak terhadap peningkatan VEGF dihari ke-14 dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini juga dilihat dari penurunan kadar ALT yang signifikan dihari ke-14 penyembuhan luka infeksi pada kelompok yang diberi intervensi salep ekstrak 25%. Berdasarkan dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan efektivitas penyembuhan luka infeksi pada tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar yang diberi intervensi salep ekstrak daun pegagan dengan kontrol positif dan kontrol negatif. Saran dari penelitian ini sebaiknya dilakukan lebih lanjut pada pengamatan penyembuhan luka infeksi pada tikus yang belum mengalami penyembuhan luka secara sempurna.

Kata Kunci: Salep Ekstrak Daun Pegagan, *Centella asiatica*, Penyembuhan Luka Infeksi, *In vivo*

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF PEGAGAN LEAF EXTRACT OINTMENT (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) ON VEGF EXPRESSION IN HEALING WOUNDS OF INFECTION OF WHITE MALE WISTAR RATS (*Rattus novergicus*)

Scientific paper in the form of a Thesis, May 2025

Kessyy Widowati is supervised by Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed, and dr. Theodorus, MMedSc

xxiii + 135 pages, 30 tables, 40 figures, 12 appendices

Pegagan leaf extract ointment contains compounds such as Triterpenoids, alkaloids, flavonoids, saponins, tannins, and phenols. The triterpenoids consist of asiatic acid, madecassocide, and asiaticocide. Asiaticocide plays a role in fibroblast proliferation, collagen synthesis, neovascularization, and antibacterial against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The purpose of this study was to determine the effectiveness of pegagan leaf extract ointment (*Centella asiatica*, (linn), urb.) On VEGF expression in wound healing of male white Wistar rats (*Rattus novergicus*). This study is an in vivo experimental study with a pre and post test form that was conducted from February 2025 to March 2025 at the Sriwijaya State Polytechnic Laboratory, Animal House Laboratory, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Biotechnology Laboratory, Faculty of Medicine, Sriwijaya, and BBLK Palembang. The sample in this study was divided into 5 groups with each group consisting of 6 rats, namely groups 1, 2, 3 were treatment groups given extract ointment intervention with concentrations of 25%, 50%, and 75%, group 4 was a positive control with gentamicin ointment, and group 5 was a negative control with a mixture of adapslanae and vaseline album. The ointment was applied to the infected wounds of the rats, and then blood samples and wound swabs were taken for ELISA and ALT examination. Data analysis was carried out using SPSS 22 statistical analysis. The tests used were the Paired T test, Wilcoxon test, Independent T test, Mann Whitney test, and Kruskall Wallis test.

The results of this study showed that the group intervened with pegagan leaf extract ointment with a concentration of 25% had the most impact on increasing VEGF on the 14th day compared to the other groups. This was also seen from the significant decrease in ALT levels on the 14th day of healing infected wounds in the group given 25% extract ointment intervention. Based on this study, it can be concluded that there is a difference in the effectiveness of healing infected wounds in white male rats (*Rattus novergicus*) of the Wistar strain that were given the intervention of pegagan leaf extract ointment with positive and negative controls. Suggestions from this study should be carried out further on observing the healing of infected wounds in rats that have not experienced perfect wound healing.

Keywords: Pegagan Leaf Extract Ointment, *Centella asiatica*, Healing of Infected Wounds, In vivo

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT atas berkat, rahmat, serta hidayah-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini dengan sebaik-baiknya, dengan judul “Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) Terhadap Ekspresi VEGF Pada Penyembuhan Luka Infeksi Tikus (*Rattus novergicus*) Putih Jantan Galur Wistar”, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya Palembang.

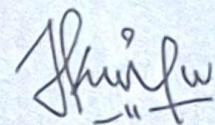
Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa adanya dukungan, bantuan, bimbingan, serta nasehat dari berbagai pihak selama penusunan tesis ini sehingga penulis dapat menyelesaikannya dengan sebaik-baiknya. Pada kesempatan ini, dengan tulus penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Evi Lusiana , M.Biomed dan dr. Theodorus, MMedSc, selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dan mendukung penulis dengan penuh kesabaran dalam menyelesaikan penulisan tesis ini dengan sebaik-baiknya.
2. Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes, Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd, dan dr. Abda Arif, Sp.BP-RE (K), selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan-masukan yang sangat bermanfaat dalam penulisan tesis ini.
3. Seluruh staf pengajar Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu serta keterampilan selama proses belajar mengajar sejak semester awal perkuliahan.
4. Seluruh staf pegawai Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah membantu dalam hal pengurusan kelengkapan berkas dan menyediakan sarana prasarana pendukung yang diperlukan selama proses belajar mengajar dan penyusunan tesis ini.

5. Seluruh staf Laboratorium Animal House dan Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan dukungan dan menyediakan sarana prasarana yang diperlukan selama proses penelitian berlangsung
6. Seluruh Staf Laboratorium Politeknik Negeri Sriwijaya yang telah memberikan dukungan dan menyediakan sarana prasarana yang diperlukan selama proses penelitian berlangsung.
7. Seluruh Staf Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Palembang yang telah memberikan dukungan dan menyediakan sarana prasarana yang diperlukan selama proses penelitian berlangsung.
8. Almarhum Ayah penulis yang selalu memberikan dukungan untuk melanjutkan pendidikan ke tingkat yang lebih tinggi semasa hidupnya.
9. Ibu penulis yang selalu memberikan dukungan serta do'a disetiap ibadahnya agar tercapainya cita-citaku.
10. Suami yang selalu memberikan dukungan, bantuan, dan juga do'a agar tercapainya cita-citaku, secara khusus agar cepat terselesaikannya penyusunan tesis ini.
11. Kedua anak penulis, yaitu Farras dan Nabil yang selalu memberikan semangat ketika melihatnya disaat penulis merasa lelah.
12. Seluruh pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak mungkin dapat disebutkan satu-persatu.

Semoga Allah SWT membalas seluruh kebaikan, ketulusan, dan kemurahan hati semua orang yang disebutkan diatas dengan kesehatan, perlindungan, dan rezeki yang berlimpah. Akhir kata, semoga tesis ini dapat menambah wawasan dan manfaat bagi pembaca.

Palembang, 16 Mei 2005



Kessyy Widowati

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kessyy Widowati

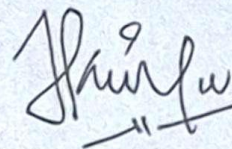
NIM : 04112682327005

Judul : Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) Terhadap Ekspresi VEGF Pada Penyembuhan Luka Infeksi Tikus (*Rattus novergicus*) Putih Jantan Galur Wistar.

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasi hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasi 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 siapapun.

Palembang, 16 Mei 2025



Kessyy Widowati

NIM 04112682327005

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat	5
1.5.1 Manfaat Teoritis	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
1.5.3 Manfaat Sosial	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Luka	6
2.1.2 Klasifikasi Luka	6
1.1.3 Definisi Luka Infeksi	8
1.1.4 Etiologi Luka Infeksi	8
1.1.5 Patofisiologi Luka Infeksi	9
1.1.6 Diagnosis Luka Infeksi	10
1.1.7 Pengobatan Luka Infeksi Yang Sudah Ada	11
1.1.8 Proses Penyembuhan Luka	12
1.1.9 Tipe Penyembuhan Luka	16
1.1.10 Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka	16
1.1.14 Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>)	24
2.1.11 Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> , (Linn), (Urb.)	25
1.1.15 Identifikasi Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> , (Linn), (Urb.)	25
1.1.16 Kandungan Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> , (Linn), (Urb.)	27

1.1.17	Senyawa Bioaktif Pada Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> , (Linn), (Urb.) Terhadap Penyembuhan Luka Infeksi.....	28
1.1.18	Senyawa Bioaktif Pada Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> , (Linn), (Urb.) Terhadap ekspresi VEGF	29
1.2	Kerangka Teori.....	35
1.3	Kerangka Konsep	36
BAB III METODE PENELITIAN		37
3.1	Jenis Penelitian	37
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	37
3.2.1	Waktu Penelitian.....	37
3.2.2	Tempat Penelitian	37
3.3	Populasi Sampel	37
3.3.1	Populasi.....	37
3.3.2	Sampel.....	38
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Ekslusi.....	38
3.4	Besar Sampel.....	38
3.5	Cara Pengambilan Sampel	39
3.6	Variabel Penelitian	39
3.7	Definisi Operasional	40
3.8	Alat dan Bahan Penelitian.....	41
3.9	Prosedur Kerja Penelitian.....	42
3.10	Parameter Keberhasilan	47
3.11	Analisis Data	47
3.12.1	Rencana Penyajian Data	
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		50
4.1	Hasil Penelitian.....	50
4.1.1	Salep Ekstrak Daun Pegagan.....	51
4.1.1.1	Pemeriksaan Daun Pegagan	53
4.1.1.2	Pemeriksaan Salep Ekstrak Daun Pegagan	53
4.1.2	Karakteristik Sampel Penelitian	55
4.1.2.1	Pembuatan Luka Infeksi Pada Tikus.....	55
4.1.2.2	Gambaran penyembuhan luka infeksi secara makroskopis dengan pemberian salep ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 25 %, 50 %, dan 75 %	56
4.1.2.3	Gambaran Plat Agar luka infeksi secara makroskopis dari hasil	

swab luka dari tikus dengan pemberian salep ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 25 %, 50 %, dan 75 %	57
4.1.3 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).....	58
4.1.3.1 Distribusi Data.....	58
4.1.3.2 Efektivitas Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF	59
4.1.3.3 Perbandingan Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF	63
4.1.3.4 Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF	63
4.1.4 Jumlah Koloni Bakteri (ALT/Angka Lempeng Total).....	65
4.1.4.1 Distribusi Data.....	65
4.1.4.2 Perbandingan Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap Penurunan ALT.....	66
4.1.4.3 Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap ALT	67
4.2 Pembahasan.....	69
4.3 Keterbatasan Peneliti	71
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
5.1 Kesimpulan	72
5.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA.....	74

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Perbandingan Teknik Kultur.....	11
Tabel 2.2 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka.....	17
Tabel 3 1. Definisi Operasional	40
Tabel 3.2. Formula salep Ekstrak Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> , (Linn), (Urb.))	44
Tabel 3.3. Pengelompokan Hewan Coba.....	45
Tabel 3.4. Dummy Table Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan Dibandingkan Gentamisin Cream Menggunakan Uji Paired Test	49
Tabel 3.5. Dummy Table Uji Kesesuaian Dosis Salep Ekstrak Daun Pegagan dan Salep Gentamisin	49
Tabel 3.6. Homogenitas Sediaan Salep	55
Tabel 3.7. Uji PH	55
Tabel 3.8. Uji Viskositas	54
Tabel 3.9. Uji Homogenitas Berat Badan Tikus	55
Tabel 3.10. Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan Dibandingkan Gentamisin Cream Menggunakan Uji Paired Test	65
Tabel 3.11. Uji Posthoc Perbedaan Rerata VEGF Kelompok Perlakuan dan Kontrol	66
Tabel 3.12. Uji Posthoc Perbedaan Rerata VEGF Antar Kelompok.....	66
Tabel 3.13. Hasil Pengamatan Luka Secara Makroskopis.....	67
Tabel 3.14. Uji Kesesuaian Dosis Salep Ekstrak Daun Pegagan dan Gentamisin Cream.....	68
Tabel 4.1. Pemeriksaan Fitokimia Ekstrak etanol Daun Pegagan	72
Tabel 4.2. Uji Organoleptik	74
Tabel 4.3. Uji Homogenitas.....	74
Tabel 4.4. Uji Daya Sebar (Beban 0 gram).....	75
Tabel 4.5. Uji Daya Sebar (Beban 100 gram).....	75
Tabel 4.6. Uji PH	75
Tabel 4.7. Uji Viskositas	76

Tabel 4.8. Perbandingan Berat Badan Tikus (Uji Homogenitas).....	76
Tabel 4.9. Distribusi Nilai VEGF	80
Tabel 4.10. Efektivitas Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF (Hari ke-0 dengan Hari ke-1)	81
Tabel 4.11. Efektivitas Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF (hari ke-1 dengan hari ke-14)	82
Tabel 4.12. Perbandingan Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap Peningkatan VEGF	83
Tabel 4.13. Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF	85
Tabel 4.14. Distribusi Nilai ALT	87
Tabel 4.15. Perbandingan Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap Penurunan ALT.....	88
Tabel 4.16. Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap ALT	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Luka Kontaminasi, Kolonisasi, Kolonisasi Akut, dan Infeksi.....	22
Gambar 2.2. Fase Inflamasi.....	24
Gambar 2.3. Fase Proliferasi.....	25
Gambar 2.4. Fase Remodeling.....	25
Gambar 2.5. Fase Remodeling.....	26
Gambar 2.6. Proses Penyembuhan Luka.....	26
Gambar 2.7. Fase Penyembuhan Luka.....	27
Gambar 2.8. Tindakan VEGF Dalam Penyembuhan Luka	30
Gambar 2.9. Persinyalan VEGF-VEGFR.....	30
Gambar 2.10. Mekanisme ELISA Direct... ..	31
Gambar 2.11. Mekanisme ELISA Indirect... ..	32
Gambar 2.12. Mekanisme Kerja ELISA Competitive	33
Gambar 2.13. Mekanisme ELISA Sandwich.....	33
Gambar 2.14. Rumus Perhitungan TPC	34
Gambar 2.15. Bagan Alur Persyaratan SPC.....	36
Gambar 2.16. Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>).....	37
Gambar 2.17. Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> , (Linn), (Urb.))... ..	39
Gambar 2.18. Struktur Kimia Triterpenoid (Sumber: Muharni & Ervita, 2011)...39	
Gambar 2.19. Struktur Kimia Flavonoid (Sumber: Parwata, 2016)	40
Gambar 2.20. Struktur Kimia Saponin (Sumber: Illing et al. 2017).....	40
Gambar 2.21. Struktur Kimia Tanin (Sumber: (Endarini, 2016)	40
Gambar 2.22. Proses Angiogenesis.....	42
Gambar 2.24. Kerangka Teori... ..	48
Gambar 2.25. Kerangka Konsep.....	49

Gambar 3.1. Alur Penelitian...	62
Gambar 4.1 Pembuatan Salep Ekstrak Daun Pegagan Dengan Konsentrasi 25%, 50%, dan 75%.....	71
Gambar 4.2 Pembuatan Luka Infeksi Pada Tikus di Laboratorium Animal House	74
Gambar 4.3 Makroskopis luka infeksi hari ke-1 pada tikus sebelum dan sesudah perlakuan	75
Gambar 4.4 Makroskopis luka infeksi hari ke-5 pada tikus sesudah perlakuan....	75
Gambar 4.5 Makroskopis luka infeksi hari ke-14 pada tikus sesudah perlakuan .	75
Gambar 4.6 Plat agar dari luka infeksi hari ke-1 pada tikus sebelum perlakuan...	76
Gambar 4.7 Plat agar dari luka infeksi hari ke-14 pada tikus setelah perlakuan...	76
Gambar 4.8 Grafik Perbandingan Peningkatan VEGF Hari ke-0 dan Hari ke-1...	79
Gambar 4.9 Grafik Perbandingan Peningkatan VEGF Hari ke-1 dan Hari ke-14	80
Gambar 4.10 Grafik Perbandingan Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF	82
Gambar 4.11 Perbandingan Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap VEGF.....	83
Gambar 4.12 Grafik Perbandingan Efektivitas Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap Penurunan ALT Hari ke-1 dan Hari ke-14	85
Gambar 4.13 Grafik Perbandingan Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap ALT	86
Gambar 4.14 Perbandingan Uji Kesesuaian Intervensi Salep Ekstrak Daun Pegagan Terhadap ALT	87

DAFTAR SINGKATAN

ALT	: Angka Lempeng Total
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
NA	: <i>Nutrient Agar</i>
PCA	: <i>Plate Count Agar</i>
PDGF	: <i>Plate Derivated Growth Factor</i>
PEG	: <i>Poli Etilen Glikol</i>
SPC	: <i>Standart Plate Count</i>
TPC	: <i>Total Plate Count</i>
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor – α
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik	79
Lampiran 2. Prosedur Pembuatan Salep	116
Lampiran 3. Prosedur Pembuatan Luka Infeksi Pada Tikus	118
Lampiran 4. Pengamatan Secara Makroskopis Pada Penyembuhan Luka Infeksi Tikus	119
Lampiran 5. Pengamatan Secara Makroskopis Pada Plat Agar Hasil Swab Luka Infeksi Tikus	120
Lampiran 6. Sertifikat Etik	121
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian	122
Lampiran 8. Surat Selesai Penelitian	126
Lampiran 9. Hasil Uji Fitokimia Daun Pegagan	130
Lampiran 10. Uji Analisa Salep Ekstrak Daun Pegagan	131
Lampiran 11. Surat Determinasi Tanaman	133
Lampiran 12. Foto ELISA	135

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka adalah suatu kondisi kontinuitas jaringan tubuh terputus, meliputi lapisan epitel kulit, jaringan subcutan, lemak, otot, dan bahkan sampai ke struktur yang dalam pada kulit seperti pembuluh darah, saraf, dan tendon¹. Luka bisa disebabkan oleh karena tubuh mengenai benda yang tajam, bahan kimia yang bersifat korosif, gigitan dari hewan, aliran listrik, dan lain sebagainya.

Luka infeksi adalah luka kronis dimana luka tidak mengalami kemajuan melalui tahap penyembuhan normal dikarenakan adanya invasi mikroba yang terus-menerus sehingga memperpanjang fase inflamasi penyembuhan luka dan menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut². Definisi lain luka infeksi adalah luka yang disertai dengan adanya tanda – tanda infeksi pada kulit yang mengalami luka, dengan resiko terjadinya infeksi sekitar 40 %³. Luka infeksi merupakan luka terbuka atau terpapar lingkungan sekitar yang dapat berakibat infeksi⁴. Luka biasanya dianggap sebagai suatu permasalahan yang ringan dan sepele. Padahal jika luka ini terbuka dan tidak diobati akan berpotensi menjadi luka infeksi.

Menurut angka prevalensi cedera nasional, di Indonesia mencapai angka sebesar 8,2 %. Jenis luka terbanyak yaitu sebesar 70,9 % untuk luka lecet dan sebesar 7,3 % untuk luka yang disebabkan oleh benda tajam ataupun tumpul⁵. Menurut data WHO 2012 prevalensi untuk luka infeksi di Indonesia sekitar 2,3 % - 18,3 %⁶. Banyak faktor yang menyebabkan luka mengalami keterlambatan dalam proses penyembuhan, salah satu faktor utama yaitu infeksi. Sehingga luka harus mendapatkan penanganan segera².

Penyembuhan luka adalah suatu reaksi fisiologis alami yang terjadi pada cedera jaringan. Penyembuhan luka merupakan suatu proses penting dalam mengembalikan kontinuitas jaringan yang terputus pada kulit yang mengalami luka atau cedera. Untuk luka kecil biasanya luka akan dapat sembuh sendiri jika

luka tidak kotor dan luka tidak mengalami infeksi. Normalnya penyembuhan luka dapat berlangsung 14 - 21 hari, namun untuk luka infeksi penyembuhan luka dapat berlangsung lebih lama dari waktu perkiraan tersebut. Rata-rata lama penyembuhan untuk luka infeksi berkisar 17 – 53 hari. Untuk itu penyembuhan luka sangatlah penting untuk mencegah resiko luka menjadi terinfeksi sehingga luka jadi sulit sembuh dan bertambah buruk.^{5,7,8}

Pada umumnya untuk penatalaksanaan luka biasanya dilakukan debridement luka menggunakan larutan NaCl 0,9% dan antiseptik seperti iodium povidon 0,5 %¹. Untuk luka infeksi bisa ditambahkan dengan penggunaan salep antibiotik golongan aminoglikosida, seperti gentamisin⁹. Namun, dikarenakan adanya beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan. Contohnya dari penggunaan antiseptik iodium povidon 0,5 % sering kali menimbulkan sensasi yang tidak nyaman seperti nyeri atau perih pada daerah luka, bengkak, gatal, dan alergi.¹ Sehingga hal ini menimbulkan rasa yang tidak nyaman bagi semua orang. Dan juga penggunaan antibiotik untuk luka infeksi seperti gentamicin salep, memiliki potensi resistensi terhadap bakteri dikemudian hari dan reaksi alergi, sehingga timbullah alternatif terapi lainnya untuk pengobatan luka, salah satunya dengan menggunakan obat tradisional (herbal). Salah satu tanaman herbal di Indonesia yang memiliki potensi obat dalam penyembuhan luka adalah Tanaman Pegagan atau *Centella asiatica*.¹

Tanaman pegagan atau *Centella asiatica* merupakan jenis tanaman yang tidak sulit untuk ditemukan di Indonesia. Tanaman ini diyakini dan sering dimanfaatkan oleh masyarakat sejak dahulu untuk mengobati macam-macam penyakit, yaitu sebagai obat luka, keloid, maag, demam, asma, darah tinggi, penyakit saraf, dan memperbaiki aliran darah. Tanaman ini memiliki kandungan senyawa triterpenoid, saponin, dan tanin. Triterpenoidnya terdiri dari *asiatic acid*, *madecassocide*, dan *asiaticocide*.¹ Asiatic acid berperan sebagai antioksidan dan anti inflamasi. *Madecassocide* berperan sebagai antioksidan dan meningkatkan sintesis kolagen. *Asiaticocide* berperan dalam proliferasi fibroblast, sintesis kolagen, neovaskularisasi dan antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.¹⁰

Ada banyak penelitian akan khasiat tanaman pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.), namun untuk lebih menambah pengetahuan akan efektivitas tanaman ini pada penyembuhan luka khususnya luka infeksi, maka untuk itulah penelitian ini dilakukan dengan melihat efektivitas dari zat-zat aktif yang terkandung didalam tanaman ini. Beberapa penelitian diantaranya seperti penelitian oleh Sholihatul dkk yang menunjukkan efektivitas dari ekstrak daun pegagan dalam penyembuhan luka terkontaminasi dengan konsentrasi sebesar 25 % dan parameter yang dipakai pada penelitian ini dengan mengamati penyembuhan luka secara makroskopis dengan mengevaluasi tanda – tanda penyembuhan luka yaitu hilangnya kemerahan(eritem), edem, pus/nanah, dan tepi kulit yang luka menutup⁴. Penelitian lain oleh I Made Subhawa Harsa yang juga menunjukkan pengaruh dari pemberian ekstrak daun pegagan dapat mempercepat proses penyembuhan luka sayat pada tikus dengan parameter secara makroskopis dengan menilai beberapa kriteria penyembuhan luka seperti kondisi kulit kering, warna luka tampak seperti kulit normal, tidak ada pus/eksudat, tidak eritema, tidak edema, dan tidak ada jaringan nekrotik. Kemudian dari kriteria tersebut dinilai berdasarkan sistem skoring yaitu bila tidak ada kriteria yang terpenuhi = 0, jika 1-2 kriteria terpenuhi = 1, jika 3-5 kriteria terpenuhi = 2, dan jika semua kriteria terpenuhi = 3.¹¹

Untuk itu, penelitian mengenai efektivitas tanaman pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) terhadap ekspresi VEGF pada penyembuhan luka infeksi tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar dapat dilakukan dengan parameter yang berbeda dari penelitian – penelitian sebelumnya dan untuk efektifitasnya terhadap luka infeksi sendiri belum ada. Parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah kultur bakteri dan VEGF. Pemeriksaan kultur bakteri dilakukan dengan menggunakan kultur usap (swab) pada daerah luka dikarenakan metodenya sederhana, murah, dan juga praktis. Untuk pemeriksaan VEGF yaitu dengan menggunakan metode ELISA dikarenakan tehniknya cukup sederhana bila dibandingkan metode lain, keakuratannya dalam mendeteksi zat dalam tubuh, dan waktu pemeriksaannya tidak terlalu membutuhkan waktu yang lama. Untuk itu kedua parameter ini dipilih dalam penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah efektivitas salep ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) berpengaruh terhadap ekspresi VEGF dan jumlah koloni bakteri pada penyembuhan luka infeksi pada tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar dibandingkan dengan kontrol positif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan efektivitas antara ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) dengan kontrol positif terhadap penyembuhan luka infeksi pada hewan uji coba tikus putih galur wistar jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis efektifitas salep ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) terhadap ekspresi VEGF pada penyembuhan luka infeksi pada tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar.
2. Untuk mengetahui efektifitas salep ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) terhadap jumlah koloni bakteri pada penyembuhan luka infeksi pada tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar.
3. Untuk mengetahui perbandingan antara antara ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) dengan kontrol positif terhadap penyembuhan luka infeksi pada hewan uji coba tikus putih galur wistar jantan.
4. Untuk mengetahui kesesuaian dosis antara ekstrak daun pegagan dan kontrol positif pada penyembuhan luka infeksi pada tikus (*Rattus novergicus*) putih jantan galur wistar.

1.4 Hipotesis

H₀: Tidak terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) dengan salep gentamisin terhadap penyembuhan luka infeksi pada tikus.

H_a: Terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) dengan salep gentamisin terhadap penyembuhan luka infeksi pada tikus.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat Teoritis

Memberikan terapi praktisi/klinis akan efektivitas dari ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) terhadap penyembuhan luka infeksi.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat membantu untuk pengembangan ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*, (Linn), Urb.) khususnya zat aktif yang terkandung didalamnya untuk penyembuhan luka infeksi sebagai alternatif dari salep gentamisin.

1.5.3 Manfaat Sosial

Memberikan pengetahuan berbasis penelitian kepada Masyarakat akan manfaat tanaman herbal dari ekstrak daun pegagan untuk pengobatan luka infeksi sebagai alternatif dari pengobatan yang sudah ada sebelumnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Muhamad Al Hadi A A, Herri S. Sastramihardja, Miranti Kania Dewi. Scoping Review Efektivitas *Centella asiatica* (L.) Urban dan Zat Aktifnya terhadap Proses Penyembuhan Luka pada Hewan Coba. J Ris Kedokt. 2021;1(2):92–9.
2. Li S, Renick P, Senkowsky J, Nair A, Tang L. Diagnostics for Wound Infections. Adv Wound Care. 2021;10(6):317–27.
3. Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2017;1(3).
4. Amaliya S, Soemantri B, Utami YW. Efek Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Terkontaminasi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. J Ilmu Keperawatan. 2016;19(5):1–23.
5. Vaustina H. Perbandingan efektifitas ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.) urban) dengan salep gentamisin terhadap penyembuhan luka insisi tikus putih Sparague dawley. Cendana Med J. 2019;18(3):472–8.
6. Atira. Global Health Science. Glob Heal Sci. 2021;6(1):34–7.
7. Galomat DE, de Queljoe E, Datu OS, Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado P. Effect Of Giving Centella (*Centella asiatica*) (L) Urb) Leaves Extract Ointment On Wound Healing Of Male White Rats (*Rattus norvegicus*). Pharmacon. 2020;10(4):1205–14.
8. Samiyah, Wardhani RI, Saputro I. Hubungan Antara Infeksi dan Lama Perawatan Pasien Luka Bakar berdasarkan Jenis Kuman di RSUD Dr Soetomo Surabaya. J Rekonstruksi dan Estet. 2022;7(1):1–10.
9. Emilia. Efektifitas Pemberian Salep Kulit Gentamicyn Terhadap Penyembuhan Luka Pada Pasien Diabetes Mellitus Di Wilayah Kerja Puskesmas Beringin Raya Kota Bengkulu Tahun 2018. J Nurs Public Heal. 2019;7(1):17–24.
10. Moerfiah, Muhtabadihardja SPD. Efektivitas Sediaan Salep Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urb) Untuk Penyembuhan Luka Pada Mencit Jantan (*Mus musculus A.*). 2014;4(1):27–33.
11. Harsa IMS. Efek Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma. 2020;9(1):21.
12. Murlistyarini S, Prawitasari S, Setyowatie L, Brahmanti H, Putri Yuniaswan A, Prafitasari D, et al. Intisari Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. 2018.

3–8 p.

13. Aminuddin M, Sukmana, M., Nopriyanto D, Sholichin. Modul Perawatan luka. Vol. 1, Ijonhs. 2020. 183–189 p.
14. Ariningrum D, Subandono J, Metria IB, Agustriani N, Muthmainah, Wijayanti L, et al. Universitas Sebelas Maret Fakultas Kedokteran. Buku Man Keterampilan Klin. 2018;(0271):1–41.
15. Jayadi NEA, Huda C, Fatimah F. Aktivitas Antibakteri Fraksinasi Daun Sirih Merah (*Pipper crocatum*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara In-vitro. Pharmasipha Pharm J Islam Pharm. 2023;7(1):34–43.
16. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment strategies for infected wounds. Molecules. 2018;23(9):1–23.
17. Healy B, Freedman A. ABC of wound healing:Infections. Bmj. 2006;333(Suppl S6):0612454.
18. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453(7193):314–21.
19. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Qanun Medika Januari Desember : Desember Januari 2019. Qanun Med. 2019;3(1):31–43.
20. Amfotis ML, Suarni NMR, Arpiwi NL. Wound Healing Of Cuts in the Skin of White Rat (*Rattus novergicus*) Is Given Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Leaf Extract. Metamorf J Biol Sci. 2022;9(1):139.
21. Gupta A, Kumar P. Assessment of the histological state of the healing wound. Plast Aesthetic Res. 2015;2(5):239.
22. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr Rev. 1992;13(1):18–32.
23. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. Macrophages and angiogenesis. J Leukoc Biol. 1994;55(3):410–22.
24. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. Adv Wound Care. 2014;3(10):647–61.
25. Ipandi I, Sa’adi A, Sudjarwo. Verification of The ELISA Method (Enzym Linked Immunosorbent Assay) for Determination of AMH Levels (Anti Mullerian Hormone). J Surya Med. 2019;5(1):201–8.
26. Santosa B. Teknik Elisa: Metode Elisa Untuk Pengukuran Protein Metallothionein Pada Daun Padi Ir Bagendit. Unimus Press, Semarang. 2020. Hlm. 35.
27. Suharman, Izzati NK, Himelda TAN. Analisis Cemarkan Mikroba dalam

Produk Minuman Sari Kedelai dengan Metode Total Plate Count (TPC). J Innov Food Technol Agric Prod. 2023;01(01):9–13.

28. Safrida YD, Raihanaton, Ananda. Uji Cemarkan Mikroba Dalam Susu Kedelai Tanpa Merek Di Kecamatan Jaya Baru Kota Banda Aceh Secara Total Plate Count (TPC). 2019;IV(1):364–71.
29. Fardiaz, Srikandi. Mikrobiologi Pangan. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 1992.
30. Nugroho SW, Fauziyah KR, Sajuthi D, Darusman HS. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley. Acta Vet Indones. 2018;6(2):32–7.
31. Kartika AA, Siregar HCH, Fuah AM. Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus norvegicus*) Dan Mencit (*Mus musculus*) Di Fakultas Peternakan IPB. J Ilmu Produksi dan Teknol Has Peternak. 2013;1(3):147–54.
32. Prastyo Wati D. Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian. USU Press. 2024;1(1):6–10.
33. Sutardi S. Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiatnya untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh. J Penelit dan Pengemb Pertan. 2017;35(3):121.
34. Badan POM RI. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb.). 2016. 1–94 p.
35. Susetyarini E, Nurrohman E. Fitokimia Ekstrak Dan Rebusan Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb.) Langkah Awal Mencari Senyawa Potensial Kandidat Immunomodulator. J Sains Ris |. 2022;12(1):51.
36. Widarika HS, Rohmayanti, Yuliasuti F, Putri Kurnia Pradani M. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Herba Pegagan dan Analisa Rendemen. 6th Univ Res Colloq. 2017;471–6.
37. Mierza V, Antolin A, Ichsani A, Dwi N, Sridevi S, Dwi S. Research Article: Isolasi dan Identifikasi Senyawa Terpenoid. J Surya Med. 2023;9(2):134–41.
38. Masyita A, Mustika Sari R, Dwi Astuti A, Yasir B, Rahma Rumata N, Emran T Bin, et al. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. Food Chem X. 2022;13(October 2021):100217.
39. Ardinata IPR, Wintariani NP, Putri DWB. Formulasi dan Evaluasi Salep Hidrofilik 10%, 20% dan 30% dari Ekstrak Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.). Lumbung Farm J Ilmu Kefarmasian. 2023;4(2):245–51.
40. Astuti F. Modul Praktikum Farmasetika I. 2022; Available from: <http://eprints.poltekkesadisutjipto.ac.id/id/eprint/635/1/MODUL>

PRAKTIKUM FARMASETIKA I TA 2022.2023.pdf

41. Naibaho OH, Yamlean PVY, Wiyono W. Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*. J Ilm Farm. 2013;2(02):27–34.
42. Agoes G. Pengembangan Sediaan Farmasi. Bandung: ITB Press; 2008.
43. Paju N, Yamlean PVY, Kojong N. Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus*. PHARMACON J Ilm Farm. 2013;2(1):51–61.
44. Walter T. F. Statistics and Society: Data Collection and Interpretation. Second Edi. New York: Marcel Dekker; 1991.
45. Aponno J V, Yamlean PVY, Supriati HS. Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus* Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). PHARMACON J Ilm Farm – UNSRAT Agustus. 2014;3(3):2302–493.
46. Susanti, Hajrin W, Hanifa nisa isneni. Uji Stabilitas Salep Ekstrak Daun Tekelan (*Chromolaena odorata* L .) dengan Variasi Jenis Basis. 2021;10(4):639–44.
47. Zukhri S, Dewi KMS, Hidayati N. Uji Sifat Fisik dan Antibakteri Salep Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (l) merr.). J Ilm Kesehat. 2018;XI(1):303–12.
48. Aronson JK, Ferner RE. The Law of Mass Action and The Pharmacological Concentration-Effect Curve: Resolving The Paradox of Apparently Non-Dose-Related Adverse Drug Reactions. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(1):56–61.
49. Fauzi LA, Maria R, Anwar A, Studi P, Tradisional P, Vokasi F, et al. Biofarmasetikal Tropis. 2024;7(1):1–6.
50. Lestari TP, Kurniawati E, Widyaningrum EA. Pengaruh Variasi Basis Terhadap Daya Simpan Salep Yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi* (L)). J Ris Kefarmasian Indones. 2024;6(2):344–55.
51. Marks Alief C, Lamsihar Manalu J, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan F. Perbandingan Efektivitas Dosis Ekstrak Biji Alpukat Yang Diproses Dengan Milling Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Tikus the Effectivity of Milled Avocado Seed Extract Towards Blood Sugar Level in Rats. Damianus J Med. 2020;19(1):14440.
52. Sabila CF, Muhartono. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Pegagan

(*Centella asiatica*) Terhadap Penyembuhan Luka. J Agromedicine Unila. 2020;7:23–8.

53. Frisca F, Sardjono CT, Sandra F. ANGIOGENESIS : Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. Angiogenesis. :174–89.
54. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. Circ Res. 2020;127(2):310–29.
55. Destri C, Ketut Sudiana I, Nugraha J. Potensi *Jatropha multifida* Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Aphthous Ulcer Mukosa Mulut Tikus. Jurnal Biosains Pascasarjana. 2017;19(1):6-12.Pascasarjana.2017;19(1):6-12. J Biosains Pascasarj. 2017;19(1).
56. Adams RH, Alitalo K. Molecular Regulation of Angiogenesis and Lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(6):464–78.