



**PENGARUH GEL EKSTRAK DAN SERBUK MENTIMUN  
(*Cucumis sativus*) TERHADAP ANGIOGENESIS PADA  
PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT IIB  
PADA TIKUS WISTAR**

**SKRIPSI**

Oleh

**Ardhina Mahadica Nugroho  
NIM 122010101013**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**



**PENGARUH GEL EKSTRAK DAN SERBUK MENTIMUN  
(*Cucumis sativus*) TERHADAP ANGIOGENESIS PADA  
PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT IIB  
PADA TIKUS WISTAR**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Ardhina Mahadica Nugroho  
NIM 1220101013**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT dengan hidayah yang diberikan melalui ciptaanNya, yang pada akhirnya saya bisa merasakan kebesarannya melalui akal dan hati;
2. Ayahanda Joko Nugroho, S.Pd, M.Mkes dan Ibunda Puji Wahyulin, S.Tr. Keb tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang yang tiada henti. Senyum dan kebahagiaan mereka adalah harapan terbesarku;
3. Saudaraku Divelta Sonna dan Ardhian Maulana Wahyu Nugroho yang selalu memberikan doa dan dukungan;
4. Guru-guruku sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu, membimbing, dan mendidikku agar menjadikanku manusia yang berilmu dan bertakwa;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang kubanggakan.

**MOTO**

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu  
dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan.

(terjemahan Surat *Al-Mujadalah* ayat 11)\*

atau

Karena sesungguhnya setelah kesulitan itu ada kemudahan.

(terjemahan Surat *Al-Insyirah* ayat 5)\*

---

\*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2005. *Al Qur'an dan Terjemahannya*.  
Bandung: CV Penerbit J-ART

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Ardhina Mahadica Nugroho

NIM : 12201010101013

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 21 Desember 2015

Yang menyatakan,

Ardhina Mahadica Nugroho  
NIM 12201010101013

**SKRIPSI**

**PENGARUH GEL EKSTRAK DAN SERBUK MENTIMUN  
(*Cucumis sativus*) TERHADAP ANGIOGENESIS PADA  
PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT IIB  
PADA TIKUS WISTAR**

Oleh

Ardhina Mahadica Nugroho  
NIM 122010101013

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp.BP-RE

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Rena Normasari, M.Biomed

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun(*Cucumis sativus*) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :Senin, 21 Desember 2015

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Penguji I,

Penguji II,

Dr. dr. Aris Prasetyo, M.Kes.  
NIP. 19690203 199903 1 001

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed.  
NIP. 19821211 200812 2 002

Penguji III,

Penguji IV,

dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp.BP-RE  
NIP. 19760719 200112 2 001

dr. Rena Normasari, M.Biomed.  
NIP. 19830512 200812 2 002

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Enny Suswati, M.Kes.  
NIP. 19700214199903 2 001

**RINGKASAN**

**Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar;** Ardhina Mahadica Nugroho, 122010101013; 2015: 57 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Menurut WHO luka bakar merupakan masalah kesehatan yang terjadi secara global. Berdasarkan data terakhir diperkirakan sekitar 265.000 kematian terjadi setiap tahun. Lebih dari 96% kasus luka bakar terjadi di negara-negara berkembang dengan pendapatan rendah hingga menengah. Angka kematian tertinggi akibat luka bakar ditempati oleh Asia Tenggara (11,6 kematian per 100.000 populasi per tahun), kemudian diikuti oleh Mediterania Timur dan Afrika.

Prinsip perawatan luka bakar adalah untuk mencegah berlangsungnya degradasi luka. Perawatan *moist* (*moist dressing*) akan memfasilitasi proses penyembuhan. Dengan mempertimbangkan keuntungan terapi luka dalam kondisi *moist* (*moist-state*), banyak praktisi yang mulai melakukan penelitian dengan tujuan mencari cara mempertahankan suasana *moist*. Salah satunya dengan menggunakan mentimun.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB tikus wistar, serta untuk membuktikan bahwa terdapat perbedaan jumlah lumen pembuluh darah di hari ketiga dan hari kesepuluh antara pemberian gel ekstrak mentimun dengan gel serbuk pada penyembuhan luka bakar derajat IIB tikus wistar.

Penelitian yang digunakan adalah *true experimental laboratories* dengan rancangan *post test only control group*. Sampel yang digunakan adalah tikus wistar

jantan berusia 2-3 bulan dengan berat badan antara 150-200 gram. Jumlah kelompok penelitian ada 8 yaitu kelompok kontrol negatif yang diberi normal salin, kelompok kontrol positif yang diberi salep mata, kelompok perlakuan 1 yang diberi gel ekstrak mentimun, kelompok perlakuan 2 yang diberi gel serbuk mentimun, dan masing-masing perlakuan ada yang diterminasi pada hari ke-3 dan hari ke-10. Pembuatan luka bakar derajat IIB menggunakan uang logam panas yang dibuat dengan cara dimasukkan ke dalam *dry oven* pada suhu 70° C, kemudian ditempelkan pada punggung tikus selama 10 detik. Setelah terbentuk luka bakar dilakukan perawatan sesuai kelompok perlakuan selama 10 hari, kemudian dibuat sediaan histopatologi dengan pewarnaan H&E dan dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x.

Hasil pengamatan pada kelompok hari ketiga didapatkan rata-rata jumlah lumen pembuluh darah pada kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok kontrol positif berturut-turut sebagai berikut 3,99±0,58; 5,83±0,36; 6,19±0,23; 4,19±0,69. Sedangkan hasil pengamatan pada kelompok hari kesepuluh didapatkan rata-rata jumlah lumen pembuluh darah pada kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok kontrol positif berturut-turut sebagai berikut 3,12±0,12; 4,05±0,32; 4,08±0,33; dan 3,19±0,73. Data hasil uji *One Way ANOVA* didapatkan  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok baik pada hari ketiga maupun kesepuluh. Berdasarkan rata-rata jumlah lumen pembuluh darah hasil terbaik didapatkan pada kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok yang diberikan gel serbuk mentimun.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun terbukti berpengaruh secara signifikan terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB bila dibandingkan dengan kontrol negatif maupun kontrol positif. Jumlah lumen pembuluh darah pada pemberian gel serbuk mentimun lebih banyak dibandingkan dengan gel ekstrak mentimun tetapi tidak signifikan, baik pada hari ketiga maupun hari kesepuluh.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah Swt atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
2. dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp. BP-RE selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Rena Normasari, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
3. Dr. dr. Aris Prasetyo, M.Kes., selaku Dosen Penguji I dan dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed., selaku Dosen Penguji II yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Ayahanda Joko Nugroho, S.Pd, M.Mkes dan Ibunda Puji Wahyulin, S.Tr. Keb tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang yang tiada henti. Senyum dan kebahagiaan mereka adalah harapan terbesarku;
5. Saudaraku Divalta Sonna, Ardhian Maulana Wahyu Nugroho yang selalu mendoakan, mendukung, memberi semangat dan memotivasi untuk menjadi dokter;
6. Sahabat-sahabatku Calysta, Gabriella, Lucky dan seluruh sejawat panacea yang selalu memotivasi untuk menjadi lebih baik dan bersama-sama berjuang demi mencapai gelar Sarjana Kedokteran;

7. Teman hidupku selama di Kos Pondok Anggrek, Fista, Sendi, Nova, Putri, Savira, Vira, Dian Meirna, Yayuk, Olan dan Wiwik yang selalu memberi dukungan dan bantuan;
8. Rekan kerjaku Gabriella dan Lucky yang telah bersama-sama berkulat dengan mentimun dan tikus dengan penuh semangat;
9. Guru-guru di TK Kelutan Trenggalek, SDN 1 Surodakan Trenggalek, SMPN 1 Trenggalek, SMAN 1 Trenggalek, serta dosen-dosen Fakultas Kedokteran Universitas Jember, yang telah memberikan ilmu dan ketakwaan;
10. Teknisi Laboratorium Patologi Anatomi dan Parasit Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Teknisi Laboratorium Biofar dan Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, serta Teknisi Laboratorium Farmakologi Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, terima kasih atas bantuan dan kerjasama, dukungan serta masukan selama penelitian skripsi;
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 21 Desember 2015

Penulis

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
1.2.1 Rumusan Masalah Umum .....	4
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
1.3.1 Tujuan Penelitian Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus .....	5
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>2.1 Luka Bakar</b> .....	6
2.1.1 Definisi .....	6

2.1.2 Patofisiologi .....	7
2.1.3 Fase Penyembuhan Luka .....	8
2.1.4 Kedalaman Luka Bakar .....	11
2.1.5 Luas Luka Bakar .....	14
2.1.6 Penanganan Luka Bakar.....	15
<b>2.2 Angiogenesis .....</b>	<b>17</b>
2.2.1 Definisi .....	17
2.2.2 Proses Angiogenesis .....	17
2.2.3 Faktor-Faktor Angiogenesis.....	20
<b>2.3 Mentimun (<i>Cucumis sativus</i>) .....</b>	<b>20</b>
2.3.1 Taksonomi .....	20
2.3.2 Morfologi .....	21
2.3.3 Pengaruh Mentimun terhadap Luka Bakar .....	22
<b>2.4 Kerangka Konseptual .....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 Hipotesis .....</b>	<b>26</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian .....</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....</b>	<b>28</b>
3.3.1 Populasi .....	28
3.3.2 Sampel .....	28
3.3.3 Besar Sampel Penelitian .....	29
<b>3.4 Variabel Penelitian .....</b>	<b>30</b>
3.4.1 Variabel Bebas .....	30
3.4.2 Variabel Terikat .....	30
3.4.3 Variabel Terkendali .....	30
<b>3.5 Definisi Operasional .....</b>	<b>30</b>
<b>3.6 Rancangan Penelitian.....</b>	<b>32</b>
<b>3.7 Alat dan Bahan .....</b>	<b>34</b>

3.7.1 Alat .....	34
3.7.2 Bahan .....	34
<b>3.8 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>34</b>
3.8.1 Pemilihan Sampel Tikus.....	34
3.8.2 Persiapan Sampel Tikus .....	35
3.8.3 Pembuatan Ekstrak Mentimun ( <i>Cucumis sativus</i> ).....	35
3.8.4 Pembuatan Gel Ekstrak Mentimun ( <i>Cucumis sativu</i> ) .....	35
3.8.5 Pembuatan Serbuk Mentimun ( <i>Cucumis sativus</i> ) .....	36
3.8.6 Pembuatan Gel Serbuk Mentimun ( <i>Cucumis sativus</i> ).....	36
3.8.4 Tahap Perlakuan .....	37
3.8.5 Pembuatan Preparat Histopatologi .....	38
3.8.6 Pengamatan Histopatologi .....	38
<b>3.9 Analisis Data .....</b>	<b>39</b>
<b>3.10 Alur Penelitian.....</b>	<b>40</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>41</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	41
4.2 Analisis Data .....	45
4.3 Pembahasan .....	48
<b>BAB 5. PENUTUP.....</b>	<b>52</b>
5.1 Kesimpulan .....	52
5.2 Saran.....	52
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>57</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Klasifikasi mentimun ( <i>Cucumis sativus</i> ).....	20
4.1 Rata-rata angiogenesis pada hari ketiga dan kesepuluh .....	43
4.2 Hasil uji <i>Shapiro-Wilk</i> .....	45
4.3 Hasil uji <i>Levene's Test</i> atau homogenitas data .....	46
4.4 Hasil uji <i>One Way ANOVA</i> .....	46
4.5 Hasil analisis uji <i>Post Hoc</i> metode LSD hari ketiga .....	47
4.6 Hasil analisis uji <i>Post Hoc</i> metode LSD hari kesepuluh.....	47
4.7 Hasil uji <i>Independent-Samples T Test</i> .....	48

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Persentase etiologi luka bakar .....	6
2.2 Gambar skematik dan gambar klinis zona cedera luka bakar .....	8
2.3 Fase penyembuhan luka, waktu dan karakteristik sel .....	8
2.4 Gambar skematik dan gambar klinis luka bakar derajat I .....	11
2.5 Gambar skematik dan gambar klinis luka bakar derajat IIA.....	12
2.6 Gambar skematik dan gambar klinis luka bakar derajat IIB .....	13
2.7 Gambar skematik dan gambar klinis luka bakar derajat III .....	14
2.8 <i>Rule of nines</i> pada dewasa dan anak-anak .....	15
2.9 Tahap-tahap proses angiogenesis .....	18
2.10 Mentimun ( <i>Cucumis sativus</i> ) .....	22
2.11 Kerangka konseptual penelitian .....	25
3.1 Skema rancangan penelitian .....	32
3.2 Alur penelitian .....	40
4.1 Luka bakar pada kulit tikus .....	41
4.2 Sediaan histopatologi kulit hari ketiga .....	42
4.3 Sediaan histopatologi kulit hari kesepuluh .....	43
4.4 Diagram rata-rata jumlah lumen pembuluh darah hari ketiga dan kesepuluh.....	44
4.5 Diagram perubahan jumlah lumen pembuluh darah hari ketiga dan kesepuluh .....	45

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
<b>A.</b> Hasil pengamatan .....	58
A1. Kelompok hari ke-3 .....	58
A2. Kelompok hari ke-10 .....	59
<b>B.</b> Hasil analisis data .....	60
B1. Uji normalitas.....	60
B2. Uji homogenitas .....	60
B3. Uji <i>One Way ANOVA</i> .....	61
B4. Uji <i>Post Hoc</i> metode LSD .....	62
B5. Uji <i>Independent-Samples T Test</i> 64 .....	64
<b>C.</b> Dokumentasi penelitian .....	65
<b>D.</b> Persetujuan etik .....	67

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Luka bakar adalah kondisi atau keadaan terjadinya luka akibat terbakar yang bisa disebabkan oleh panas yang tinggi, senyawa kimia, listrik dan pemajanan (*exposure*) berlebihan oleh sinar matahari. Selain itu juga bisa diakibatkan oleh uap atau cairan panas serta cedera lepuh. Luka bakar dengan ketebalan parsial merupakan luka bakar yang tidak merusak epitel kulit atau hanya merusak sebagian dari epitel, biasanya dapat pulih dengan penanganan konservatif. Luka bakar dengan ketebalan penuh merusak semua sumber-sumber pertumbuhan kembali epitel kulit dan dapat memerlukan eksisi dan cangkok kulit jika lukanya luas (Hidayat, 2008; Grace & Borley, 2006).

Menurut WHO luka bakar merupakan masalah kesehatan yang terjadi secara global. Berdasarkan data terakhir diperkirakan sekitar 265.000 kematian terjadi setiap tahun. Lebih dari 96% kasus luka bakar terjadi di negara-negara berkembang dengan pendapatan rendah hingga menengah. Angka kematian tertinggi akibat luka bakar ditempati oleh Asia Tenggara (11,6 kematian per 100.000 populasi per tahun), kemudian diikuti oleh Mediterania Timur (6,4 kematian per 100.000 populasi per tahun) dan Afrika (6,1 kematian per 100.000 populasi per tahun) (WHO, 2014). Di Indonesia angka kematian akibat luka bakar masih tinggi sekitar 40%, terutama diakibatkan oleh luka bakar berat. Di Unit Luka Bakar RSCM dari Januari 2011-Desember 2012, terdapat 275 pasien luka bakar dan 203 diantaranya adalah dewasa (Martina dan Wardhana, 2013).

Penyebab luka bakar yang paling sering adalah terbakar api langsung yang dapat dipicu atau diperparah dengan cairan yang mudah terbakar contohnya bensin, gas kompor rumah tangga, cairan dari tabung pemantik api, sehingga menyebabkan luka bakar pada seluruh atau sebagian tebal kulit. Pada anak-anak luka bakar yang

terjadi sebagian besar (60%) disebabkan oleh air panas yang terjadi akibat kecelakaan rumah tangga dan umumnya merupakan luka bakar superfisial tetapi dapat juga mengenai seluruh ketebalan kulit. Penanganan dan perawatan luka bakar sampai saat ini masih memerlukan perawatan yang kompleks dan masih merupakan tantangan bagi kita. Apabila masalah akut telah tertangani, perawatan selanjutnya memerlukan preparasi *bed* luka yang cukup lama untuk sembuh dan modalitas yang tersedia untuk mempersiapkan *bed* luka hingga saat ini masih belum memuaskan (Noer, 2006; Sjamsuhidayat dan De Jong, 2010).

Perawatan luka termasuk di dalamnya perawatan luka bakar dilakukan dengan tujuan mencegah berlangsungnya degradasi luka dengan mengupayakan suasana kondusif untuk proses penyembuhan. Perawatan luka tertutup diyakini merupakan cara terbaik karena akan mencegah penguapan. Perawatan *moist* (*moist dressing*) akan memfasilitasi proses penyembuhan. Suasana *moist* mempercepat proses re-epitelisasi, menstimulasi proliferasi dan migrasi sel epitel, memperbanyak aktivitas *growth factor* dan permukaan enzim proteolitik maupun membangun oksigen permukaan dan pengiriman nutrisi (Hidayat, 2013). Dengan mempertimbangkan keuntungan terapi luka dalam kondisi *moist* (*moist-state*), banyak praktisi yang mulai melakukan penelitian dengan tujuan mencari cara mempertahankan suasana *moist*. Salah satunya dengan menggunakan mentimun.

Mentimun (*Cucumis sativus*) adalah salah satu bahan makanan yang dimanfaatkan oleh masyarakat luas, terutama dikonsumsi sebagai makanan pendamping. Selain itu mentimun juga sering digunakan sebagai perawatan kulit dan sebagai bahan kecantikan alami. Mentimun memiliki sifat mendinginkan, menyembuhkan dan menenangkan kulit yang teriritasi. Kadar air dari buah mentimun sangat tinggi bila dibandingkan dengan sayuran lain, yaitu sekitar 96%. Tidak hanya itu, mentimun juga dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati berbagai masalah kesehatan yang berhubungan dengan hati, ginjal, perut, ulkus, rematik dan juga asam urat (Uzodike dan Unouha, 2009). Ekstrak mentimun sering digunakan sebagai bahan utama dalam persiapan obat topikal kulit. Kandungan flavonoid dan

triterpen dalam mentimun dapat mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus dengan cara mempercepat proses epitelisasi dan kontraksi luka (Patil *et al.*, 2012). Ekstrak mentimun memiliki efektivitas dalam mempercepat penyembuhan luka bakar pada kornea *guinea pig* melalui penelitian yang telah dilakukan. Kandungan mentimun berupa asam laktat, asam glikolat, dan asam salisilat diduga sebagai komponen yang dapat memicu percepatan dalam kaskade penyembuhan luka bakar (Uzodike dan Onuoha, 2009).

Kandungan mentimun yang diduga berpengaruh terhadap proses angiogenesis adalah flavonoid dan saponin. Mentimun mengandung senyawa flavonoid kuersetin yang dapat merangsang *Hipoxia Inducible Factor-1* (HIF-1) yang kemudian menginduksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sehingga dapat mempercepat proses angiogenesis (Jeon *et al.*, 2007). Sementara saponin dapat menstimulasi angiogenesis dengan meningkatkan produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Majewska dan Darmach 2011).

Berdasarkan beberapa fakta di atas, meskipun masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kandungan aktif potensial pada mentimun, tetapi ekstrak mentimun merupakan kandidat terapi penyembuhan secara herbal pada luka bakar. Selain dalam bentuk ekstrak, peneliti juga mencoba metode pembuatan gel dari serbuk mentimun yang diduga kandungan mikronutriennya yang berfungsi dalam penyembuhan luka lebih banyak. Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah dilakukan pada hari ke-3 saat fase inflamasi dan pada hari ke-10 saat fase proliferasi. Penelitian ini ingin membuktikan peran terapi herbal gel ekstrak dan serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) pada penyembuhan luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*) dengan meningkatkan jumlah lumen pembuluh darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) jenis wistar jantan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

### 1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Bagaimana pengaruh pemberian gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB pada tikus wistar?

### 1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

- a) Bagaimana perbandingan jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB antara pemberian gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dengan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) di hari ketiga pada tikus wistar?
- b) Bagaimana perbandingan jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB antara pemberian gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dengan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) di hari kesepuluh pada tikus wistar?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

### 1.3.1 Tujuan Penelitian Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB pada tikus wistar.

### 1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus

- a) Untuk membuktikan bahwa terdapat perbedaan jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB antara pemberian gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dengan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) di hari ketiga pada tikus wistar.
- b) Untuk membuktikan bahwa terdapat perbedaan jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB antara pemberian gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dengan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) di hari kesepuluh pada tikus wistar.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan uraian di atas, manfaat penelitian yang diharapkan sebagai berikut:

- a) Menambah pengetahuan khususnya bagi mahasiswa mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak dan serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*) pada tikus wistar.
- b) Memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran bahwa mentimun (*Cucumis sativus*) dapat digunakan sebagai salah satu pengobatan luka bakar di masa mendatang.
- c) Memberikan sumbangan pengetahuan bagi perkembangan penelitian dalam bidang penyembuhan luka.
- d) Sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya khususnya dalam bidang perawatan luka bakar.

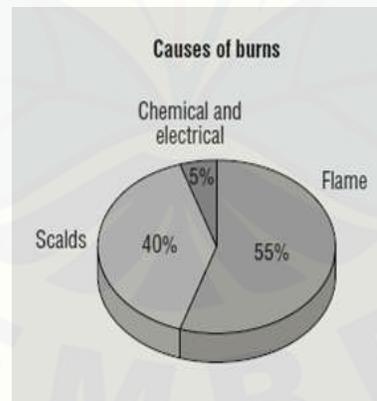
## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Luka Bakar

#### 2.1.1 Definisi

Luka bakar adalah kondisi atau keadaan terjadinya luka akibat terbakar yang bisa disebabkan oleh panas yang tinggi, senyawa kimia, listrik dan pemajanan (*exposure*) berlebihan oleh sinar matahari. Selain itu juga bisa diakibatkan oleh uap atau cairan panas serta cedera lepuh (Hidayat, 2008).

Etiologi luka bakar tersering adalah terbakar api secara langsung yang dapat dipicu atau diperparah oleh cairan yang mudah terbakar seperti bensin, gas kompor rumah tangga, cairan dari tabung pemantik api sehingga menyebabkan luka bakar pada seluruh atau sebagian tebal kulit. Penyebab luka bakar tersering lainnya adalah akibat cairan atau uap panas, sementara yang jarang adalah akibat listrik, dan bahan kimia baik asam maupun basa. Persentase penyebab luka bakar dapat dilihat pada Gambar 2.1 (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010; Hettiaratchy dan Dziewulski, 2004).

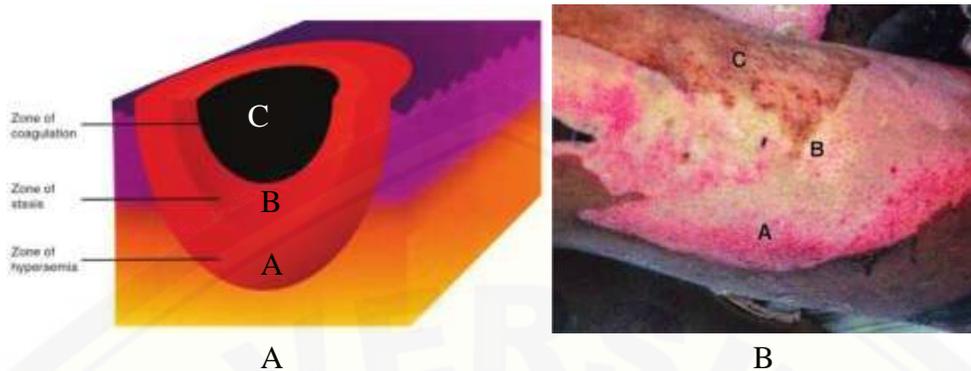


Gambar 2.1 Persentase etiologi luka bakar (Hettiaratchy dan Dziewulski, 2004)

### 2.1.2 Patofisiologi

Kulit adalah organ terluar tubuh manusia, jika kulit terbakar atau terpajan suhu tinggi, pembuluh kapiler di bawahnya, area sekitarnya dan area yang jauh sekalipun akan rusak dan menyebabkan permeabilitasnya meningkat. Terjadilah kebocoran cairan intrakapilar ke interstitial sehingga terjadi edema dan bula yang mengandung banyak elektrolit. Rusaknya kulit akibat luka bakar akan mengakibatkan hilangnya fungsi kulit sebagai barier dan penahan penguapan sehingga dapat menyebabkan berkurangnya cairan intravaskular. Pada luka bakar yang luasnya kurang dari 20%, mekanisme kompensasi tubuh masih bisa mengatasinya. Bila kulit yang terbakar luas (>20%) dapat terjadi syok hipovolemik disertai gejala yang khas seperti gelisah, pucat, dingin, berkeringat, nadi kecil dan cepat, tekanan darah menurun, dan produksi urin berkurang. Pembengkakan terjadi perlahan, maksimal setelah delapan jam. Pembuluh kapiler yang terpajan suhu tinggi rusak dan permeabilitas meningkat, sel darah di dalamnya ikut rusak sehingga dapat terjadi anemia. Setelah 12-24 jam permeabilitas kapiler mulai membaik dan terjadi mobilisasi serta penyerapan kembali cairan dari ruang interstitial ke pembuluh darah yang ditandai dengan meningkatnya diuresis (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010).

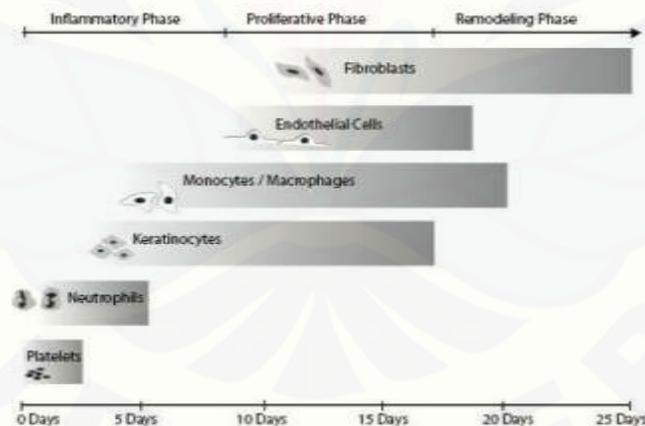
Segera setelah kontak permukaan kulit dengan sumber panas, terjadi nekrosis pada kulit yang terkena. Menurut Jackson, ada tiga zona konsekutif pada luka bakar yaitu: koagulasi, stasis, dan hiperemis (Gambar 2.2). Zona koagulasi menggambarkan area yang terkena kontak erat dengan sumber panas. Sel pada area ini mengalami nekrosis koagulasi dan tidak membaik. Pada zona ini terjadi kehilangan jaringan yang ireversibel. Zona stasis adalah area konsentris yang kerusakan jaringannya lebih sedikit, ditandai dengan penurunan perfusi jaringan. Jaringan pada zona ini berpotensi untuk diselamatkan. Zona hiperemis adalah zona terluar dimana perfusi jaringan meningkat. Sel pada area ini mengalami trauma minimal, dan pada sebagian besar kasus akan membaik dalam 7-10 hari (Gurnida dan Lilisari, 2011).



Gambar 2.2 Gambar skematis (A) dan gambar klinis (B) zona cedera pada luka bakar: A. Zona hiperemis, B. Zona stasis, C. Zona koagulasi. (Sarabahi dan Tiwari, 2011; Hyakusoku *et al.*, 2010)

### 2.1.3 Fase Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah suatu proses kompleks yang melibatkan banyak sel. Proses tersebut dikatakan kompleks karena terdiri atas beberapa fase yaitu fase koagulasi, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Fase penyembuhan luka bakar dapat dilihat pada Gambar 2.3 (Suriadi, 2004).



Gambar 2.3 Fase penyembuhan luka, waktu dan sel karakteristik (Hidayat, 2013)

#### 1. Fase Koagulasi

Fase koagulasi merupakan awal proses penyembuhan luka. Saat terjadi luka pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan perdarahan dan tubuh berusaha menghentikannya dengan vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh yang

terputus (retraksi) dan reaksi hemostasis. Platelet akan menyebabkan vasokonstriksi dan terjadi koagulasi. Proses ini bertindak sebagai hemostasis dan mencegah perdarahan yang lebih luas. Hemostasis terjadi karena platelet yang keluar dari pembuluh darah saling melekat, dan bersama jala fibrin yang terbentuk pembekuan darah yang keluar dari pembuluh darah. Pada tahap ini terjadi adhesi, agregasi, dan degranulasi pada sirkulasi platelet dalam membentuk gumpalan fibrin. Selanjutnya dilepaskan suatu *plethora mediator* dan sitokin seperti *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), *Platelet Derivet Growth Factor* (PDGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Platelet-Activating Factor* (PAF), dan *Insulinlike Growth Factor-1* (IGF-1) yang akan menyebabkan edema jaringan dan awal inflamasi (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010; Suriadi, 2004).

## 2. Fase inflamasi

Fase inflamasi dimulai sejak terjadinya luka hingga kira-kira hari kelima. Setelah hemostasis, proses koagulasi akan mengaktifkan kaskade komplemen kemudian keluarlah bradikinin dan anafilatoksin C3a dan C5a yang menyebabkan vasodilatasi dan permeabilitas vaskular meningkat sehingga terjadi eksudasi, penyebukan sel radang, disertai vasodilatasi setempat yang menyebabkan edema. Tanda dan gejala klinis inflamasi semakin jelas berupa warna kemerahan karena kapiler melebar (rubor), rasa hangat (kalor), nyeri (dolor), dan pembengkakan (tumor). Neutrofil merupakan lekosit yang pertama kali muncul pada luka karena densitasnya lebih tinggi dalam aliran darah, lalu neutrofil akan memfagosit bakteri dan masuk ke dalam matriks fibrin untuk menyiapkan jaringan baru. Mediator vasodilatasi dan sitokin lalu tersekresi dalam waktu singkat yang kemudian mengaktifkan fibroblas dan keratinosit yang mengikat makrofag ke dalam luka. Makrofag memfagosit patogen lalu mensekresi sitokin dan *growth factor* seperti *Fibroblast Growth Factors* (FGF), *Epidermal Growth Factors* (EGF), *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF), *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Interferon  $\gamma$*  (FN- $\gamma$ ), dan *Interleukin-1* (IL-1). Mediator-mediator inflamasi tersebut akan

merangsang infiltrasi, proliferasi dan migrasi fibroblas serta sel endotelial. (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010; Suriadi, 2004).

### 3. Fase Proliferasi

Fase proliferasi akan berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai kira-kira akhir minggu ketiga. Pada fase ini terjadi proses granulasi dan kontraksi. Fase granulasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi dalam luka, makrofag dan limfosit masih ikut berperan, tipe sel dominan mengalami proliferasi dan migrasi termasuk di antaranya sel epitelial, fibroblas, dan sel endotelial. Proses pada fase ini tergantung pada metabolik, konsentrasi oksigen, dan faktor pertumbuhan. Beberapa jam setelah trauma akan terjadi epitelisasi dimana epidermal yang mencakup sebagian besar keratinosit mulai bermigrasi, mengalami stratifikasi, dan diferensiasi untuk menyusun kembali fungsi dari *barrier* epidermis. Proses ini juga meningkatkan matriks ekstraseluler (*promotes-extracellular matrix* atau disingkat ECM), *growth factor*, sitokin dan angiogenesis melalui pelepasan faktor pertumbuhan seperti *Keratinocyte Growth Factor* (KGF). Fibroblas merupakan elemen sintesis utama dalam proses perbaikan dan berperan dalam produksi struktur protein yang digunakan selama rekonstruksi jaringan. Secara khusus fibroblas menghasilkan sejumlah kolagen yang banyak dan biasanya fibroblas tampak pada sekeliling luka. Pada fase ini juga terjadi angiogenesis yaitu suatu proses pertumbuhan kapiler-kepiler pembuluh darah baru atau pembentukan jaringan baru (jaringan granulasi) sehingga secara klinis akan tampak kemerahan pada luka. Pada proses ini juga terdapat fase kontraksi luka yang berfungsi dalam memfasilitasi penutupan luka (Suriadi, 2004).

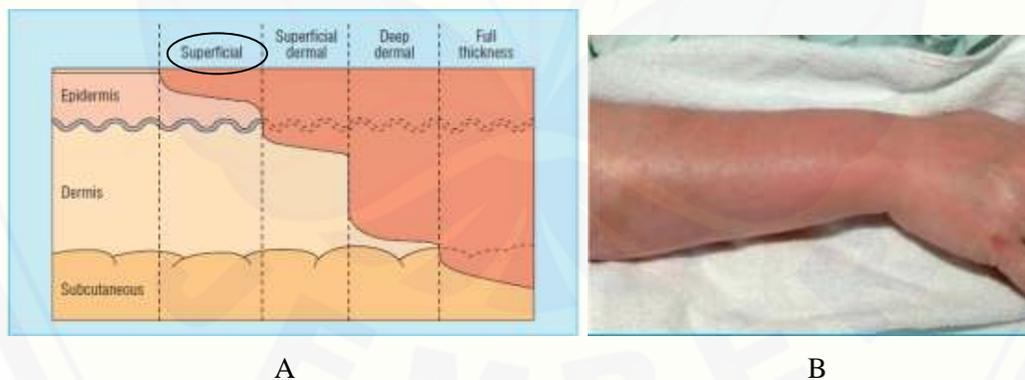
### 4. Fase Remodeling

Fase remodeling atau maturasi terdapat banyak komponen matriks antara lain asam hialuronik, proteoglikan, dan deposit kolagen yang memudahkan perekatan pada migrasi seluler dan menyokong jaringan. Fase ini dapat berlangsung berbulan-bulan dan dinyatakan berakhir kalau semua tanda radang hilang. Tubuh berusaha

menormalkan kembali semua yang menjadi abnormal karena proses penyembuhan. Edema dan radang diserap, sel muda menjadi matang, kapiler baru menutup dan diserap kembali, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut sesuai dengan besarnya regangan. Selama proses ini berlangsung dihasilkan jaringan parut yang pucat, tipis, dan lentur, serta mudah digerakkan dari dasar. Terlihat pengerutan maksimal pada luka. Perupaan luka kulit mampu menahan regangan kira-kira 80% kemampuan kulit normal (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010; Suriadi, 2004).

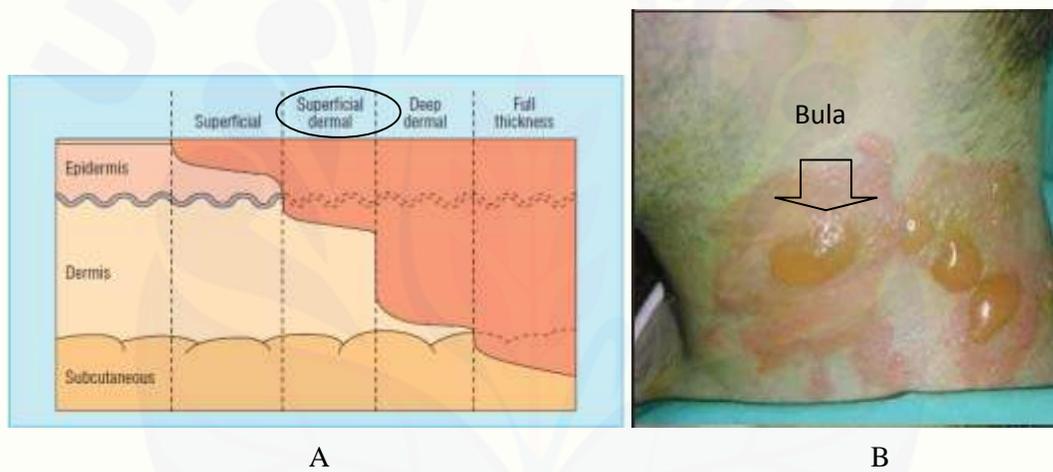
#### 2.1.4 Kedalaman Luka Bakar

Derajat kedalaman luka bakar yang digunakan di RSUD Dr. Soetomo dibagi menjadi 3 yaitu luka bakar derajat I (superfisial), luka bakar derajat II (*partial thickness*) dan luka bakar derajat III (*full thickness*). Luka bakar derajat I (Gambar 2.4) adalah luka bakar dengan kerusakan yang terbatas pada lapisan epidermis (superfisial) dimana didapatkan kulit hiperemis berupa eritema, tidak ada bula, terasa nyeri karena ujung saraf sensorik teriritasi. Penyembuhan terjadi secara spontan tanpa adanya pengobatan khusus (Noer, 2006).



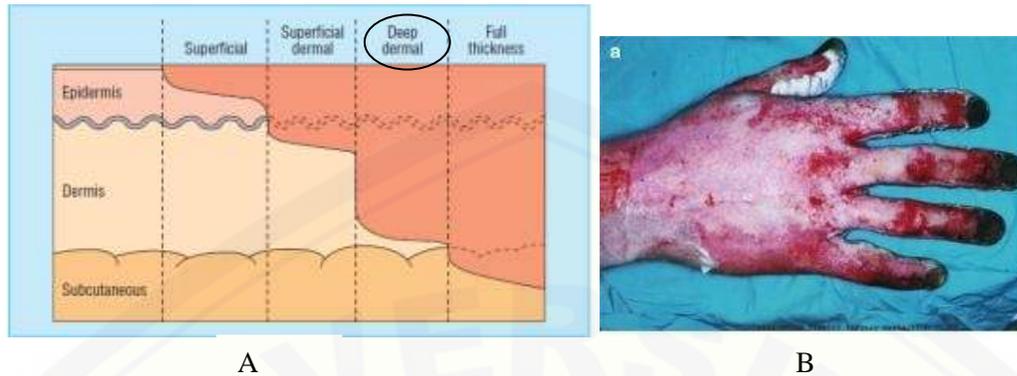
Gambar 2.4 Gambar skematis (A) dan gambar klinis (B) luka bakar derajat I. Kulit masih intak, warna kemerahan, tidak ditemukan bula, dan terasa nyeri (Hettiaratchy dan Dziewulski, 2004; New Zealand Guidelines Group, 2007).

Luka bakar derajat II (*partial thickness*) adalah luka bakar dengan kerusakan yang mengenai epidermis dan sebagian dermis, berupa reaksi inflamasi yang disertai dengan proses eksudasi. Didapatkan bula dan nyeri akibat ujung saraf sensorik teriritasi. Luka bakar derajat II dibedakan menjadi 2, yaitu derajat IIA (*superficial partial thickness*) dan derajat IIB (*deep partial thickness*). Luka bakar derajat IIA (*superficial partial thickness*) adalah luka bakar yang kerusakannya mengenai lapisan epidermis dan lapisan atas dari korium/dermis (Gambar 2.5). Organ kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebacea masih banyak. Semua itu merupakan benih epitel. Penyembuhan terjadi secara spontan dalam waktu 10-14 hari tanpa terbentuk sikatrik (Noer, 2006).



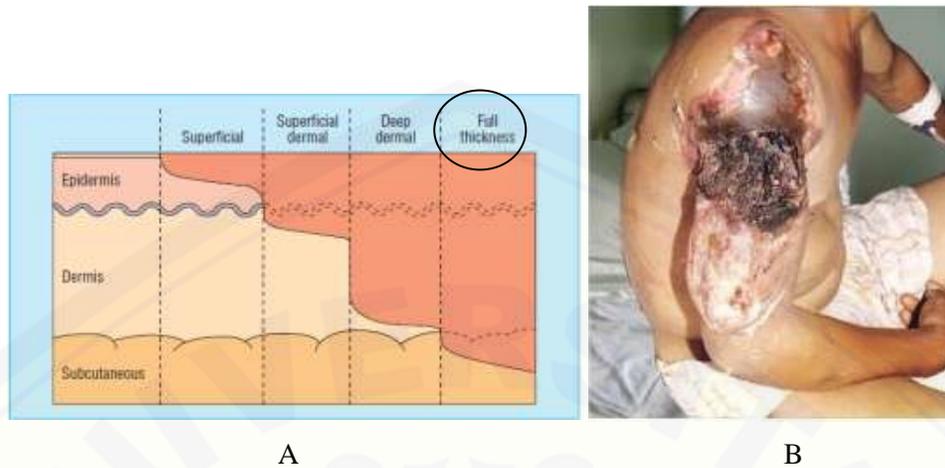
Gambar 2.5 Gambar skematik (A) dan gambar klinis (B) luka bakar derajat IIA. Luka dengan dasar berwarna kemerahan, tampak bula, terasa sangat nyeri (Hettiaratchy dan Dziewulski, 2004).

Luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*) adalah luka bakar dengan kerusakan yang mengenai hampir seluruh lapisan dermis dan sisa jaringan epitel tinggal sedikit (Gambar 2.6). Organ kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebacea tinggal sedikit. Penyembuhan terjadi lebih lama dan disertai parut hipertropik (Noer, 2006).



Gambar 2.6 Gambar skematik (A) dan gambar klinis (B) luka bakar derajat IIB. Luka dengan dasar pucat keputihan, tampak bula, dan terasa kurang nyeri (Hettiaratchy dan Dziewulski, 2004; Hyakusoku 2010).

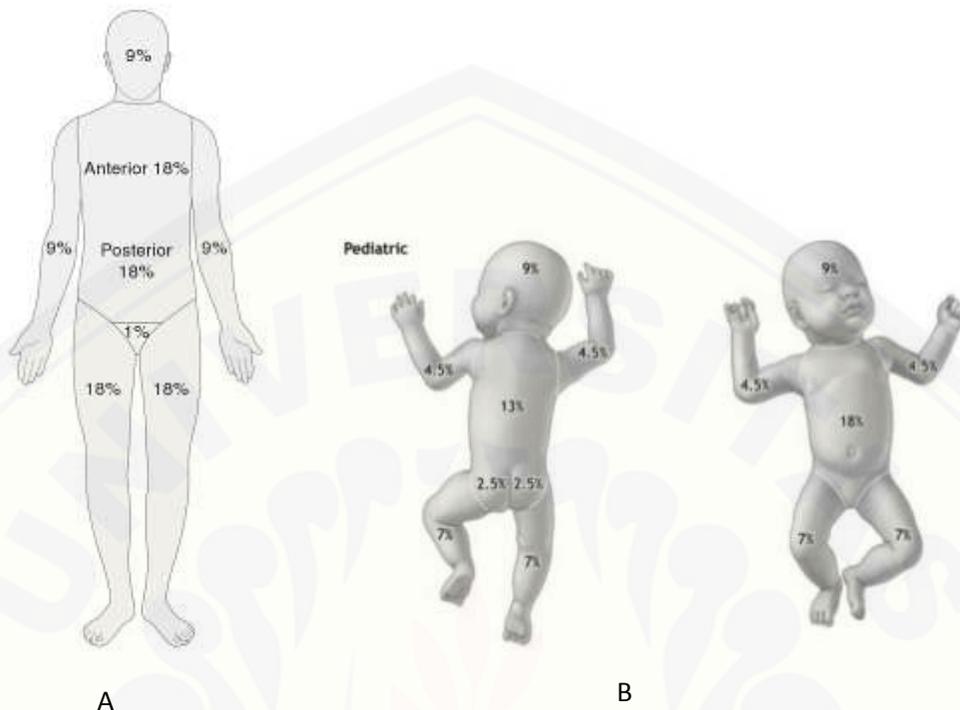
Luka bakar derajat III (*full thickness*) adalah luka bakar dengan kerusakan yang mengenai seluruh tebal kulit dan lapisan yang lebih dalam sampai mengenai jaringan subkutis, lemak, otot, tendon dan tulang (Gambar 2.7). Organ kulit mengalami kerusakan hingga tidak ada elemen epitel yang tersisa, dan pembuluh darah mengalami trombosis. Tidak ditemukan bula, kulit yang terbakar berwarna abu-abu dan lebih pucat hingga berwarna hitam kering. Terjadi koagulasi protein pada epidermis dan dermis yang dikenal sebagai eskar, tidak ada rasa nyeri dan hilang sensasi akibat ujung saraf sensorik rusak. Penyembuhan terjadi lama karena tidak terjadi epitelisasi spontan (Noer, 2006).



Gambar 2.7 Gambar skematik (A) dan gambar klinis (B) luka bakar derajat III. Kulit tampak nekrosis, dasar luka kehitaman, tidak terasa nyeri, kadang tampak jaringan di bawah kulit seperti tendon, otot dan tulang (Hettiaratchy dan Dziewulski, 2004; Sarabahi dan Tiwari, 2011).

#### 2.1.5 Luas Luka Bakar

*The Rule of Nines* (Gambar 2.8) merupakan cara praktis untuk menentukan luas luka bakar. Tubuh manusia dewasa dibagi menurut pembagian anatomis yang bernilai 9% atau kelipatan 9% dari keseluruhan luas luka tubuh. Berbeda dengan orang dewasa, kepala bayi dan anak merupakan bagian terbesar dari luas permukaan tubuh, sedangkan ekstremitas bawah merupakan bagian yang lebih kecil. Persentase luas permukaan kepala anak adalah dua kali orang dewasa. Untuk luka bakar yang distribusinya tersebar, rumus luas permukaan telapak tangan (termasuk jari-jari) pasien sama dengan 1% luas permukaan tubuhnya (ATLS, 2012).



Gambar 2.8 *Rule of nines* pada dewasa (A) dan *Rule of nines* pada anak-anak (B) (C. Suzanne *et al.*, 2010; ATLS, 2012)

## 2.1.6 Penanganan Luka Bakar

### a. Penanganan Awal

Upaya pertama adalah mematikan api pada tubuh misalnya dengan menyelimuti dan menutup bagian yang terbakar untuk menghentikan pasokan oksigen pada api yang menyala. Kontak dengan bahan panas juga harus cepat diakhiri misalnya dengan mencelupkan bagian yang terbakar atau menceburkan diri ke air dingin atau melepaskan baju yang tersiram air panas. Pertolongan pertama setelah sumber panas hilang adalah merendam daerah luka bakar dalam air atau menyiramnya dengan air mengalir selama sekurang-kurangnya lima belas menit, setelah itu pasien diselimuti dengan kain hangat yang bersih dan kering untuk menghindari hipotermi (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010).

Setelah menghentikan proses luka bakar dilakukan pemeriksaan *primary survey* yaitu *Airway, Breathing, Circulation, Disability, dan Exposure*. Pada *airway* jika dicurigai terjadi trauma inhalasi segera dilakukan intubasi untuk menjamin jalan nafas. Manajemen *breathing* dilakukan dengan pemberian oksigen terutama untuk gangguan pernafasan akibat asap. Manajemen *circulation* dilakukan dengan resusitasi cairan dengan kristaloid, pengontrolan cairan dengan pemasangan kateter, serta akses vaskuler di vena perifer besar. Resusitasi cairan menggunakan formula Parkland yaitu 4ml RL (ringer laktat) x berat badan (kg) x luas luka bakar. Setengah cairan diberikan 8 jam pertama dan setengah lainnya pada 16 jam berikutnya. Manajemen *disability* untuk memeriksa kesadaran pasien dan *exposure* untuk mencari apakah ada trauma lain, perlu diperhatikan untuk mencegah hipotermia pada pasien (McPhee, 2012).

#### b. Perawatan Luka Bakar

Perawatan luka merupakan salah satu tatalaksana yang perlu diperhatikan dalam penanganan luka karena tidak jarang luka yang tidak dirawat dengan baik dapat menyebabkan terjadinya infeksi sekunder. Banyak kontroversi dalam pemakaian obat-obatan topikal tetapi yang paling penting adalah bahwa obat topikal tersebut harus membuat luka bebas infeksi, mengurangi rasa nyeri, bisa menembus eskar, dan mempercepat epitelisasi. Beberapa jenis obat yang dianjurkan adalah golongan *silver sulfadiazine* dan yang terbaru MEBO (*moist exposure burn ointment*). Selain itu, krim gentamisin juga bisa diberikan karena seringnya infeksi akibat kuman gram positif pada luka bakar (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010; Doherty, 2010).

Obat topikal yang dipakai dapat berbentuk larutan, salep, atau krim. Antibiotik dapat diberikan dalam bentuk sediaan kasa (*tulle*). Krim *silver sulfadiazine* 1% sangat berguna karena bersifat bakterostatik, mempunyai daya tembus yang cukup, efektif terhadap semua kuman, tidak menimbulkan resistensi, dan aman. Krim ini dioleskan tanpa pembalut, dapat dibersihkan dan diganti setiap hari (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2010).

Penutupan luka terbagi atas metode penutupan secara kering dan lembab. Penutup secara lembab merupakan penutupan luka yang bersifat permeabel bagi oksigen dan uap air serta bersifat oklusif terhadap bakteri dan air. Penutup secara lembab menciptakan lingkungan sekitar luka yang mengandung banyak uap air sehingga penyembuhan luka akan lebih cepat. Penutup luka yang dapat mempertahankan kelembaban luka akan mempertahankan sel makrofag tetap hidup, kemudian makrofag akan mengeluarkan faktor pertumbuhan seperti PDGF, FGF, dan EGF sehingga akan menstimulasi proliferasi fibroblas, keratinosit, dan endotel. Menjaga kelembaban luka juga penting untuk reaksi enzim yang tergantung terhadap air dan oksigen sehingga proses penyembuhan luka tidak terganggu (Novriansyah, 2008).

## 2.2 Angiogenesis

### 2.2.1 Definisi

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Angiogenesis merupakan suatu proses penting dalam penyembuhan pada lokasi jejas, dalam pengembangan sirkulasi kolateral pada lokasi iskemia, dan memberikan kemungkinan pada tumor untuk semakin membesar melampaui desakan pasokan darahnya semula. Sel endotel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah merupakan sel-sel target regulator angiogenik. Sel endotel yang terangsang akan memproduksi *matrix metalloproteinases* yang mendegradasi *basement membrane* dan *extracellular matrix* (ECM), menstimulasi migrasi dan proliferasi sel endotel, mensekresi dan diferensiasi kolagen yang menghasilkan pembentukan tunas dan akhirnya terjadilah pembentukan pembuluh darah baru (Kumar *et al.*, 2007; Slevin *et al.*, 2009).

### 2.2.2 Proses Angiogenesis

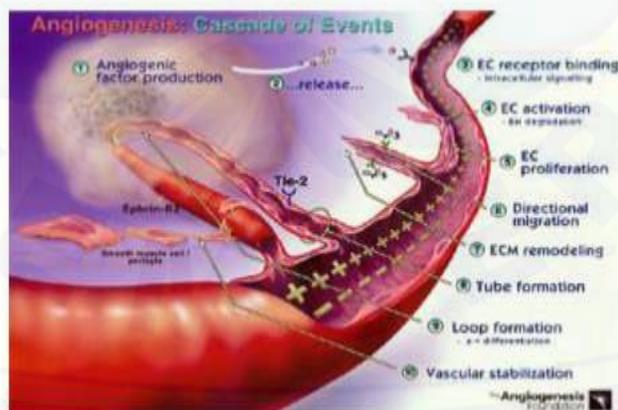
Menurut Frisca *et al.*, (2009) angiogenesis memiliki tahapan-tahapan untuk mencapai pembentukan pembuluh darah baru yaitu (Gambar 2.9):

a. Pelepasan faktor stimulus angiogenik

Kumpulan sel pada jaringan yang mengalami kerusakan (luka) atau mengalami hipoksia akan melepaskan faktor angiogenik (berupa faktor pertumbuhan dan protein rantai pendek lainnya) yang dapat berdifusi ke sel-sel pada jaringan sekitarnya. Menyusul proses tersebut, terjadi pula proses inflamasi. Pada proses inflamasi, pembuluh darah kecil lokal memegang peranan penting dalam proses yang terjadi selanjutnya karena pembuluh darah merupakan suatu jaringan yang dilapisi oleh sel endotel, yang akan berinteraksi dengan faktor peradangan dan angiogenik. Faktor-faktor angiogenik ini dapat menarik dan mendorong proliferasi sel endotel dan sel radang. Menjelang proses migrasi, sel-sel radang juga mensekresi molekul-molekul yang juga berperan sebagai stimulus angiogenik.

b. Pelepasan enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi

Faktor angiogenik berupa faktor pertumbuhan kemudian berikatan dengan reseptor yang spesifik terdapat pada reseptor sel endotel (EC) di sekitar lokasi pembuluh darah lama. Ketika faktor angiogenik berikatan dengan reseptornya, sel endotel akan teraktivasi dan menghasilkan sinyal yang kemudian dikirim dari permukaan sel ke nukleus. Organel-organel sel endotel kemudian mulai memproduksi molekul baru antara lain adalah enzim protease yang berperan penting dalam degradasi matriks ekstraseluler untuk mengakomodasi percabangan pembuluh darah.



Gambar 2.9 Tahap-tahap proses angiogenesis (Frisca *et al.*, 2009)

c. Disosiasi sel endotel dan degradasi ECM yang melapisi pembuluh darah lama

Disosiasi sel endotel dari sel-sel di sekitarnya, yang distimulasi oleh faktor pertumbuhan angiopoietin, serta aktivitas enzim-enzim yang dihasilkan oleh sel endotel yang teraktivasi, seperti *urokinase-plasminogen activator* (uPA) dan *matrix metalloproteinases* (MMPs), dibutuhkan untuk menginisiasi terbentuknya pembuluh darah baru. Dengan sistem enzimatik tersebut, sel endotel dari pembuluh darah lama akan mendegradasi ECM dan menginvasi stroma dari jaringan-jaringan di sekitarnya sehingga sel-sel endotel yang terlepas dari ECM ini akan sangat responsif terhadap sinyal angiogenik.

d. Migrasi dan proliferasi sel endotel

Degradasi proteolitik dari ECM segera diikuti dengan migrasinya sel endotel ke matriks yang terdegradasi. Proses tersebut kemudian diikuti dengan proliferasi sel endotel yang distimulasi oleh faktor angiogenik, yang beberapa di antaranya dilepaskan dari hasil degradasi ECM, seperti fragmen peptida, fibrin, atau asam hialuronik.

e. Pembentukan lumen dan pembuatan ECM baru

Sel endotel yang bermigrasi tersebut kemudian mengalami elongasi dan saling menyejajarkan diri dengan sel endotel lain untuk membuat struktur percabangan pembuluh darah yang kuat. Proliferasi sel endotel meningkat sepanjang percabangan vaskular. Lumen kemudian terbentuk dengan pembengkokan (pelengkungan) dari sel-sel endotel. Pada tahap ini kontak antar sel endotel mutlak dibutuhkan.

f. Fusi pembuluh darah baru dan inisiasi aliran darah

Struktur pembuluh darah yang terhubung satu sama lain akan membentuk rangkaian atau jalinan pembuluh darah untuk memediasi terjadinya sirkulasi darah. Pada tahap akhir, pembentukan struktur pembuluh darah baru akan distabilkan oleh sel mural (sel otot polos dan perisit) sebagai jaringan penyangga dari pembuluh darah yang baru terbentuk. Tanpa adanya sel mural, struktur dan jaringan antar pembuluh darah sangat rentan dan mudah rusak.

### 2.2.3 Faktor-faktor Angiogenesis

Frisca *et al.* (2009) menyatakan berdasarkan aksi dan targetnya, faktor-faktor angiogenik dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok yaitu sebagai berikut:

- a. Kelompok faktor angiogenik yang memiliki target sel endotel, untuk menstimulasi proses mitosis. Contohnya faktor angiogenik *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan angiogenin yang dapat menginduksi pembelahan pada kultur sel endotel.
- b. Kelompok kedua merupakan molekul yang mengaktivasi sel target secara luas selain sel endotel. Beberapa sitokin, kemokin, dan enzim angiogenik termasuk dalam kelompok ini. *Fibroblast Growth Factor* (FGF)-2 merupakan sitokin kelompok ini yang pertama kali dikarakterisasi.
- c. Kelompok ketiga merupakan faktor yang bekerja tidak langsung. Faktor-faktor angiogenik pada kelompok ini dihasilkan dari makrofag, sel endotel, atau sel tumor. Kelompok faktor yang paling banyak dipelajari adalah *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ).

## 2.3 Mentimun

### 2.3.1 Taksonomi

Klasifikasi tanaman mentimun (*Cucumis sativus*) dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Klasifikasi mentimun (*Cucumis sativus*) (Sharma, 2002)

Mentimun ( <i>Cucumis sativus</i> )	
Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Violales
Subkelas	: Dilleniidae
Famili	: Cucurbitaceae
Genus	: <i>Cucumis</i>
Spesies	: <i>Cucumis sativus</i>

### 2.3.2 Morfologi

Mentimun merupakan tanaman semusim (*annual plant*) yang tumbuh menjalar hingga mencapai panjang 2 meter atau lebih. Mentimun tumbuh dengan baik di tempat yang lembab atau kering yang subur (Gambar 2.10) (Imdad dan Nawangsih, 2001; Rukmana, 1994). Bagian-bagian penting dari mentimun antara lain sebagai berikut.

- a) Batang mentimun memiliki konsistensi lunak dan berair (*herbaceous*) dengan bentuk pipih, berambut halus, berbuku-buku dan berwarna hijau segar. Batang utama dapat menumbuhkan cabang anakan. Ruas batang atau buku-buku batang memiliki pucuk batang aktif tumbuh memanjang.
- b) Akar mentimun berupa akar tunggang dan bulu-bulu akar dengan daya tembus yang relatif dangkal yaitu pada kedalaman 30-60 cm. Oleh karena itu tanaman mentimun termasuk peka terhadap kekurangan dan kelebihan air.
- c) Bunga mentimun merupakan bunga berumah satu (*monoecus*) atau bersifat *monoecischnpolygam* yang artinya pada tanaman terdapat bunga jantan, bunga betina, dan bunga banci. Perhiasan bunga terdiri atas kelopak bunga (*calyx*) dan mahkota bunga (*corolla*).
- d) Buah mentimun terletak secara menggantung dari ketiak antara daun dan batang. Bentuk dan ukurannya bermacam-macam tetapi umumnya bulat panjang atau bulat pendek. Kulit buah mentimun ada yang halus namun ada pula yang berbintil-bintil. Warna kulitnya juga bervariasi mulai dari hijau keputih-putihan, hijau muda, dan hijau gelap. Biji mentimun bentuknya pipih dengan kulitnya berwarna putih atau putih kekuning-kuningan hingga coklat. Biji ini dapat digunakan untuk perkembangbiakan tanaman.



Gambar 2.10 Mentimun (*Cucumis sativus*) (Moekasan *et al.*, 2014)

### 2.3.3 Pengaruh Mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap Luka Bakar

Mentimun sering digunakan sebagai perawatan kulit dan sebagai kecantikan alami. Mentimun memiliki sifat mendinginkan, menyembuhkan dan menenangkan kulit yang teriritasi. Kadar air dari buah mentimun sangat tinggi bila dibandingkan dengan sayuran lain, yaitu sekitar 96%. Ekstrak mentimun sering digunakan sebagai bahan utama dalam persiapan obat topikal kulit (Uzodike dan Onuoha, 2009). Mentimun memiliki beberapa kandungan di antaranya seperti flavonoid, asam glikolat, asam laktat, asam salisilat, asam askorbat, triterpen, tanin, vitamin K, vitamin A, dan saponin (Patil *et al.*, 2012; Uzodike dan Onuoha, 2009).

Flavonoid memiliki fungsi sebagai anti oksidan dan antiinflamasi. Flavonoid terdiri dari flavonol dan flavons, dimana flavonol terdiri atas kuersetin dan kaemferol sedangkan flavons terdiri atas apigenin dan luteolin. Dari sekian banyak flavonoid yang memiliki sifat sebagai antioksidan, kuersetin merupakan salah satu flavonol yang kuat selain itu kuersetin juga terbukti sebagai antiinflamasi karena langsung menghambat penyebab utama dari proses inflamasi tersebut. Flavonoid berperan dalam meningkatkan migrasi miofibroblas ke daerah luka serta kontraktibilitas miofibroblas. Miofibroblas inilah yang berperan dalam kontraksi luka yang dapat mempercepat penyembuhan luka (Patil *et al.*, 2012).

Asam  $\alpha$  hidroksi digunakan sebagai pengelupas kulit secara kimia untuk menghilangkan sel-sel mati dan untuk melindungi lapisan permukaan epidermis kulit

untuk membangun sel-sel kulit yang baru dan memperbaiki kulit yang dehidrasi, kusam dan kasar. Secara histologis asam  $\alpha$  hidroksi terbukti dapat meningkatkan ketebalan epidermis dengan cara meningkatkan kerapatan kolagen, memperbaiki kualitas serat elastis, meningkatkan ketebalan papiler dermis, dan meningkatkan asam mukopolisakarida kulit sehingga membuat kulit menjadi sehat. Asam  $\alpha$  hidroksi yang terkandung di dalam mentimun adalah asam glikolat dan asam laktat (Uzodike dan Onuoha, 2009).

Asam glikolat merupakan asam  $\alpha$  hidroksi yang paling utama dan sangat bermanfaat dalam perawatan kulit karena mempunyai kemampuan dalam penetrasi ke dinding sel berdasarkan dari ukuran molekulnya yang kecil. Setelah masuk ke dalam sel asam glikolat akan memicu pertumbuhan kolagen baru dan mengaktifkan sintesis glikosaminoglikans kulit untuk menggemukkan sel dan substansi dasar kulit sehingga akan mengurangi kerutan pada permukaan kulit. Sementara asam laktat memperbaiki penampilan akibat kerusakan sinar matahari dan pigmentasi pada permukaan kulit (Uzodike dan Onuoha, 2009).

Selain asam  $\alpha$  hidroksi, mentimun juga memiliki kandungan asam salisilat yang berfungsi sebagai agen keratolitik, serta antiseptik. Kandungan lainnya yakni asam askorbat yang berfungsi sebagai antibakterial dan antioksidan (Uzodike dan Onuoha, 2009).

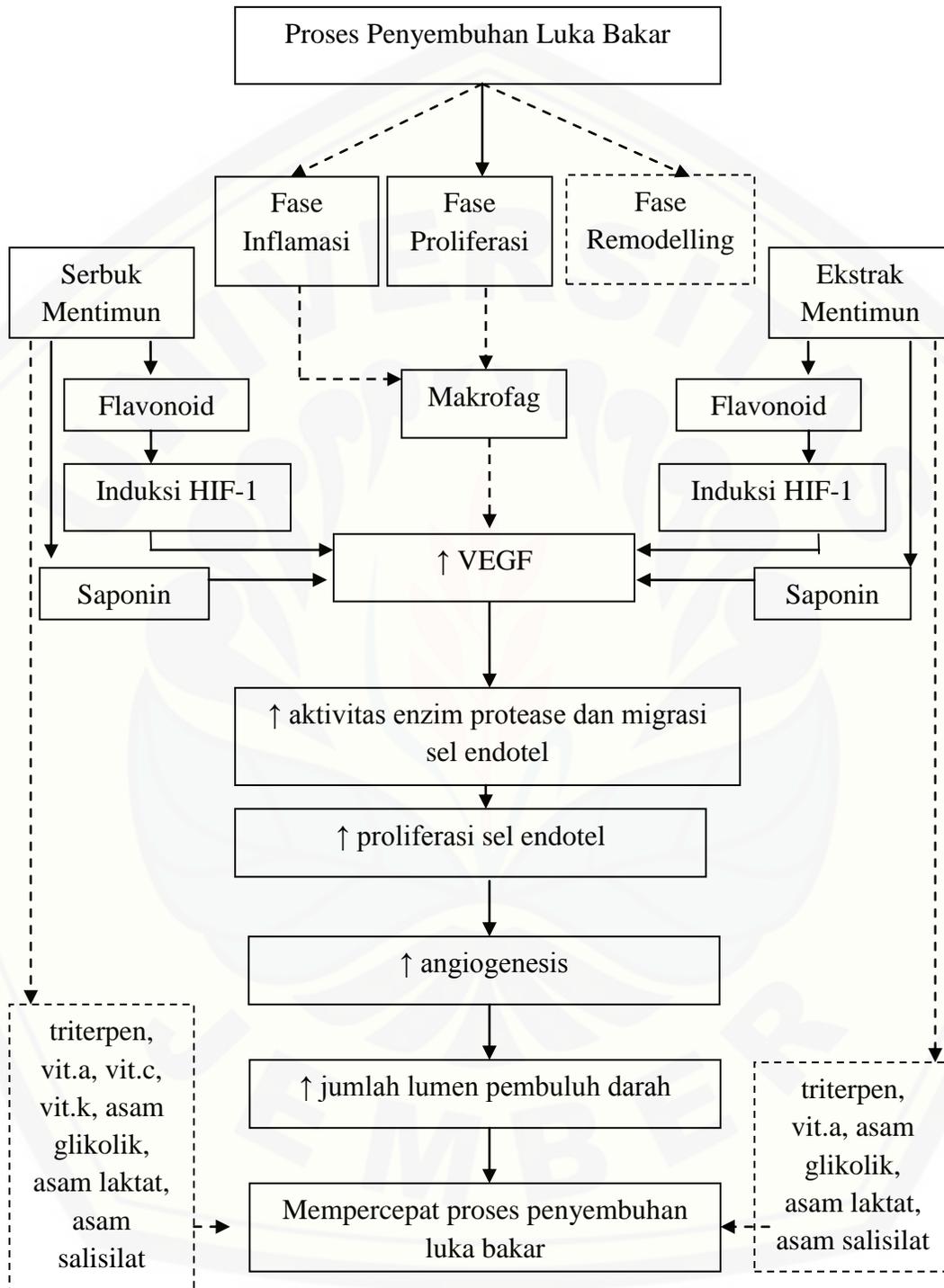
Kandungan penting lain dalam mentimun adalah triterpen yang meliputi kukurbitasin A, kukurbitasin B, kukurbitasin C, kukurbitasin D. Komponen ini berfungsi sebagai antimikroba sehingga dapat membuat kondisi luka menjadi lebih cepat sembuh (Patil, *et al.*, 2012).

Kandungan lain yang terkandung dalam mentimun adalah tanin, vitamin K, dan vitamin A. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan menghambat pertumbuhan tumor dan enzim, serta mempunyai daya antiseptik yaitu mencegah kerusakan yang disebabkan bakteri atau jamur. Kandungan vitamin K pada mentimun dapat membantu proses hemostasis pada penyembuhan luka, sedangkan vitamin A sebagai antioksidan (Whfoods.org, 2015; Rohmawati, 2008).

Kandungan yang paling penting terhadap proses angiogenesis adalah flavonoid dan saponin. Mentimun mengandung senyawa flavonoid kuercetin yang mempunyai sifat antioksidan yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Kuercetin juga memiliki antiinflamasi, sehingga sel-sel radang yang berada pada daerah yang mengalami kerusakan jaringan berkurang dan dapat mempercepat proses penyembuhan, selain itu juga mengaktifasi *Hipoxia Inducible Factor-1* (HIF-1) yang kemudian menginduksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mempercepat proses angiogenesis (Jeon *et al.*, 2007).

Saponin dapat menstimulasi angiogenesis dengan meningkatkan produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Majewska dan Darmach 2011). VEGF merupakan mediator penting dalam pembentukan pembuluh darah. VEGF kemudian meningkatkan aktivitas enzim protease dan migrasi sel endotel. Enzim protease berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler untuk percabangan pembuluh darah, setelah itu sel endotel bermigrasi ke matriks ekstraseluler yang telah terdegradasi. Proses tersebut kemudian diikuti dengan proliferasi sel endotel yang distimulasi oleh faktor angiogenik. Sel-sel endotel kemudian membentuk lumen. Struktur pembuluh darah yang terhubung satu sama lain akan membentuk rangkaian pembuluh darah (Frisca *et al.*, 2009).

2.4 Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 2.11 Kerangka konseptual penelitian

- Keterangan:
- ▶ alur yang diteliti
  - ▶ bukan alur yang diteliti
  - punya hubungan dengan yang diteliti
  - tidak punya hubungan dengan yang diteliti

Ekstrak mentimun dan serbuk mentimun memiliki beberapa kandungan, tetapi yang berperan dalam proses angiogenesis adalah flavonoid dan saponin. Mentimun mengandung senyawa flavonoid kuersetin yang mempunyai sifat antioksidan yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Kuersetin juga memiliki antiinflamasi, sehingga sel-sel radang yang berada pada daerah yang mengalami kerusakan jaringan berkurang dan dapat mempercepat proses penyembuhan, selain itu juga mengaktifasi *Hipoxia Inducible Factor-1* (HIF-1) yang kemudian menginduksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mempercepat proses angiogenesis (Jeon *et al.*, 2007).

Saponin dapat menstimulasi angiogenesis dengan meningkatkan produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Majewska dan Darmach 2011). VEGF merupakan mediator penting dalam pembentukan pembuluh darah. VEGF kemudian meningkatkan aktivitas enzim protease dan migrasi sel endotel. Enzim protease berperan dalam degradasi matrik ekstraseluler untuk percabangan pembuluh darah, setelah itu sel endotel bermigrasi ke matriks yang telah terdegradasi. Proses tersebut kemudian diikuti dengan proliferasi sel endotel yang distimulasi oleh faktor angiogenik. Sel-sel endotel kemudian membentuk lumen. Struktur pembuluh darah yang terhubung satu sama lain akan membentuk rangkaian pembuluh darah (Frisca *et al.*, 2009).

## 2.5 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah bahwa gel ekstrak dan serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) terbukti berpengaruh terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB pada tikus wistar dengan rincian sebagai berikut:

- a) Terbukti adanya peningkatan jumlah lumen pembuluh darah lebih banyak pada penyembuhan luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*) yang diberi gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) daripada yang diberi gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) pada hari ketiga.
- b) Terbukti adanya peningkatan jumlah lumen pembuluh darah lebih banyak pada penyembuhan luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*) yang diberi gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) daripada yang diberi gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) pada hari kesepuluh.

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental laboratories* dengan rancangan *post test only control group*.

### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di beberapa tempat. Pertama, pemeliharaan dan pemberian perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Farmakologi Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Kedua, pembuatan ekstrak dan serbuk mentimun di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Ketiga, pembuatan gel ekstrak dan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) dilakukan di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember. Yang terakhir pengamatan sediaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini dilakukan dalam waktu tiga minggu.

### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.3.1 Populasi

Penelitian ini menggunakan populasi tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan.

#### 3.3.2 Sampel

Sampel dipilih menggunakan metode *simple random sampling*. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi pada sampel adalah sebagai berikut:

#### Kriteria inklusi

- a) Sehat (tidak terdapat penampakan rambut kusam, rontok atau botak, dan bergerak aktif)
- b) Berjenis kelamin jantan
- c) Berusia sekitar 2-3 bulan
- d) Berat badan sekitar 150-200 gram

#### 2) Kriteria eksklusi:

- a) Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium
- b) Sakit (terdapat penampakan rambut kusam, rontok atau botak, aktivitas kurang atau tidak aktif, keluarnya eksudat yang tidak normal dari mata, mulut, anus atau genital).

#### 3.3.3 Besar Sampel Penelitian

Jumlah tikus yang digunakan sebagai sampel penelitian ditentukan berdasarkan rumus Federer sebagai berikut.

$$\begin{array}{ll}
 (p-1)(n-1) & \geq 15 & p = \text{Jumlah perlakuan} = 8 \\
 (8-1)(n-1) & \geq 15 & n = \text{Jumlah replikasi} \\
 7n-7 & \geq 15 \\
 7n & \geq 22 \\
 n & \geq 3,1 \\
 \text{Jumlah sampel} & = p \times n \\
 & = 8 \times 3 \\
 & = 24
 \end{array}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, dalam penelitian ini terdapat 8 perlakuan dengan 3 replikasi pada setiap perlakuan sehingga dibutuhkan sampel sebanyak 24 ekor.

### 3.4 Variabel Penelitian

#### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*), pemberian gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*), pemberian normal salin, dan pemberian gentamisin salep mata.

#### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah jumlah lumen pembuluh darah yang dilihat secara mikroskopik pada hari ketiga dan hari kesepuluh.

#### 3.4.3 Variabel Terkendali

- a. Pemilihan jenis dan pemeliharaan hewan coba
- b. Pembuatan gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*)
- c. Pembuatan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*)
- d. Pembuatan luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*)
- e. Lama perlakuan
- f. Cara pengamatan
- g. Prosedur penelitian

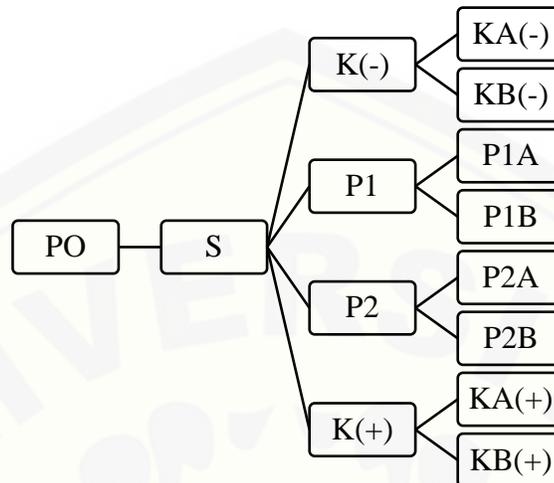
### 3.5 Definisi Operasional

- a. Gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) adalah gel dari serbuk mentimun yang diekstrak dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% yang kemudian diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator*.
- b. Gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) adalah gel dari mentimun yang dihaluskan dengan menggunakan blender kemudian dikeringkan dengan *freeze dryer*.
- c. Luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*) adalah luka bakar dengan kerusakan lapisan epidermis hingga retikulare dermis. Pada tikus

kerusakan akibat luka bakar IIB mencapai kedalaman kulit 72% atau 0,84-0,95 mm. Luka bakar ini diperoleh dari uang logam berbahan aluminium *bronze* dengan berat 5,34 gram; tebal 1,83 mm; dan diameter 24 mm. Koin tersebut dipanaskan menggunakan *dry oven* dengan suhu 70° C selama lima menit. Selanjutnya bahan tersebut ditempelkan pada kulit bagian belakang tikus selama 10 detik.

- d. Angiogenesis adalah proses tumbuhnya pembuluh darah dari tunas kapiler pembuluh darah yang telah ada melalui induksi faktor pertumbuhan. Seluruh pembuluh darah yang baru tumbuh ditentukan dengan membandingkan pembuluh darah hewan coba yang diberi perlakuan gel ekstrak dan gel serbuk mentimun, gentamisin salep mata sebagai kontrol positif dan normal salin sebagai kontrol negatif. Pengamatan dilakukan pada hari ketiga dan hari kesepuluh dengan cara menghitung jumlah lumen pembuluh darah secara histologi dengan pewarnaan H&E dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran obyektif 40x dengan 6 lapang pandang secara acak. Lumen pembuluh darah yang dapat teridentifikasi adalah pembuluh darah dengan lapisan endotel pada dinding, dapat ditemukan eritrosit di dalam pembuluh yang diamati.
- e. Gentamisin salep mata adalah obat topikal yang bersifat antimikroba dioleskan merata pada daerah luka. Gentamisin yang digunakan adalah gentamisin cendo salep mata 0,3%.
- f. Sediaan yang diamati adalah sediaan yang diambil dari jaringan kulit yang terkena luka bakar hingga lapisan subkutan karena untuk memudahkan pembuatan preparat histopatologi. Selain itu, sediaan ini dapat membedakan antara luka bakar derajat II (*partial thickness*) dan luka bakar derajat III (*full thickness*). Bagian luka yang diambil terutama bagian tepi luka setelah diberi perawatan selama tiga hari dan sepuluh hari.

### 3.6 Rancangan Penelitian



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

- PO : Populasi tikus wistar.
- S : Sampel yang merupakan 24 ekor tikus yang dipilih berdasarkan rumus replikasi.
- K(-) : Kelompok kontrol (-) yang dibersihkan dengan normal salin, kemudian ditutup dengan menggunakan *transparent film*, direkatkan dengan *hipafix* dan difiksasi dengan plester melingkari tubuh.
- P1 : Kelompok perlakuan 1 yang dibersihkan dengan normal salin, dan diberikan gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) secara merata kemudian ditutup dengan menggunakan *transparent film*, direkatkan dengan *hipafix* dan difiksasi dengan plester melingkari tubuh.
- P2 : Kelompok perlakuan 2 yang dibersihkan dengan normal salin, dan diberikan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) secara merata, kemudian ditutup dengan menggunakan *transparent film*, direkatkan dengan *hipafix* dan difiksasi dengan plester melingkari tubuh.

- K(+)  
: Kelompok kontrol (+) yang dibersihkan dengan normal salin, dan diberikan gentamisin salep mata secara merata, kemudian ditutup dengan menggunakan *transparent film*, direkatkan dengan *hipafix* dan difiksasi dengan plester melingkari tubuh.
- KA(-)  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan kontrol A (-) yang diambil pada hari ketiga.
- KB(-)  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan kontrol B (-) yang diambil pada hari kesepuluh.
- P1A  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan 1 yang diambil pada hari ketiga.
- P1B  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan 1 yang diambil pada hari kesepuluh.
- P2A  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan 2 yang diambil pada hari ketiga.
- P2B  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan 2 yang diambil pada hari kesepuluh.
- KA(+)  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan kontrol A (+) yang diambil pada hari ketiga.
- KB(+)  
: Pengamatan jumlah lumen pembuluh darah pada preparat histopatologi kelompok perlakuan kontrol B (+) yang diambil pada hari kesepuluh.

### 3.7 Alat dan Bahan

#### 3.7.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

- a. Ekstraksi mentimun: pisau, gelas beker, *rotary evaporator*, wadah maserasi, spatula, batang pengaduk, kertas saring, kain penyaring, neraca.
- b. Serbuk mentimun: pisau, gelas beker, blender, spatula, kertas saring, kain penyaring, neraca, *freeze dryer*.
- c. Uji in vivo: *hand scoon*, *transparent film*, *hipafix*, plester, alat pencukur rambut, pinset, gunting, spidol, logam aluminium berbentuk lingkaran dengan diameter 24 mm, *dry oven*, toples.
- d. Menyonde tikus: *hand scoon*, masker, gelas beker, pengaduk, dan spuit sonde.
- e. Terminasi dan pengambilan organ kulit: toples, kapas, *hand scoon*, pisau bedah, dan gunting bedah.
- f. Pemeriksaan histopatologi: mikroskop trinokuler olympus CX-31.

#### 3.7.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

- a. Ekstraksi mentimun : larutan garam, akuades, mentimun, etanol 96%.
- b. Serbuk mentimun : larutan garam, akuades, mentimun.
- c. Uji in vivo : normal salin, ekstrak mentimun, serbuk mentimun, basis gel, gentamisin salep mata cendo® 0,3%, eter, analsik 45 mg/kgBB.

### 3.8 Prosedur Penelitian

#### 3.8.1 Pemilihan Sampel Tikus

Hewan coba berupa tikus (*Rattus norvegicus*) jenis wistar jantan yang sehat dengan usia 2-3 bulan dan berat badan antara 150-200 gram sebanyak 24 ekor terbagi

dalam delapan kelompok. Masing-masing kelompok menggunakan tiga ekor hewan. Tikus yang dipilih harus memiliki tubuh yang sehat dan normal serta kulit yang sehat.

### 3.8.2 Persiapan Sampel Tikus

Tikus diadaptasikan pada kondisi laboratorium selama 7 hari sebelum diberi perlakuan. Setiap tikus dipelihara dalam 1 kandang yang berbeda dalam suhu kamar atau 20° C ( $\pm 3^\circ$  C). Pencahayaan ruangan diberikan secara artifisial dengan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Tikus diberi pakan standar dan diberikan air minum secara *ad libitum*.

### 3.8.3 Pembuatan Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus*)

Mentimun yang digunakan dalam penelitian ini adalah mentimun varietas biasa dari Jember. Ekstrak mentimun dibuat dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Buah mentimun dicuci dengan larutan garam dan dipotong tipis-tipis. Buah mentimun yang sudah dipotong tipis-tipis kemudian dikeringkan selama 2-3 hari, setelah kering diblender sehingga didapatkan serbuk mentimun. Serbuk yang didapat kemudian diayak agar homogen, kemudian serbuk dimaserasi dengan etanol 96% selama kurang lebih 48 jam dengan diaduk sesekali. Hasil maserasi dipisahkan dan disaring menggunakan kain dan dilanjutkan dengan menggunakan kertas saring. Hasil saringan ini kemudian dikumpulkan dan dievaporasi dengan menggunakan *rotary evaporator* sehingga didapatkan ekstrak kental (Patil *et al.*, 2012).

### 3.8.4 Pembuatan Gel Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus*)

Karbopol, trietanolamin (TEA), dan akuades dikembangkan hingga membentuk gel. Kemudian ditambahkan propilen glikol untuk melembutkan dan membuat gel tersebut tahan lebih lama. Setelah bahan-bahan tersebut dicampurkan, kemudian ditambahkan ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dan diaduk hingga

homogen. Pembuatan gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dilakukan di dalam *Laminar Air Flow* (LAF) untuk meminimalisir atau membunuh mikroorganisme.

Formulasi gel ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

R/ Karbopol	2,5%
Trietanolamin (TEA)	5%
Propilen glikol	5%
Aquadest ad	77,5%
Ekstrak mentimun	10%

Pada penelitian ini digunakan formulasi gel ekstrak mentimun 10% dengan rumus sebagai berikut:

R/ Ekstrak mentimun	5 gram
Dasar gel	45 gram
m.f gel	50 gram

### 3.8.5 Pembuatan Serbuk Mentimun (*Cucumis sativus*)

Mentimun yang digunakan dalam penelitian ini adalah mentimun varietas biasa dari Jember. Serbuk mentimun dibuat dengan menggunakan blender. Buah mentimun dicuci dengan larutan garam, kemudian dibilas dengan air mengalir, dan dipotong kecil-kecil. Buah mentimun yang sudah dipotong kecil-kecil kemudian dihaluskan dengan blender. Hasil blenderan kemudian dimasukkan ke dalam *freeze dryer* sehingga didapatkan serbuk. Kemudian serbuk diayak agar homogen.

### 3.8.6 Pembuatan Gel Serbuk Mentimun (*Cucumis sativus*)

Karbopol, trietanolamin (TEA), dan akuades dikembangkan hingga membentuk gel. Kemudian ditambahkan propilen glikol untuk melembutkan dan membuat gel tersebut tahan lebih lama. Setelah bahan-bahan tersebut dicampurkan, kemudian ditambahkan serbuk kering mentimun (*Cucumis sativus*) dan diaduk hingga homogen. Pembuatan gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) dilakukan di

dalam *Laminar Air Flow* (LAF) untuk meminimalisir atau membunuh mikroorganisme.

Formulasi gel serbuk mentimun (*Cucumis sativus*) yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

R/ Karbopol	2,5%
Trietanolamin (TEA)	5%
Propilen glikol	5%
Aquadest ad	77,5%
Serbuk mentimun	10%

Pada penelitian ini digunakan formulasi gel serbuk mentimun 10% dengan rumus sebagai berikut:

R/ Ekstrak mentimun	5 gram
Dasar gel	45 gram
m.f gel	50 gram

### 3.8.5 Tahap Perlakuan

#### a. Pembuatan Luka Bakar Derajat IIB (*deep partial thickness*)

Sampel tikus dibagi secara acak menjadi delapan kelompok, setiap kelompok terdiri dari tiga hewan coba. Tiap tikus yang memenuhi kriteria kemudian ditimbang dan dicatat hasilnya. Kulit tikus dicukur bulunya terlebih dahulu pada daerah punggung 24 jam sebelum diberikan perlakuan. Pencukuran diusahakan agar tidak menyebabkan abrasi pada kulit. Sebelum pembuatan luka bakar, tikus di anestesi terlebih dahulu menggunakan eter. Selanjutnya pada punggung bagian belakang kulit tikus dibuat luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*) dengan cara menempelkan uang logam panas berbentuk lingkaran pada punggung tikus. Panas diperoleh dengan cara memanaskan uang logam ke dalam *dry oven* dengan suhu 70° C selama lima menit kemudian ditempelkan pada kulit tikus bagian belakang selama 10 detik (Venter *et al.*, 2014; Haghdoost *et al.*, 2013).

#### b. Perawatan Luka Bakar

Setelah tikus diberikan luka bakar derajat IIB (*deep partial thickness*), luka dibersihkan dengan menggunakan normal salin. Selanjutnya masing-masing tikus diperlakukan sesuai dengan kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan P1 diberi gel ekstrak mentimun, kelompok perlakuan P2 diberi gel serbuk mentimun, kelompok K(-) diberi normal salin dan kelompok perlakuan K(+) diberi gentamisin salep mata. Area yang telah diolesi kemudian ditutup menggunakan *transparent film* dan direkatkan dengan *hipafix* kemudian diberi plester melingkar tubuh agar *dressing* tidak mudah lepas. Hewan coba dicegah agar tidak menggaruk, melepas, menjilat atau memakan sediaan topikal yang telah dioleskan. Perawatan dilakukan sehari dua kali selama 10 hari. Selama perawatan tikus diberikan analsik per oral untuk mengurangi rasa nyeri akibat luka bakar.

#### c. Pengambilan Jaringan Kulit

Pada hari ketiga pasca induksi luka bakar kelompok hewan coba kelompok A didekapitasi kemudian jaringan kulit yang diberi perlakuan diambil dan dibuat preparat histopatologi, kemudian pada hari kesepuluh pasca induksi luka bakar hewan coba kelompok B didekapitasi, kemudian jaringan kulit yang diberikan perlakuan diambil dan dibuat sediaan histopatologi. Sediaan kulit yang diambil terutama adalah tepi luka karena penyembuhan luka sebagian besar berawal dari tepi luka. Jaringan kulit yang telah diambil tersebut selanjutnya direndam dalam larutan formalin 10%.

#### 3.8.6 Pembuatan Preparat Histopatologi

Setiap satu sampel kulit hewan coba dibuat masing-masing 3 preparat. Preparat tersebut diwarnai dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (H&E).

### 3.8.7 Pengamatan Histopatologi

Pengamatan histopatologi untuk melihat jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB menggunakan pembesaran lensa obyektif 40 kali. Jumlah lumen pembuluh darah yang dihitung adalah yang terdapat pada lapisan dermis kulit yang mengalami luka bakar. Lumen pembuluh darah yang diamati tampak berupa rongga dengan atau tanpa eritrosit di dalamnya dan dikelilingi sel endotel. Pada pewarnaan hematoxilin dan eosin (H&E) eritrosit akan tampak berwarna merah terang. Pengamatan dilakukan dengan metode *blinding* pada enam lapang pandang secara acak.

### 3.9 Analisis Data

Berdasarkan pengamatan yang dilakukan, hasil dari pengamatan tersebut diuji secara statistik menggunakan *Saphiro-Wilk* untuk menentukan normalitas data dan selanjutnya dianalisis dengan menggunakan metode *One Way ANOVA* jika distribusi data normal, atau diuji dengan *Kruskal Wallis* jika data tidak normal. Setelah uji *One-Way ANOVA*, selanjutnya dilakukan uji *Post hoc* metode LSD dan uji *Independent-Samples T-Test*.