

Penyembuhan luka sayatan menggunakan krim ekstrak teripang laut dan kunyit

(Healing of incision wound using sea cucumber and turmeric extracts cream)

Rahmat Alpayet¹, Aulia Andi Mustika², Anisa Rahma³, Andriyanto Andriyanto², Lina Noviyanti Sutardi^{3*}

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran Hewan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor

² Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor

³ Sub-divisi Farmasi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor

Diterima: 30 November 2022 | Direvisi: 12 Januari 2023 | Disetujui: 19 Januari 2023

Abstrak

Kulit adalah lapisan paling luar yang menutupi dan melindungi tubuh serta bersifat rentan terhadap trauma, seperti luka. Kunyit dan teripang diketahui memiliki khasiat dalam penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas campuran ekstrak teripang dan kunyit dalam bentuk sediaan krim pada penyembuhan luka sayatan pada tikus. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan, galur Sprague Dawley, dan bobot badan 250–300 g dianestesi dan disayat pada bagian kulit, kemudian dibagi ke dalam lima kelompok, yaitu kontrol negatif (luka tanpa pengobatan), kontrol positif (luka yang diobati dengan Bioplacenton® secara topikal), dan tiga kelompok perlakuan (luka yang diobati dengan krim campuran ekstrak teripang laut dan kunyit dengan konsentrasi 0,5%, 1%, dan 2% secara topikal). Parameter penyembuhan luka, yaitu percepatan penutupan luka dan pengurangan peradangan, diamati setiap hari. Data dianalisis secara deskriptif dan diuji menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa luka tikus menutup secara sempurna pada semua kelompok yang diobati. Waktu penyembuhan pada kelompok yang mendapatkan pengobatan (kontrol positif dan perlakuan konsentrasi 0,5%, 1%, dan 2% berturut-turut 8,3 ± 1,5 hari, 10,3 ± 0,6 hari, 9,3 ± 0,6 hari, dan 8,3 ± 1,5 hari) lebih cepat dibandingkan dengan waktu penyembuhan kelompok yang tidak mendapat pengobatan (kontrol negatif 12,6 ± 0,6 hari). Penelitian ini menunjukkan bahwa krim ekstrak teripang laut dan kunyit berpotensi dan efektif untuk penyembuhan luka sayatan, serta dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengobatan luka.

Kata kunci: krim | luka sayatan | teripang laut | ekstrak kunyit | penyembuhan luka

Abstract

Skin is the outermost layer that covers and protects the body and is vulnerable to trauma, such as wounds. Turmeric and sea cucumbers are known to have properties in wound healing. This study aims to determine the effectiveness of a mixture of sea cucumber and turmeric extracts in the form of a cream to heal incision wounds in rats. Twenty-five male white rats, Sprague Dawley strain, and body weights of 250–300 g were anesthetized, and their skins were slashed. The rats were divided into five groups, namely negative control (wounds without treatment), positive controls (wounds treated with Bioplacenton® topically), and three treatment groups (wounds treated with sea cucumber and turmeric extract cream with concentrations of 0.5%, 1%, and 2% topically). Wound healing parameters were observed daily, namely accelerated wound closure and inflammation reduction. Data were analysed descriptively and tested using the non-parametric *Kruskal-Wallis's* test. The results showed that the wounds closed completely in all treated

* Penulis korespondensi: WA: +62 813-1086-4696, E-mail: linans@apps.ipb.ac.id

© The Author(s) 2023. This article is licensed under a Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source and indicate if changes were made.

groups. Healing time in the group receiving treatment (positive control and concentration treatment of 0.5%, 1%, and 2% were 8.3 ± 1.5 days, 10.3 ± 0.6 days, 9.3 ± 0.6 days, and 8.3 ± 1.5 days, respectively) faster than the healing time of the group that did not receive treatment (negative control was 12.6 ± 0.6 days). This study showed that sea cucumber and turmeric extract cream has the potential and is effective for wound healing and can be used as an alternative for wound treatment.

Keywords: cream | incised wound | sea cucumber | turmeric extract | wound healing

Pendahuluan

Luka adalah proses kehilangan kontinuitas epitel pada kulit. Keadaan ini dapat disebabkan oleh trauma benda tajam, trauma benda tumpul, perubahan suhu, paparan zat kimia, ledakan, atau gigitan hewan. Luka pada tubuh dapat menimbulkan rasa sakit, rasa tidak nyaman, kerusakan jaringan, dan dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Proses penyembuhan luka biasanya memerlukan waktu 4–6 minggu jika tanpa pengobatan (Wallace *et al.*, 2022). Oleh karena itu, upaya pengobatan perlu dilakukan agar proses penyembuhan bisa berlangsung lebih cepat. Penyembuhan luka merupakan proses perbaikan kerusakan yang terjadi pada kulit. Proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu usia, anemia, penyakit bawaan, vaskularisasi, nutrisi, kegemukan, obat-obatan, kebersihan personal, dan stres (Nurani *et al.*, 2015).

Teripang merupakan sumber senyawa bernilai tambah tinggi dengan manfaat kesehatan untuk digunakan sebagai bahan fungsional. Teripang memiliki kandungan peptida bioaktif, vitamin, mineral, asam lemak, saponin, karotenoid, kolagen, gelatin, kondroitin sulfat, asam amino, asam lemak, dan senyawa bioaktif yang lain. Kandungan teripang dapat ditambahkan pada berbagai jenis makanan dan tahapan proses produksi bahan biomedis (Pangestuti & Arifin, 2018). Kandungan kolagen yang tinggi dalam ekstrak teripang laut berperan dalam perkembangan tulang, gigi, otot, dan kulit (Alhana *et al.*, 2015). Kandungan kolagen teripang mencapai 72,2% (Li *et al.*, 2020), sehingga sangat potensial untuk dikembangkan dalam berbagai produk untuk pengobatan luka.

Kunyit sebagai jamu dan obat tradisional mempunyai khasiat untuk pengobatan berbagai jenis penyakit. Kunyit sering digunakan oleh masyarakat secara tradisional untuk mengobati berbagai jenis penyakit akibat mikroba, parasit, dan juga sebagai obat luka (Hartati, 2013). Arisonya *et al.* (2014) menyatakan bahwa kunyit secara alami digunakan untuk merawat kulit dan membantu penyembuhan luka.

Kunyit dan teripang diketahui memiliki kandungan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berfungsi untuk menginduksi angiogenesis. Selain itu, kandungan glikosaminoglikan (GAG) dalam teripang akan mengeluarkan asam hialuronat. Asam hialuronat ini berperan memengaruhi kecepatan migrasi sel untuk re-epitelisasi (Majdina *et al.*, 2016). Pada saat ini, penelitian yang menggunakan krim kombinasi kunyit dan teripang belum pernah dilakukan sehingga penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mempelajari efek kombinasi ekstrak kunyit dan teripang. Sediaan krim dipilih dalam penelitian ini karena lebih mudah diaplikasikan, lebih nyaman digunakan pada kulit, serta tidak lengket dan mudah dicuci dengan air dibandingkan dengan sediaan salep, gel, dan pasta (Sharon *et al.*, 2013). Penelitian bertujuan untuk melihat efektivitas krim campuran ekstrak teripang dan kunyit dalam meningkatkan proses penyembuhan luka sayatan.

Metode

Hewan coba

Pelaksanaan penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komisi Etik, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor dengan

nomor 012/KHE/SKE/V/2021. Hewan percobaan yang digunakan ialah sebanyak 25 ekor tikus jantan, galur *Sprague Dawley*, bobot badan 250–300 g, dan secara klinis dalam keadaan sehat. Tikus diberi ransum pakan yang sesuai dengan standar nutrisi BPOM RI. Air minum diberikan secara *ad libitum*. Tikus dipelihara dengan kondisi lingkungan normal dan kondusif untuk tikus, dengan suhu 25–28°C. Tikus dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, masing-masing lima ekor per kelompok (**Tabel 1**).

Tikus diaklimatisasi selama dua minggu. Tikus dianestesi dengan ketamine-xylazine dengan dosis 0,3 ml/kg bobot badan (BB) untuk menghilangkan rasa sakit pada saat diberikan luka sayatan. Setelah tikus teranestesi dengan sempurna, rambut tikus dicukur dengan luas area tidak kurang dari 10% dari permukaan tubuh untuk tempat pemaparan sediaan. Pencukuran dimulai dari pertengahan tulang punggung hingga tulang pangkal paha dan sebagian sisi perut kiri atau kanan. Selanjutnya tikus dibuat luka sayatan sepanjang 3 cm dan diberi krim sesuai dengan kelompok perlakuan. Setelah dibuat luka sayatan, luka tersebut ditutup dengan kasa berpori dan dibalut dengan perban elastis serta plester yang tidak mengiritasi kulit, selama 24 jam. Setelah 24 jam, sisa krim yang masih menempel pada kulit dihilangkan dengan air atau pelarut yang sesuai. Krim dioleskan pada luka (sesuai kelompok perlakuan) setiap hari selama 21 hari. Parameter penelitian meliputi gejala klinis (peradangan) dan percepatan penyembuhan luka pada kulit.

Pembuatan krim campuran ekstrak teripang laut dan kunyit

Rimpang kunyit diperoleh dari pusat studi biofarmaka LPPM IPB. Pembuatan simplisia dilakukan dengan cara rimpang dicuci, dipotong, dan diangin-anginkan hingga kering. Rimpang yang kering digiling hingga menjadi serbuk, selanjutnya disimpan pada suhu 4°C hingga waktu akan digunakan untuk proses ekstraksi. Ekstraksi simplisia menggunakan metode maserasi selama 3×24 jam dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Perbandingan sampel dan pelarut adalah 1:10. Ekstrak yang diperoleh dievaporasi menggunakan alat *rotary evaporator* pada suhu 40°C dan 50 rpm, sehingga dihasilkan ekstrak kental rimpang kunyit. Ekstrak teripang laut diperoleh dari produk komersial. Ekstrak teripang laut (*Stichopus herrmanni*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma domestica* Val) dicampur dengan perbandingan 1:1. Kedua bahan kemudian dicampurkan dengan basis krim dengan konsentrasi 0,5%, 1%, dan 2% dan dihomogenkan.

Pengumpulan dan analisis data

Data yang dikumpulkan mencakup percepatan penyembuhan luka yang dilihat dengan pengamatan luka yang dilakukan setiap hari. Pengambilan data klinis dilakukan dengan melihat tanda peradangan pada kulit, seperti *rubor* (kemerahan), *calor* (panas), *dolor* (sakit), *tumor* (pembengkakan), dan *functio laesa* (kehilangan fungsi fisiologis) selama 21 hari.

Tabel 1 Rancangan percobaan uji penyembuhan luka krim ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit

| Kelompok | Jumlah | Perlakuan |
|----------|--------|---|
| P(-) | 5 ekor | Sayatan luka tanpa diberi perlakuan sebagai kontrol negatif |
| P(+) | 5 ekor | Sayatan luka diberi obat penyembuh luka yaitu Bioplacenton [®] sebagai kontrol positif |
| P0,5 | 5 ekor | Sayatan luka diberi olesan krim campuran ekstrak teripang laut dan kunyit dengan konsentrasi 0,5% |
| P1 | 5 ekor | Sayatan luka diberi olesan krim campuran ekstrak teripang laut dan kunyit dengan konsentrasi 1% |
| P2 | 5 ekor | Sayatan luka diberi olesan krim campuran ekstrak teripang laut dan kunyit dengan konsentrasi 2% |

Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji normalitas, kemudian uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* menggunakan perangkat lunak SPSS versi 24. Selain itu, gambar penyembuhan luka pada hari ke-1, 7, 14, dan 21 ditampilkan untuk mendeskripsikan proses penyembuhan luka secara makroskopis.

Hasil

Pengamatan luka sayat

Hasil pengamatan rata-rata waktu (hari) penyembuhan luka sayatan pada tikus disajikan pada **Tabel 2**. Hasil penelitian menunjukkan pemberian krim kombinasi ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit dalam berbagai konsentrasi mampu mempercepat penyembuhan luka sayatan pada tikus. Penyembuhan luka sayatan tikus kelompok P(-) membutuhkan waktu sekitar 12,6 hari. Pada kelompok P(+) yang menggunakan obat luka komersial menunjukkan hasil penyembuhan luka rata-rata selama 8,3 hari. Kelompok P0,5 menunjukkan waktu penyembuhan luka selama 10,3 hari. Tikus kelompok P1 menunjukkan waktu penyembuhan luka selama 9,3 hari. Kelompok P2 menunjukkan waktu penyembuhan luka selama 8,3 hari. Hasil ini menunjukkan bahwa sediaan krim dengan konsentrasi 2% mempunyai waktu paling cepat dalam menyembuhkan luka sayat dan sama dengan waktu penyembuhan luka tikus pada kelompok P(+) yang menggunakan obat luka komersial. Jika diurutkan, maka rata-rata percepatan waktu penyembuhan dari yang tercepat

ke yang terlama adalah kelompok P2, kelompok P(+), kelompok P1, kelompok P0,5 dan terakhir kelompok P(-).

Hasil pengamatan klinis proses penyembuhan luka disajikan pada **Gambar 1**. Gambaran klinis pengamatan pada hari ke-1 menunjukkan kulit tikus memiliki luka yang terbuka. Pengamatan pada hari ke-7 luka sayatan pada tikus mulai menutup dan menunjukkan pengurangan tanda-tanda radang. Pengamatan pada hari ke-14 menunjukkan luka sayatan kulit tikus sudah menutup dengan sempurna. Berdasarkan gambar, terlihat jika pada P2 luka sudah menutup sempurna di hari ke-7, sedangkan pada perlakuan lain luka baru menutup pada hari ke-14, dan untuk kelompok tanpa perlakuan penyembuhannya lebih lama.

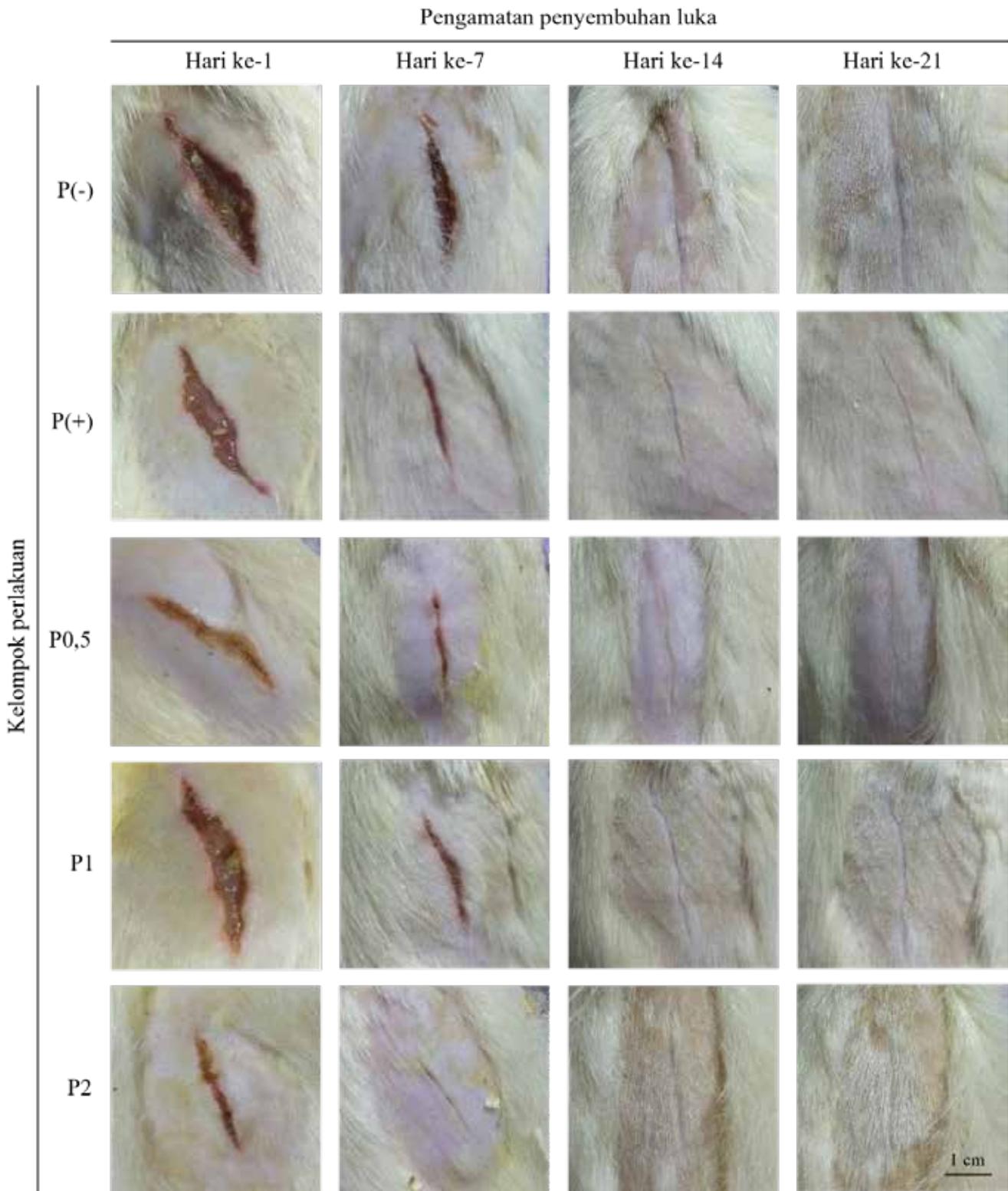
Pembahasan

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh manusia, bertanggung jawab atas sekitar 16% dari total bobot badan. Dua lapisan struktural utama yang membentuk kulit adalah epidermis dan dermis, yang disatukan oleh membran dasar. Kulit menjadi pelindung utama tubuh terhadap faktor lingkungan yang berbahaya, dengan peran penting dalam menjaga homeostasis tubuh. Luka didefinisikan sebagai gangguan integritas kulit yang menyebabkan kehilangan fungsi dan menimbulkan mekanisme penyembuhan (Stan *et al.*, 2021). Penyembuhan luka secara normal berlangsung melalui fase inflamasi, proliferasi dan remodelasi. Oleh karena

Tabel 2 Rata-rata waktu (hari) penyembuhan luka sayat pada tikus setelah pemberian krim campuran ekstrak teripang laut dan kunyit

| Kelompok | Rata-rata waktu penyembuhan luka (hari) | Rentang waktu |
|----------|---|---------------|
| P(-) | 12,6 ± 0,6 ^a | 10,9-14,3 |
| P(+) | 8,3 ± 1,5 ^b | 7,0-9,6 |
| P0,5 | 10,3 ± 0,6 ^c | 8,8-11,8 |
| P1 | 9,3 ± 0,6 ^d | 7,8-10,8 |
| P2 | 8,3 ± 0,6 ^b | 7,0-9,6 |

P(-): Luka sayat tanpa diberi obat luka; P(+): Luka sayat diberi Bioplacenton[®]; P0,5: Luka sayat diberi krim campuran ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit 0,5%; P1: Luka sayat diberi krim campuran ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit 1%; P2: Luka sayat diberi krim campuran ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit 2%. Huruf superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menandakan ada perbedaan nyata pada proses penyembuhan.



Gambar 1 Pengamatan klinis perkembangan penyembuhan luka sayat pada tikus setelah pemberian krim campuran ekstrak teripang laut dan kunyit. P(-): Luka sayat tanpa diberi obat luka; P(+): Luka sayat diberi Bioplacenton[®]; P0,5: Luka sayat diberi krim campuran ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit 0,5%; P1: Luka sayat diberi krim campuran ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit 1%; P2: Luka sayat diberi krim campuran ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit 2%. Garis skala: 1 cm.

itu, kehadiran zat aktif yang mampu mempercepat ketiga fase tersebut akan mempercepat proses penyembuhan luka.

Teripang memiliki beberapa kandungan yang berfungsi dalam proses penyembuhan luka, di antaranya asam lemak, kondroitin sulfat, glikosaminoglikan (GAG), dan lebih dari 70% kolagen (Li *et al.*, 2020; Putra *et al.*, 2022). Kandungan protein yang tinggi pada ekstrak teripang dapat meningkatkan regenerasi sel-sel yang mati akibat luka sehingga mampu menyembuhkan luka. Kandungan protein pada ekstrak teripang diketahui menyebabkan peningkatan proliferasi fibroblas. Menurut Damaiyanti (2015), ekstrak teripang merangsang PDGF (*platelet derived growth factor*) dan TGF (*transforming growth factor*) untuk interaksi fibroblas, dan merangsang FGF (*fibroblast growth factor*) untuk proliferasi fibroblas sehingga penyembuhan luka menjadi lebih cepat.

Kandungan lain teripang yang diduga mempunyai pengaruh pada penyembuhan luka adalah omega 3 dan saponin (Damaiyanti, 2015). Omega 3 merupakan asam lemak tak jenuh yang banyak ditemukan pada minyak ikan dan banyak mengandung EPA dan DHA yang berfungsi sebagai antiinflamasi. Omega 3 menyebabkan peningkatan sintesis kolagen dengan cara menurunkan faktor PGE₂ dan pemberian antiinflamasi yang tepat dapat meningkatkan prokolagen dalam proses penyembuhan luka (Pangestuti & Arifin, 2018).

Kolagen adalah protein yang paling banyak ditemukan di tubuh. Pada saat proses penyembuhan luka, kolagen disintesis oleh sel seperti fibroblas. Jenis, jumlah, dan susunan kolagen akan terus mengalami perubahan selama proses penyembuhan luka. Kolagen III disintesis pertama kali pada tahap awal penyembuhan luka, kemudian digantikan oleh kolagen I yang dominan terdapat di kulit. Pemodelan kembali (*remodeling*) kolagen berlanjut selama berbulan-bulan setelah penutupan luka. Jika tidak ada gangguan selama proses berjalan, maka kekuatan tarikan jaringan akan meningkat sehingga

mencapai 80-85% dari kekuatan jaringan normal. Jenis kolagen yang paling banyak ditemukan pada teripang adalah kolagen tipe I dan fibril kolagen echinodermata berbentuk gelendong simetris dan pendek (Senadheera *et al.*, 2020).

Kandungan ekstrak kunyit juga diketahui dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Wientarsih *et al.*, 2012). Salah satu kandungan dalam kunyit yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka adalah kurkuminoid. Senyawa kurkuminoid telah terbukti memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi. Kunyit sebagai antiinflamasi memiliki efektivitas yang sama dengan hidrokortison asetat dan indometasin yang berfungsi sebagai anti-inflamasi (Mohanty & Sahoo, 2017). Kurkumin juga telah terbukti meningkatkan kemampuan penyembuhan luka secara signifikan (Wathoni, 2016). Senyawa lain yang dapat membantu proses penyembuhan luka, antara lain senyawa saponin, flavonoid, polifenol, dan minyak atsiri yang dapat mengaktifasi makrofag. Dengan demikian, kandungan dalam kunyit efektif dalam proses penyembuhan luka.

Pada penelitian ini, respons inflamasi pada tikus kelompok P2 berlangsung lebih cepat dibandingkan kelompok yang lain. Luka pada kelompok perlakuan P0,5, P1, dan P2 lebih cepat sembuh dibandingkan kelompok P(-) karena dipengaruhi oleh efek sinergis kinerja kandungan ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit. Luka terlihat paling cepat sembuh pada pemberian krim dengan konsentrasi 2% (P2). Pada konsentrasi 2%, kesembuhan bahkan terjadi lebih cepat jika dibandingkan dengan pemberian Bioplacenton® pada kelompok P(+). Percepatan penyembuhan pada kelompok perlakuan disebabkan karena efek sinergis kerja senyawa aktif yang terdapat di dalam kunyit dan teripang. Kandungan kurkumin dalam kunyit dapat menghambat aktivitas sitokin inflamasi, seperti IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan protein penghambat migrasi sehingga respons inflamasi dapat dipercepat (Shome *et al.*, 2016). Sementara itu, kandungan *hyaluronic acid* dalam teripang akan

memicu peningkatan sitokin pro-inflamasi dan infiltrasi sel inflamasi menuju ke daerah yang luka pada awal proses inflamasi (Sari & Budijono, 2020).

Simpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa krim kombinasi ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Kelompok perlakuan krim ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit dengan konsentrasi 0,5%, 1%, dan 2% memiliki waktu penyembuhan yang lebih cepat, yaitu berturut-turut selama $10,3 \pm 0,6$ hari, $9,3 \pm 0,6$ hari, dan $8,3 \pm 1,5$ hari lebih cepat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diberi obat luka yang membutuhkan waktu penyembuhan selama $12,6 \pm 0,6$ hari. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak teripang laut dan ekstrak kunyit efektif dalam penyembuhan luka sayatan pada tikus.

Ucapan terima kasih: Penulis mengucapkan terima kasih kepada SKHB IPB atas izin yang diberikan untuk penggunaan fasilitas laboratorium.

Pendanaan: Tidak ada.

Konflik kepentingan: Semua penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Kontribusi penulis:

RA melaksanakan penelitian dan analisis data, AAM dan AA bertanggung jawab terhadap hewan coba, LNS merancang penelitian dan menulis artikel, dan AR menulis artikel.

Referensi

- Alhana, Suptijah P, Tarman K. 2015. Ekstraksi dan karakterisasi kolagen dari daging *teripang gamma*. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan*, 18(2): 150–161. DOI: 10.17844/jphpi.2015.18.2.150.
- Arisonya S, Wibisono G, Aditya G. 2014. Efektivitas ekstrak kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap jumlah sel makrofag dan diameter pada lesi ulkus traumatikus. *Jurnal B-Dent*, 1(2): 118–125. DOI:10.33854/JBD.V1I2.16.
- Damaiyanti DW. 2015. Karakterisasi ekstrak air teripang emas (*Stichopus hermannii*). *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*, 9(1): 74–81.
- Hartati SY. 2013. Khasiat kunyit sebagai obat tradisional dan manfaat lainnya. *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri*, 19(2): 5–9.
- Li PH, Lu WC, Ko WC, Chan YJ, Jung CC, Le Huynh DT, Ji YX. 2020. Extraction and characterization of collagen from sea cucumber (*Holothuria cinerascens*) and its potential application in moisturizing cosmetics. *Aquaculture*, 515: 734590. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2019.734590.
- Majdina S, Mulawarmanti D, Rizka Y. 2016. Efektifitas kombinasi terapi oksigen hiperbarik dan gel teripang emas (*Stichopus hermannii*) terhadap peningkatan jumlah osteoblas pada tikus diabetes melitus yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis*. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*, 10(1): 31–41.
- Mohanty C, Kahoo SK. 2017. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discovery Today*, 22(10): 1582–1592. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.07.001.
- Nurani D, Keintjem F, Losu FN. 2015. Faktor-faktor yang berhubungan dengan proses penyembuhan luka post sesectio caesarea. *Jurnal Ilmiah Bidan*, 3(1): 1–6.
- Pangestuti R, Arifin Z. 2018. Medicinal and health benefit sfects of functional sea cucumbers. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(3): 341–351. DOI: 10.1016/j.jtcme.2017.06.007.
- Putra BP, Sahara MP, Asvini CIA, Ari IGBS, Permata KD, Pranayoga K, Srigede LD, Resti N, Risqiana NA, Inayah N, Roliskana SK, Bahri LB, dan Nurhidayati. 2022. Nutraceutical dari teripang sebagai terapi adjuvan osteoarthritis. *Lombok Medical Journal*, 1(2): 118–126.
- Sari RP, Budijono SCS. 2020. Characterization and potency of *Stichopus hermannii* ethanol extract on oral wound healing. *Odonto Dental Journal*, 17(1): 9–17. DOI: 10.30659/odj.7.1.9-17.

- Senadheera TRL, Dave D, Shahidi F. 2020. Sea cucumber derived type I collagen: a comprehensive review. *Marine Drug*, 18(9): 471. DOI: 10.3390/md18090471.
- Sharon N, Anam S, Yuliet Y. 2013. Formulasi krim antioksidan ekstrak etanol bawang hutan (*Eleutherine palmifolia L. Merr*). *Online Jurnal of Natural Science*, 2(3): 111–122.
- Shome S, Talukdar AD, Choudhury MD, Bhattacharya MK, Upadhyaya H. 2016. Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(2016): 1481–1500. DOI: 10.1111/jphp.12611.
- Stan D, Tanase C, Avram M, Apetrei R, Mincu NB, Mateescu AL, Stan D. 2021. Wound healing application of creams and “smart” hydrogels. *Experimental Dermatology*, 30: 1218–1232. DOI: 10.1111/exd.14396
- Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. 2022. Wound Healing Phases. [Updated 2022 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/>.
- Wathoni N. 2016. Alasan kurkumin efektif mempercepat penyembuhan luka di kulit. *Majalah Farmasetika*, 1(3): 1–3. DOI:10.24198/farmasetika.v1i3.9722.
- Wientarsih I, Winarsih W, Sutardi N. 2012. Aktivitas penyembuhan luka oleh gel fraksi etil asetat rimpang kunyit pada mencit hiperglikemik. *Jurnal Veteriner*, 13(3): 251–256.