

Pengujian Efektifitas Obat Penyembuhan Luka Gentavar[®] pada Hewan Model Tikus dan Uji Klinis Pada Anjing

(Effectivity Test of Gentavar[®] for Wound Healing in Animal Mouse Models and Clinical Trials in Dogs)

Elpita Tarigan¹, Mawar Subangkit², Yusa Irarang¹, Hamdika Yendri Putra^{1*}, Dodi Irwan Suparno³, Dertina Marni Purba⁴, Vetty Ramadhaniah⁴

¹eLRosa Laboratory iRATco Group, Jalan Raya Dramaga, Dramaga, 16680, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

²Divisi Patologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University Jalan Agatis Kampus IPB Dramaga, Dramaga, 16680, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

³PT. Satwa Bahagia Indonesia, Jalan Pangeran Sogiri No. 103, Bogor Utara, 16154, Kota Bogor, Jawa Barat, Indonesia

⁴PT. Tunas Daya Vetama, Jalan Angsana No.17, Ciomas, 16132, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

Diterima: 01/12/2022, Disetujui: 06/02/2023, Terbit Online: 30/09/2023

*Penulis untuk korespondensi: hamdika.yendri@gmail.com

ABSTRAK

Gentavar[®] merupakan produk antibiotika topikal yang dapat digunakan untuk mengurangi infeksi bakteri dalam penyembuhan luka terbuka. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektifitas kandidat obat penyembuhan luka pada hewan model tikus. Tujuan lain penelitian ini adalah untuk menguji secara klinis sediaan yang digunakan pada hewan anjing. Hewan coba tikus dibuat model luka terbuka dengan metode insisi. Luka sayat dibuat sepanjang 1 cm pada bagian punggung tikus. Kemudian dilakukan pengolesan sediaan. Dilakukan observasi selama 14 hari. Parameter yang diamati berupa kondisi luka dan histopatologi. Penelitian pada anjing dilakukan dengan mengoleskan sediaan pada luka terbuka anjing. Pengamatan dilakukan selama 7 hari terhadap kondisi luka. Persembuhan lebih cepat ditemukan pada kelompok tikus yang dioleskan sediaan dua kali dosis dibandingkan dengan kontrol positif. Perbaikan yang ditemukan terlihat dari proporsi luka, pengamatan kondisi luka dan histopatologi. Pada hewan anjing ditemukan persembuhan lebih cepat ditemukan pada kelompok yang diberikan sediaan salep uji dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan sediaan. Sediaan Gentavar[®] memiliki khasiat dalam penyembuhan luka lebih efektif dibandingkan dengan kontrol positif. Efek maksimal ditemukan pada pemberian dua kali dosis sediaan.

Kata kunci: Anjing, antibiotik, luka, persembuhan, tikus

ABSTRACT

As a protective organ in almost all parts of the body, the skin is very easy to get injured. This study aims to test the effectiveness of wound healing drug candidates in animal models of rats. Another purpose of the study was to clinically test the preparations used in canine animals. Rat experimental animals were modeled open wounds by the incision method. Cut wounds are made 1 cm long on the back of the rat. Then apply the smearing of the preparation. Observed for 14 days. The observed parameters are the condition of the wound and histopathology. Research on dogs is carried out by applying the preparation to the dog's open wounds. Observations were made for 7 days on the condition of the wound. A faster recovery was found in the group of mice applied at twice the dose compared to the positive control. The improvements found can be seen from the proportion of wounds, observation of the condition of the wound and histopathology. In canine animals, faster recovery was found in the group given the test ointment preparation compared to the group that was not given the preparation. Gentavar[®] preparations have properties in wound healing more effectively compared to positive control. The maximum effect is found on the administration of twice the dosage of the preparation.

Keywords: Antibiotics, dogs, healing, rodents, wounds

1. Pendahuluan

Salah satu organ tubuh yang letaknya paling luar, berfungsi sebagai sawar tubuh dengan lingkungan dan sangat mudah terluka adalah kulit. Sebagai organ pelindung hampir di seluruh bagian tubuh, kulit sangat mudah mengalami cedera. Cedera yang paling sering terjadi adalah luka (*vulnus*)^[1]. Luka dapat terjadi akibat beberapa faktor. Faktor tersebut diantaranya adalah trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Berdasarkan bentuknya, luka terbagi atas dua jenis yaitu luka tertutup dan luka terbuka. Luka terbuka pada kulit dapat mengganggu integritas kulit^[2]. Luka dapat dibedakan berdasarkan penyebab dan karakteristik luka. Berdasarkan penyebabnya, terdapat *vulnus contusum* (luka memar), *vulnus abrasi* (luka lecet), *vulnus laceratum* (luka robek), *vulnus punctum* (luka tusuk), *vulnus schlopetum* (luka tembak), *vulnus morsum* (luka gigitan), *vulnus incisivum* (luka sayat) (Lazarus *et al.* 1994). Salah satu *vulnus* yang sering terjadi pada anjing adalah *vulnus laceratum* atau luka robek^[3]. *Vulnus laceratum* adalah luka yang berbentuk tidak beraturan akibat terkena benda tajam atau tumpul yang menembus kulit atau otot^[4]. Pada hewan luka robek dapat terjadi akibat aktivitas sehari-hari. Bersinggungan dengan permukaan yang tajam, cakaran, gigitan merupakan salah satu kasus yang umum ditemukan oleh dokter hewan praktisi. Luka dapat mengakibatkan kerugian pada hewan yaitu kesakitan, penurunan nafsu makan, infeksi sekunder. Ditinjau dari sisi ekonomi luka yang telah menyebabkan infeksi akan merugikan pemilik karena hewan harus mendapat penanganan medis yang membutuhkan biaya tambahan^[5].

Secara fisiologis, saat terjadi perlukaan pada kulit, maka akan terjadi secara otomatis proses penyembuhan dan regenerasi sel sebagai respon fisiologis tubuh yang melalui fase inflamasi, fase proliferasi dan fase *remodeling*^[6]. Proses penyembuhan luka adalah suatu proses fisiologi yang melibatkan komponen - komponen berupa sel-sel dan substansi kimia yang di mana ini diperlukan di dalam proses inflamasi, angiogenesis, dan deposisi kolagen. Infeksi luka merupakan salah satu masalah serius dalam praktik klinis dan dapat menyebabkan sensitivitas respons imun dan Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS)^{[6][7]}.

Luka sangat erat kaitannya dengan infeksi sekunder bakteri. Jenis bakteri *Staphylococcus aureus*

dan *Pseudomonas aeruginosa* adalah patogen bakteri yang paling umum ditemukan pada luka yang terinfeksi^[7]. Bakteri tersebut merupakan mikroflora normal yang ada pada kulit. Luka menyebabkan terbukanya jaringan di bawah kulit yang akan menyebabkan bakteri sangat mudah berkembang didalam nagian yang terbuka. Pengobatan pada luka saat ini masih tergantung pada penggunaan antibiotika. Antibiotika akan menghambat perkembangan bakteri, sehingga perbaikan jaringan akan semakin cepat berlangsung. Jenis antibiotika seperti bacitracin, neomycin, dan mupirocin paling sering digunakan untuk mengobati infeksi luka. Saat ini mulai dikembangkan produk antibiotika yang digunakan secara topikal. Produk Gentavar[®] yang digunakan dalam penelitian ini adalah salah satunya. Produk tersebut mengandung gentamycin sebagai bahan aktif utama yang berfungsi sebagai antibakteri dalam perawatan luka. Antibiotika gentamycin biasanya diberikan secara topikal atau oral tergantung pada tingkat keparahan infeksi. Namun, penggunaan antibiotika yang berlebihan dapat menyebabkan efek samping dan meningkatkan risiko resistensi antimikroba. Khususnya, antibiotika dapat menunda penyembuhan luka^[8]. Oleh karena itu, diperlukan strategi baru untuk mengobati luka yang terinfeksi. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektifitas kandidat obat penyembuhan luka pada hewan model tikus. Tujuan lain penelitian ini adalah untuk menguji secara klinis sediaan yang digunakan pada hewan anjing.

2. Materi dan Metode

2.2. Uji Khasiat

Penelitian ini menggunakan hewan coba sebanyak 36 tikus jantan *Sprague Dawley*, berusia 6 minggu, dengan berat badan sekitar 120–150 gram yang dibeli dari iRATco *Laboratory* (IND). Prosedur penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dengan nomor etik 001/KEH/SKE/I/2023. Adaptasi dilakukan untuk menyamakan kondisi hewan sebelum dimulainya penelitian. Durasi waktu adaptasi hewan yang disarankan untuk rodensia sekitar 1-7 hari. Setelah masa adaptasi, tikus dibagi menjadi beberapa kelompok seperti pada **Tabel 1**.

Pemeliharaan hewan dilakukan dengan pemberian pakan diet rodensia (18% protein kasar, 5,7% Lemak dan 14% serat kasar) selama percobaan. Hewan diberikan minum air bersih khusus untuk minum. Air minum disediakan secara adlibitum.

Tabel 1. Pembagian kelompok perlakuan

Kelompok	Perlakuan	Model	Jumlah
Kontrol negatif	diberikan Gel Basis	model sayatan garis	9
Kontrol positif	diberikan Gentamycin salep	model sayatan garis	9
Dosis 1	diberikan obat 1x per hari	model sayatan garis	9
Dosis 2	diberikan obat 2x per hari	model sayatan garis	9

Pada satu hewan akan dibuat model sayatan garis. Model ini dilakukan dengan membuat sayatan 1 cm hingga memotong bagian epidermis kulit. Sayatan akan dilakukan di bagian punggung dengan orientasi regio thoraks bagian dorsal tengah punggung hewan. Setelah 24 jam pemodelan, luka dibersihkan dengan lembut dengan penyeka garam Normal steril. Sekitar 1 mg *Base* gel dan kandidat obat dengan 2 konsentrasi berbeda aplikasikan secara topikal pada luka. Perawatan diberikan sekali sehari selama 7 hari. Hewan-hewan model dikorbankan pada hari ke-3, 5 dan 7 dengan jumlah 3 hewan per kelompok di-eutanasia.

Kulit diisolasi setelah hewan coba mati dan dilakukan pengambilan gambar berupa foto. Foto-foto luka akan direkam menggunakan kamera digital (Cannon EOS D1100, Tokyo, Jepang) dari area luka, panjang, dan diameter. Foto tersebut dianalisis menggunakan perangkat lunak ImageJ (*National Institute of Health*, Amerika Serikat). Persentase area luka sisa setelah penyembuhan akan dihitung menggunakan rumus berikut ^[9]:

$$TN/T0 \times 100\%$$

T0: area luka awal pada hari setelah infeksi

TN: area luka sisa pada hari N setelah perawatan

Biopsi kulit bagian yang mengalami luka akan dikoleksi pada hari ke 3, 5, dan 7. Spesimen akan awetkan menggunakan formaldehida buffer 10% selama 24 jam, Didiamkan dalam parafin setelah dehidrasi, dan dibersihkan menggunakan seri etanol ke xylene. Blok parafin dipotong menjadi bagian jaringan 5- μ m dan dipasang pada slide mikroskopis untuk pewarnaan. Slide sampel diwarnai menggunakan hematoxylin dan eosin (HE).

2.2. Uji Klinis

Sebanyak 10 anjing dengan luka kulit akan

digunakan dalam penelitian ini dan dibagi menjadi kelompok yang berbeda; (i) Kelompok kontrol, luka yang diobati menggunakan dasar gel dan (ii) Kelompok pengobatan, luka yang diobati menggunakan kandidat obat.

Foto luka akan dianalisis menggunakan analisis gambar untuk mengukur ukurannya. Dan ukuran luka akan dibandingkan antara kontrol dan kelompok perlakuan. Sedangkan lama luka diamati dengan mengukur luka hingga luka sembuh sempurna. Persentase area luka sisa setelah penyembuhan akan dihitung menggunakan rumus berikut ^[9]:

$$TN/T0 \times 100\%$$

T0: area luka awal pada hari setelah infeksi

TN: area luka sisa pada hari N setelah perawatan

2.2. Analisis data

Analisis nilai patologi klinis dan data berat badan Analisis *One-Way ANOVA* digunakan untuk data yang terdistribusi normal dan data varians yang sama. Kruskal Wallis untuk data yang terdistribusi tidak normal dan data varians yang tidak merata. Jika ANOVA signifikan, *Tukey-HSD* akan digunakan untuk perbandingan berpasangan antara kelompok yang diobati dan kontrol dan jika *Kruskal Wallis* signifikan, tes Dunncan akan digunakan untuk perbandingan berpasangan antara kelompok yang diobati dan kelompok kontrol.

3. Hasil

3.2. Hasil Uji Khasiat

3.2.1. Pegamatan Kondisi Luka

Berdasarkan hasil pengamatan patologi anatomi **Tabel 2.** diukur kondisi makroskopis luka pada hari ke 3,7, dan 10 penelitian. Kelompok kontrol positif memiliki luka yang masih terbuka pada hari ke 3 dengan jaringan yang masih mengalami peradangan dan kondisi luka yang basah. Kondisi tersebut berbeda dengan kontrol positif dan kelompok dosis 1 dan 2. Pada hari ke 5 ditemukan kelompok dosis 1 sudah mengalami persembuhan namun sebagian luka pada dosis 2 masih terbuka. pada pengamatan di hari ke-7 ditemukan luka pada kelompok dosis 1 dan 2 sudah mengecil dan mengering. Kelompok kontrol positif dan negatif masih terlihat luka yang berukuran besar. Hasil pengukuran dan analisis statistik disajikan pada **Tabel 3.** Tidak ditemukan adanya perbedaan yang nyata dalam

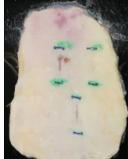
uji statistik pada kelompok kontrol positif, dosis 1 dan 2. Namun perbedaan yang nyata terlihat pada kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Berdasarkan hasil pengamatan patologi anatomi **Tabel 2.** diukur kondisi makroskopis luka pada hari ke 3,7, dan 10 penelitian. Kelompok kontrol positif memiliki luka yang masih terbuka pada hari ke 3 dengan jaringan yang masih mengalami peradangan dan kondisi luka yang basah. Kondisi tersebut berbeda dengan kontrol positif dan kelompok dosis 1 dan 2. Pada hari ke 5 ditemukan kelompok dosis 1 sudah mengalami persembuhan namun sebagian luka pada dosis 2 masih terbuka. pada pengamatan di hari ke-7 ditemukan luka pada kelompok dosis 1 dan 2 sudah mengecil dan mengering. Kelompok kontrol positif dan negatif masih terlihat luka yang berukuran besar. Hasil pengukuran dan

analisis statistik disajikan pada **Tabel 3.** Tidak ditemukan adanya perbedaan yang nyata dalam uji statistik pada kelompok kontrol positif, dosis 1 dan 2. Namun perbedaan yang nyata terlihat pada kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Hasil pengamatan histopatologi terhadap kulit ditemeukan bahwa kelompok dosis 1 dan 2 mengalami peradangan yang lebih ringan pada hari ke 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif. Hal tersebut dapat dilihat dari sedikitnya infiltrasi sel radang yang muncul. Kelompok kontrol negatif memiliki warna lebih kemerahan yang menunjukkan banyaknya sel radang. Pada hari ke 5 kelompok dosis 1 dan 2 sudah mulai terbentuk jaringan kulit yang baru. Dan pada hari ke 7 jaringan kulit sudah terbentuk secara keseluruhan.

Tabel 2. Perbandingan persembuhan luka pada tikus di hari ke-3,5, dan 7 pengamatan

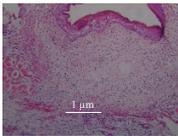
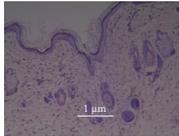
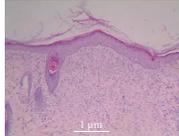
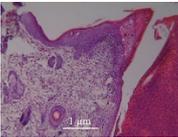
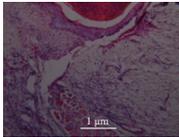
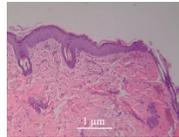
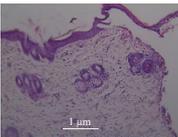
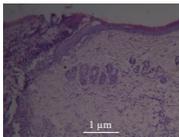
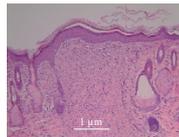
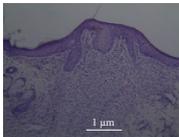
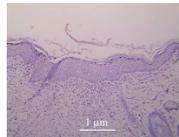
Kelompok	Hari ke-3	Hari ke-5	Hari ke-7
Kontrol Positif			
Kontrol Negatif			
Dosis 1			
Dosis 2			

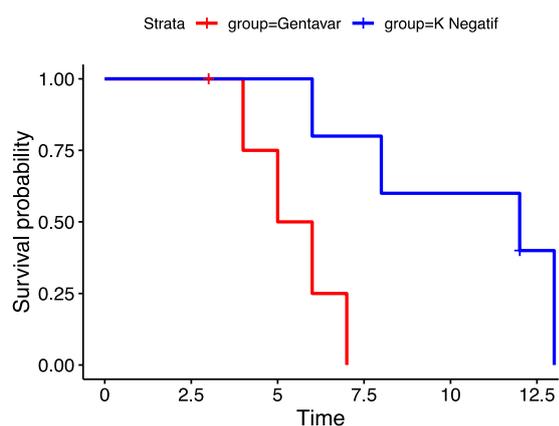
Tabel 3. Proporsi sisa luka (%) pada hari ke 3,5, dan 7 observasi.

Kelompok	Hari ke-3	Hari ke-5	Hari ke-7
Kontrol Negatif	77.97 ± 7.66 ^b	71.38 ± 14.67 ^b	42.07 ± 32.89 ^b
Kontrol Positif	81.81 ± 4.91 ^a	58.62 ± 8.54 ^a	34.28 ± 25.53 ^a
Dosis 1	74.69 ± 19.93 ^a	62.46 ± 5.22 ^a	17.63 ± 23.17 ^a
Dosis 2	73.24 ± 3.79 ^a	58.20 ± 21.25 ^a	12.02 ± 30.24 ^a

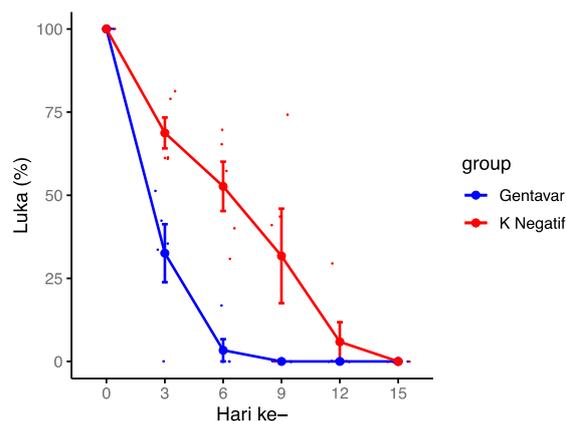
keterangan: Huruf superskrip yang berbeda menunjukkan perbedaan nyata dengan selang kepercayaan 95%

Tabel 4. Hasil pengamatan histopatologi pada hari ke-3,5, dan 7 observasi

Kelompok	Hari ke-3	Hari ke-5	Hari ke-7
Kontrol Positif			
Kontrol Negatif			
Dosis 1			
Dosis 2			



Gambar 1. Perbandingan waktu persembuhan luka antar kelompok



Gambar 2. Grafik perkembangan luas luka antar kelompok

Tabel 5. Hasil analisa persentase persembuhan luka

Kelompok	#ID	hari ke-0	hari ke-3	hari ke-6	hari ke-9	hari ke-12	hari ke-15
Kontrol negatif	1	100	61.174	30.974	0	0	0
	2	100	61.495	57.238	40.896	0	0
	3	100	60.857	40.039	0	0	0
	4	100	78.967	69.723	74.242	29.525	0
	5	100	81.2	65.326	43.568	0	0
Gentavar	1	100	33.713	0	0	0	0
	2	100	51.403	16.809	0	0	0
	3	100	42.365	0	0	0	0
	4	100	35.369	0	0	0	0
	5	100	0	0	0	0	0

3.2. Hasil Uji Klinis pada Hewan Anjing

Sejumlah 10 luka pada hewan anjing digunakan pada penelitian ini dimana 5 luka digunakan untuk kontrol negatif yaitu luka diberikan basis gel saja dan 5 luka diberikan obat uji gentavar dengan hasil sebagai berikut (**Gambar 1, 2 dan Tabel 5**).

Tabel 6 menunjukkan perbandingan luka pada hewan anjing di hari ke 0 sebelum perawatan dan pada hari ke 7. Terlihat adanya perbedaan yang nyata secara inspeksi terhadap kondisi luka. Luka yang pada hari ke-0 menunjukkan amsih kemerahan, dan basah. perlahan menjadi kering, dan mulai terbentuk jaringan kulit baru.

4. Pembahasan

Kesembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks dan dinamis. Berlangsungnya proses tersebut melibatkan banyak sel dan jaringan. Gambaran kesembuhan luka dapat ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi. Jaringan granulasi merupakan jaringan ikat muda yang mengisi daerah perlukaan menggantikan jaringan yang rusak akibat luka ^[10]. Jaringan granulasi muncul sejak hari ketiga dan keempat pasca luka. Terbentuknya jaringan granulasi ditandai dengan terbentuknya kapiler baru (angiogenesis), infiltrasi sel radang terutama makrofag dan fibroblas (jaringan ikat) pada daerah luka ^[11,12].

Setiap fase dalam penyembuhan luka merupakan tahapan yang sangat penting, dengan tiap fase memegang peranan tersendiri dalam membantu proses penyembuhan luka ^[13]. Fase yang pertama yakni hemostasis dan inflamasi yang terjadi beberapa saat setelah terjadinya cedera dan berlangsung selama 3 hari, berperan dalam menghentikan perdarahan

dengan vasokonstriksi pembuluh darah serta mengaktifkan trombosit sehingga terjadi perlekatan pada kolagen dan membentuk sumbatan trombosit yang menghasilkan eschar sebagai penutup dan pelindung proses penyembuhan luka selama 5-10 menit awal ^[14]. Kemudian terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dan terdapat substansi sel inflamasi berupa *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Insulin-like Growth Factor* (IGF), *Plateled-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β) yang berperan untuk kemotaksis neutrophil, makrofag, sel mast, sel endothelial dan fibroblast ^{[15][14]}.

Tujuan adanya sel inflamasi pada awal proses penyembuhan luka sebagai barrier untuk mencerna bakteri/ mikroorganisme serta kotoran pada luka yang dapat menyebabkan terjadinya infeksi. Kemudian dalam waktu 24 jam, akan terbentuk bekuan fibrin, aktivasi mitosis sel basal pada epidermis dan migrasi serta proliferasi sel epitel pada bagian dermis. Sehingga dalam waktu 24-48 jam, telah dihasilkan lapisan epitel tipis yang sulit terputus ^{[14][16][17]}. Setelahnya, ketika memasuki hari ke-3 akan terbentuk jaringan granulasi sebagai tahapan fase proliferasi dari gabungan elemen seluler, sel inflamasi dan fibroblast, yang muncul bersamaan dengan kapiler baru pada jaringan longgar ekstraseluler dari matriks kolagen, fibronektin dan asam hialuronik ^{[16][17]}. Pada hari ke-5, terjadi puncak neovaskularisasi dengan tahapan-tahapan yang terdiri atas proteolitik pembuluh darah induk sehingga memungkinkan pembentukan tunas kapiler, migrasi sel endotel menuju rangsang angiogenik, proliferasi sel endotel, maturasi sel endotel ^[14]. Keadaan ini ada terus berlanjut hingga hari ke-14 mulai terjadi maturasi

Tabel 6. Perbandingan gambaran luka makroskopis pada hari 0 dan ke-7

Kelompok	Hari ke-0	Hari ke-7
Kontrol Negatif		
Gentavar		

dan re-epitelisasi yakni saat fibroblast mengeluarkan KGF (*Keratinocyte Growth Factor*) untuk stimulasi mitosis sel epidermal sehingga ketebalan normal epidermis akan kembali karena diferensiasi sel permukaan menghasilkan epidermis matang yang disertai dengan keratinisasi permukaan.

Setelah berlangsungnya proses re-epitelisasi, protein membran basal kembali muncul dalam pola yang teratur dari tepi luka bagian dalam membentuk pola seperti risleting dan sel-sel epidermal mulai kembali pada kondisi normalnya ^{[16][18]}. Proses penyembuhan luka secara normal, dapat juga dipengaruhi oleh berbagai faktor yang menghambat proses penyembuhan luka, sehingga diperlukan pengobatan yang dapat menjaga dan mempercepat proses penyembuhan luka.

Pengamatan secara patologi anatomi pada hewan yang dibuat model luka insisi. Terlihat pada tabel 2. Pengamatan pada hari 3 tidak menunjukkan perbedaan yang nyata pada kondisi luka hewan. Tetapi apabila diukur berdasarkan proporsi luka, kelompok yang diberikan dosis 2 sediaan uji memiliki presentasi yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok lain. Pengamatan pada hari ke-5 menunjukkan hal yang sama. Hingga pada hari ke-7 kelompok yang diberikan sediaan salep luka dosis 2 sudah mengalami persembuhan. Perbedaan sangat signifikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini dapat terjadi karena pengaruh bahan aktif yang ada dalam sediaan bahan uji.

Peradangan merupakan salah satu respon yang terjadi dalam persembuhan luka. Peradangan terjadi akibat adanya migrasi sel-sel radang ke bagian yang mengalami kerusakan. Migrasi ini merupakan salah satu bentuk respon imunitas untuk mencegah infeksi bakteri dan mengeleminasi sel-sel yang sudah rusak ^[19]. Pengamatan secara histopatologi dalam penelitian ini menunjukkan bahwa pada hari ke 3, seluruh kelompok mengalami peradangan yang hebat. Hal ini dapat diamati dari pemeriksaan histopatologi ditemukan banyaknya sel-sel radang pada bagian yang mengalami luka. Pada hari ke 5 peradangan mulai menurun pada kelompok kontrol positif, dosis 1 dan 2. Penurunan waktu peradangan ini lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kemudian perbedaan juga terlihat pada pengamatan hari ke 7. Kelompok yang diberikan perlakuan sudah tidak mengalami peradangan pada jaringan kulit. Hal ini merupakan

salah satu bentuk pengaruh pemberian sediaan yang dioleskan secara topikal. Kandidat bahan memiliki efek antiinflamasi dan antimikroba. Pengaplikasian sediaan salep secara topikal dapat mengurangi potensi luka terbuka mengalami infeksi. Selain karena bahan aktif yang memiliki efek antiradang dan antibakteri, pengaplikasian sediaan salep secara topikal pada permukaan kulit akan membuat coating atau lapisan barrier antara permukaan luka dengan udara luar ^[12]. Barrier tersebut menghambat kotoran, bakteri dan mikroorganisme untuk menginfeksi bakteri sehingga tugas sel radang hanya mengeleminasi sel yang rusak tanpa harus melawan infeksi sekunder pada luka ^{[11][12]}.

Pengamatan pada pembentukan vaskularisasi terlihat pada hari ke 3 seluruh kelompok membentuk jaringan pembuluh darah yang baru. Berlangsung sama pada hari ke 5, namun kelompok dosis 2 sudah menunjuka hasil yang berbeda. Pembentukan pembuluh darah sudah berlangsung sempurna pada hari ke 5. Hal ini mengindikasikan luka yang diberikan dosis 2 sediaan kandidat obat mampu merangsang pembentukan pembuluh darah baru. Pada hari ke 7 seluruh kelompok sudah membentuk pembuluh darah baru. Pembentukan pembuluh darah sangat menentukan kecepatan persembuhan luka. Hal ini berkaitan dengan distribusi nutrisi, oksigen, *growth factor*, dan unsur lain dalam perbaikan jaringan. Oleh karena itu, respon tubuhs aat terjadi kerusakan jaringan kulit adalah membuat jalur pembuluh darah baru agar sel yang terisolasi tidak mengalami kematian ^[19].

Pengamatan epitelisasi menentukan kecepatan kulit mengalami perbaikan. Kulit terdiri atas 7 lapisan yang saat mengalami kerusakan akan membuat jadaringan dibawahnya terbuka. Kecepatan pembentukan lapisan kulit yang baru juga menentukan kecepatan persembuhan ^[2]. Berdasarkan hasil penelitian kelompok yang diberikan sediaan dosis 2 memiliki kecepatan pembentukan yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok lain.

Hasil uji lapang menunjukkan kelompok anjing yang diberikan sediaan kandidat obat salep luka menunjukkan waktu persembuhan luka yang sangat signifikan dibandingkan kontrol negatif. Hal ini tersaji pada **Gambar 2**. Garis biru menunjukkan kelompok yang diberikan sediaan salep luka mulai mengalami persembuhan luka pada hari ke 3 dengan presentase luas luka jauh lebih

rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Pada hari ke 6 luka sudah mulai sembuh di kelompok yang diberikan sediaan uji. Secara makroskopi, pengamatan yang dilakukan pada luka di hari ke-0 dan ke-7 menunjukkan perbedaan yang sangat nyata. Luka pada hari ke-7 kelompok yang diberikan sediaan kandidat salep luka sudah mengalami persembuhan dan pertumbuhan rambut yang baru. Secara inspeksi luka sudah dinyatakan sembuh.

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, sediaan salep luka yang diuji memiliki efektifitas yang baik dalam persembuhan luka, hal ini terlihat dari parameter histopatologis mengalami persembuhan yang lebih cepat. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa sediaan aman digunakan karena tidak memengaruhi fungsi fisiologis tubuh. Selain itu, kajian lapang pada hewan anjing memiliki hasil yang sangat baik dalam menyembuhkan luka terbuka. Dosis yang efektif dalam penelitian ini adalah dosis 2 kali dalam satu hari.

Daftar Rujukan

- [1] **Monica, M., Sudisma, I.G.N., & Pemayun, I.G.A.G.P.** (2019). Cangkok Kulit pada Vulnus Avulsi Metatarsal Sinistra Kucing Lokal. *Indonesia Medicus Veterinus* 8(6):815-826.
- [2] **Azaria, C., Achadiyahani, & Farenia, R.** (2017). Topical Effect of pineapple juice in combustion healing Process measured by granulation process, reepitelisation and angiogenesis. *Journal of Medicine and Health* 1(5):432-444.
- [3] **Chrisnanta, K.W., & Fitri, A.D.** (2018). Tracheotomy pada anjing American Pit Bull Terrier yang mengalami vulnus morsum. *ARSHI Veterinary Letters* 2(4):69-70.
- [4] **Amanda, A.S.** (2019). Vulnus Laceratum pada Burung Kakatua Jambul Kuning (*Cacatua sulphurea*). *ARSHI Veterinary Letter* 3(3):41-42.
- [5] **Abdel-Khalek, S.A.** (2019). Insights on Wound Management of Companion Animals. *EC Veterinary Science ECO*. 2(1): 8-9.
- [6] **Ferdinandez, K., Dada, A., & Damriyasa, I.M.** (2013). Bioktivitas ekstrak daun lapak dara (*Catbarantus roseus*) terhadap kecepatan angiogenesis dalam proses penyembuhan luka pada tikus wistar. *Indonesia Veterinus* 2(2):180-190.
- [7] **Ekawati, E.R., & Herawati, D.** (2018). Identifikasi kuman pada pus dari luka infeksi kulit. *Jurnal SainHealth* 2(1):31-35.
- [8] **Larsson, D.G., & Flach, C.F.** (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology* 20(5):257-269. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>
- [9] **Yang, T., Ding, J., Han, X., Jia, H., Yang, Y., Liang, S., & Wang, W.** (2020). Wound dressing change facilitated by spraying zinc ions. *Materials Horizons* 7(2):605-614. <https://doi.org/10.1039/C9MH01255A>
- [10] **Hendler, K.G., Canever, J.B., de Souza, L.G., das Neves, L.M.S., de Cássia, R.F.M., Kuriki, H., & Marcolino, A.M.** (2021). Comparison of photobiomodulation in the treatment of skin injury with an open wound in mice. *Lasers in Medical Science* 36(9):1845-1854. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03216-7>
- [11] **Nolff, M.C., Albert, R., Reese, S., & Meyer-Lindenberg, A.** (2018). Comparison of negative pressure wound therapy and silver-coated foam dressings in open wound treatment in dogs: a prospective controlled clinical trial. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 31(04):229-238. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639579>
- [12] **Latimer, C.R., Lux, C.N., Roberts, S., Drum, M.G., Braswell, C., & Sula, M.J.M.** (2018). Effects of hyperbaric oxygen therapy on uncomplicated incisional and open wound healing in dogs. *Veterinary surgery* 47(6):827-836. <https://doi.org/10.1111/vsu.12931>
- [13] **Yetim, I., Özkan, O.V., Dervişoğlu, A., Erzurumlu, K., & Canbolant, E.** (2010). Effect of local gentamicin application on healing and wound infection in patients with modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Journal of International Medical Research* 38(4):1442-1447. <https://doi.org/10.1177/147323001003800426>
- [14] **Mishra, S., Mishra, S.R., & Soni, H.** (2021). Efficacy of hydrogel containing rutin in wound healing. *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology* 3(6):161-167.
- [15] **Bunganaen, M.C.W., Sasputra, I.N., & Artawan, I.M.** (2020). Studi Komparatif Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*) Dan Salep Gentamisinterhadap Penyembuhan Luka Sayat Kulit Mencit (*Mus musculus*). *Cendana Medical Journal (CMJ)* 8(1):512-520. <https://doi.org/10.35508/cmj.v8i1.2660>
- [16] **Ishak, M.** (2017). Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala* (Lam) De Wit) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Pharmacon* 6:(4). <https://doi.org/10.35799/pha.6.2017.17728>
- [17] **Fitrian, A.** (2018). Efek angiogenesis gel ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) pada luka insisi tikus. *Jurnal Biosains Pascasarjana* 20(1):22-32. <https://doi.org/10.20473/jbp.v20i1.2018.22-32>
- [18] **Husen, S.A., Setyawan, M.F., Syadzha, M.F., Susilo, R.J.K., Hayaza, S., Ansori, A.N.M., & Winarni D.** (2020). A novel therapeutic effect of Sargassum ilicifolium alginate and okra (*Abelmoschus esculentus*) pods extracts on open wound healing process in diabetic mice. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 13(6):2764-2770. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00491.6>
- [19] **Abdurrahmat AS.** 2014. Luka, peradangan dan pemulihan. *Jurnal Entropi* 9(1):729-738