

**EFEKTIVITAS GEL NANOKOLAGEN SISIK IKAN NILA (*Oreochromis niloticus*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI TIKUS GALUR WISTAR**

**EFFECTIVENESS OF TILAPIA SCALES NANOCOLLAGEN GEL (*Oreochromis niloticus*) AGAINST HEALING WOUND INCISIONS OF WISTAR STRAIN RATS**

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**RESMAYA MELLINIA ARTI ADI  
4171052**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL  
SURAKARTA  
2021**

**EFEKTIVITAS GEL NANOKOLAGEN SISIK IKAN NILA (*Oreochromis niloticus*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI TIKUS GALUR WISTAR**

**EFFECTIVENESS OF TILAPIA SCALES NANOCOLLAGEN GEL (*Oreochromis niloticus*) AGAINST HEALING WOUND INCISIONS OF WISTAR STRAIN RATS**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional di Surakarta**

**Oleh :**

**RESMAYA MELLINIA ARTI ADI  
4171052**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL  
SURAKARTA  
2021**

**SKRIPSI**

**EFEKTIVITAS GEL NANOKOLAGEN SISIK IKAN NILA (*Oreochromis niloticus*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI TIKUS GALUR WISTAR**

**EFFECTIVENESS OF TILAPIA SCALES NANOCOLLAGEN GEL (*Oreochromis niloticus*) AGAINST HEALING WOUND INCISIONS OF WISTAR STRAIN RATS**

Oleh :

**RESMAYA MELLINIA ARTI ADI**

**4171052**

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Pada Tanggal : 9 September 2021

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Pendamping**



Muhammad Saiful Amin, S. Far., M. Si.      apt. Dian Puspitasari, S. Farm., M. Sc.





Mengetahui,

**Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional**

apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc.

**Tim Penguji**

- |   |                                       |                 |
|---|---------------------------------------|-----------------|
| 1 | apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc.    | Ketua Penguji   |
| 2 | apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm.        | Anggota Penguji |
| 3 | Muhammad Saiful Amin, S.Far., M.Si.   | Anggota Penguji |
| 4 | apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc. | Anggota Penguji |

1.   
2.   
3.   
4. 

## HALAMAN PERSEMBAHAN

“Sebab Aku ini mengetahui rancangan-rancangan apa yang ada pada-Ku mengenai kamu, demikianlah firman TUHAN, yaitu rancangan damai sejahtera dan bukan rancangan kecelakaan, untuk memberikan kepadamu hari depan yang penuh harapan.”

—Yeremia 29:11

“Dreams never hurt anybody if he keeps working right behind the dream to make as much of it come real as he can”

—F.W Woolworth

Karya ini saya persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas kasih karunia, kesehatan dan limpahan berkatNya

Diri saya sendiri, terimakasih sudah bertahan sampai sejauh ini  
Keluarga yang telah mendoakan, memberi dukungan secara moril dan materil serta telah mendidik dan mengajarkan untuk selalu hidup bersyukur dan takut akan Tuhan

Dosen Pembimbing yang bersedia meluangkan waktu, membimbing saya sepenuh hati dan selalu sabar

Sahabat dan teman-teman yang sudah membantu selama proses skripsi Fatkhi, Tarasia, Rachel, Dewi, Hawa, Oendita, Septiana, Nurul, Mba Diah, Nisa, Asa, tim Skripsi Formulasi Farmakologi

Dan semua pihak yang selalu bertanya “kapan sidang?”, “kapan lulus?”, “kapan wisuda?” serta secara khusus saya persembahkan untuk pendamping hidup saya kelak.

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis dan diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 9 September 2021

Peneliti



Resmaya Mellinia Arti Adi

## PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Pengasih dan Penyayang atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Efektivitas Gel Nanokolagen Sisik Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*) terhadap Penyembuhan Luka Insisi Tikus Galur Wistar” sebagai salah satu syarat menyanggah gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Apt. Lusya Murtisiwi, S.Farm., M.Sc., selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
2. Muhammad Saiful Amin, S.Far., M.Si., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat serta bantuan dalam penyelesaian skripsi.
3. Apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc., selaku pembimbing pendamping yang selalu memberikan motivasi, pengarahan, bimbingan, nasehat dan teladan selama penyelesaian skripsi.
4. Apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc., selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.
5. Apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm., selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.
6. Papi, mami, adik, eyang dan budhe yang selalu mendoakan, memberikan nasehat dan memberikan semangat dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi.
7. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2017 yang memberikan bantuan dan semangat dalam menyelesaikan penelitian.
8. Staf dan Karyawan Program Studi S1 Farmasi STIKES Nasional, Bagian Kimia Farmasi STIKES Nasional, Bagian Teknologi Farmasi STIKES Nasional, Bagian Farmakologi Farmasi STIKES Nasional.
9. Pihak-pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan, baik moral maupun material.

Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan penelitian, ilmu pengetahuan maupun dunia medis. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kata kesempurnaan sehingga kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan.

Surakarta, 9 September 2021  
Penulis

Resmaya Mellinia Arti Adi

## DAFTAR ISI

|   |             |
|---|-------------|
| <b>HALAMAN JUDUL .....</b>                          | <b>ii</b>   |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>                     | <b>iii</b>  |
| <b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>                    | <b>iv</b>   |
| <b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>                      | <b>v</b>    |
| <b>PRAKATA .....</b>                                | <b>vi</b>   |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                              | <b>vii</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                           | <b>x</b>    |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                           | <b>xi</b>   |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                        | <b>xii</b>  |
| <b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>                        | <b>xiii</b> |
| <b>INTISARI .....</b>                               | <b>xiv</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                               | <b>xv</b>   |
| <b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>                       | <b>1</b>    |
| A. Latar Belakang Masalah.....                      | 1           |
| B. Perumusan Masalah .....                          | 5           |
| C. Tujuan Penelitian .....                          | 5           |
| D. Manfaat Penelitian .....                         | 6           |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>                 | <b>7</b>    |
| A. Tinjauan Pustaka .....                           | 7           |
| 1. Ikan Nila ( <i>Oreochromis niloticus</i> ) ..... | 7           |
| 2. Limbah Sisik Ikan .....                          | 9           |

|   |           |
|---|-----------|
| 3. Kolagen .....  | 10        |
| 4. Nanopartikel.....  | 12        |
| 5. Kulit .....  | 13        |
| 6. Luka Insisi.....   | 15        |
| 7. Gel.....   | 20        |
| 8. Gelling Agent .....  | 27        |
| B. Landasan Teori.....  | 30        |
| C. Hipotesis.....   | 31        |
| D. Kerangka Konsep Penelitian .....                                   | 32        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>                                | <b>33</b> |
| A. Desain Penelitian.....   | 33        |
| B. Waktu dan Tempat Penelitian .....                                  | 33        |
| C. Alat dan Bahan.....  | 34        |
| D. Variabel Penelitian .....  | 34        |
| E. Definisi Operasional.....  | 35        |
| F. Jalannya Penelitian.....   | 35        |
| 1. Isolasi Kolagen.....   | 35        |
| 2. Formula Gel .....  | 38        |
| 3. Evaluasi Sediaan Gel.....  | 39        |
| 4. Uji Luka Insisi.....   | 41        |
| G. Analisis Data .....  | 44        |
| H. Alur Penelitian .....  | 45        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                              | <b>46</b> |
| A. Determinasi Hewan.....   | 46        |
| B. Preparasi dan Deproteinasi Sisik Ikan Nila.....                    | 46        |
| C. Ekstraksi Kolagen Larut Asam dan Larut Papain Sisik Ikan Nila..... | 47        |
| D. Rendemen Kolagen .....   | 50        |
| E. Pengecilan Ukuran Partikel.....                                    | 51        |
| F. Uji Kualitatif Kolagen.....  | 52        |



|   |           |
|---|-----------|
| G. Evaluasi Sediaan Gel.....            | 53        |
| 1. Uji Organoleptik.....                | 54        |
| 2. Uji Homogenitas .....                | 55        |
| 3. Uji pH.....                          | 55        |
| 4. Uji Viskositas .....                 | 56        |
| 5. Uji Daya Lekat .....                 | 58        |
| 6. Uji Daya Sebar .....                 | 59        |
| H. Uji Luka Insisi.....                 | 60        |
| 1. Pembuatan Luka Insisi .....          | 60        |
| 2. Proses Penyembuhan Luka .....        | 61        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b> | <b>72</b> |
| A. Kesimpulan .....                     | 72        |
| B. Saran.....                           | 72        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>             | <b>73</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                    | <b>82</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 1. Ikan Nila ( <i>Oreochromis niloticus</i> ) .....                     | 7  |
| Gambar 2. Sisik Ikan Nila.....   | 9  |
| Gambar 3. Anatomi Kulit.....   | 13 |
| Gambar 4. Struktur Kimia HPMC ( <i>Hidroxy Propyl Methyl Cellulose</i> ) ..... | 28 |
| Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian .....                                     | 32 |
| Gambar 6. Alur Penelitian.....   | 45 |
| Gambar 7. Serbuk Kolagen .....   | 49 |
| Gambar 8. Uji Kualitatif Ninhidrin .....                                       | 53 |
| Gambar 9. Organoleptik Sediaan Gel .....                                       | 54 |
| Gambar 10. Homogenitas Sediaan Gel .....                                       | 55 |
| Gambar 11. Grafik pH.....  | 56 |
| Gambar 12. Grafik Viskositas.....  | 57 |
| Gambar 13. Grafik Daya Lekat .....   | 58 |
| Gambar 14. Grafik Daya Sebar .....   | 59 |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 1. Formulasi Gel Nanokolagen Sisik Ikan Nila ..... | 38 |
| Tabel 2. Berat Kolagen Kering .....                      | 50 |
| Tabel 3. Uji Kualitatif Kolagen.....                     | 52 |
| Tabel 4. Hasil Evaluasi Sediaan Gel Nanokolagen.....     | 54 |
| Tabel 5. Kategori Parameter Luka Sembuh .....            | 67 |
| Tabel 6. Hasil Uji <i>One Way</i> ANOVA.....             | 69 |
| Tabel 7. Hasil Uji <i>Post-hoc Tukey</i> .....           | 70 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|   |     |
|---|-----|
| Lampiran 1. Surat Keterangan Determinasi.....                             | 83  |
| Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> .....                                | 84  |
| Lampiran 3. Preparasi Bahan Baku dan Deproteinasi Sisik .....             | 85  |
| Lampiran 4. Ekstraksi Kolagen Larut Asam dan Enzim.....                   | 86  |
| Lampiran 5. Pengecilan Ukuran Partikel dan Uji Kualitatif Ninhidrin ..... | 87  |
| Lampiran 6. Evaluasi Sediaan Gel .....                                    | 88  |
| Lampiran 7. Uji Luka Insisi .....   | 92  |
| Lampiran 8. Hasil <i>Particle Size Analyzing</i> (PSA) .....              | 100 |
| Lampiran 9. Hasil SPSS Uji Daya Sebar .....                               | 103 |
| Lampiran 10. Hasil SPSS Uji Daya Lekat .....                              | 105 |
| Lampiran 11. Hasil SPSS Penurunan Panjang Luka Insisi .....               | 107 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                      |                                 |
|----------------------|---------------------------------|
| PSA                  | Particle Size Analyzing         |
| Ph                   | Power of Hydrogen               |
| CH <sub>3</sub> COOH | Asam Asetat                     |
| NaOH                 | Natrium Hidroksida              |
| NaCl                 | Natrium Klorida                 |
| HPMC                 | Hidroxy Propyl Methyl Cellulose |
| PaSC                 | Pepcin Acid Solubility Collagen |
| ANOVA                | Analysis of Variance            |

## INTISARI

Limbah sisik ikan dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku penghasil kolagen dimana kolagen memegang peranan penting dalam penyembuhan luka. Kolagen telah banyak diproduksi dari sisik ikan tetapi tidak dalam bentuk nanopartikel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) pada konsentrasi HPMC 6%, 7%, 8% terhadap penyembuhan luka insisi tikus galur wistar berdasarkan parameter luka sembuh.

Metode ekstraksi kolagen menggunakan ekstraksi kombinasi asam asetat dengan enzim papain kemudian dibuat menjadi gel nanopartikel dan dilakukan uji evaluasi sediaan. Penelitian menggunakan 25 ekor tikus galur wistar dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol positif (Bioplacenton), kontrol negatif (Basis gel), formula konsentrasi HPMC 6%, 7%, dan 8%. Perlakuan dengan cara gel dioleskan pada luka kemudian diamati sampai sembuh. Data hasil dianalisis dengan *One Way ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc*.

Hasil penelitian menunjukkan ekstraksi menggunakan kombinasi asam asetat dengan enzim papain mampu menghasilkan kelarutan kolagen serta hasil uji evaluasi keempat sediaan gel memenuhi persyaratan. Pada hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi  $0,001 < 0,05$  dimana seluruh kelompok perlakuan memiliki perbedaan bermakna dan dilanjutkan uji *Post Hoc* dengan nilai  $p < 0,05$  pada kontrol positif terhadap kontrol negatif, formula 1, dan formula 3 sedangkan  $p > 0,05$  pada kontrol positif terhadap formula 2.

**Kata kunci :** nanokolagen, luka insisi, sisik ikan nila, *gelling agent* HPMC

## ***ABSTRACT***

Fish scale waste can be used as a collagen-producing raw material where collagen plays an important role in wound healing. Collagen has been widely produced from fish scales but not in the form of nanoparticles. This study aims to find out the effectiveness of tilapia fish scale nanocollagen gel (*Oreochromis niloticus*) at HPMC concentrations of 6%, 7%, 8% against healing of wistar strain rat incision wounds based on wound parameters healed.

The collagen extraction method using the extraction of a combination of acetic acid with the enzyme papain is then made into nanoparticle gel and tested for preparation evaluation. The study used 25 wistar strain mice divided into 5 groups namely positive control (Bioplacenton), negative control (Gel base), HPMC concentration formula of 6%, 7%, and 8%. Treatment by gel applied to the wound is then observed until it heals. The results data analyzed with One Way ANOVA continued post hoc tests.

The results showed extraction using a combination of acetic acid with the enzyme papain was able to produce collagen solubility as well as the results of the evaluation test of all four gel preparations met the requirements. On the results of the One Way ANOVA test shows the value of significance  $0,001 < 0,05$  where the entire treatment group has meaningful differences and continued post hoc tests with values  $p < 0,05$  positive control of negative controls, formula 1, and formula 3 while  $p > 0,05$  positive control of formula 2.

**Keywords:** nanocolagens, incision wounds, tilapia scales, *gelling agent* HPMC

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Ikan merupakan salah satu komoditas unggulan hasil perairan Indonesia yang memiliki prospek sangat besar untuk dikembangkan. Ikan nila (*Oreochromis niloticus*) merupakan salah satu komoditas utama ikan air tawar unggulan di Indonesia dengan volume produksi terbanyak di Indonesia. Peningkatan ini tentunya diikuti dengan adanya peningkatan permintaan pasar dan industri pengolah ikan nila. Sebagian besar, ikan nila diekspor dalam bentuk fillet. Sisa pengolahan fillet ikan, termasuk tulang, kulit, dan sisik dapat mencapai 50-70% dari total bobot ikan (Muralidharan *et al.*, 2013). Besarnya sisa pengolahan yang tidak termanfaatkan dapat menimbulkan dampak negatif pada kelestarian dan keseimbangan lingkungan seperti bau yang menyengat sehingga mencemari udara, limbah cair dari pabrik pengolahan dapat mengakibatkan pencemaran lingkungan (perubahan warna pada air sungai atau laut, bakteri, jamur, virus, zat kimia) sehingga memberi dampak pada kesehatan, limbah padat (sisik, tulang, ekor, isi perut ikan) yang dapat mengganggu estetika lingkungan dan kehidupan biota air. Sementara itu, tulang, kulit, dan sisik ikan dapat menjadi bahan baku ekstraksi kolagen (Liu dan Huang, 2016; Arumugam *et al.*, 2018; Mahboob, 2015).

Limbah ikan baik berupa tulang, kulit, dan sisik bisa menjadi alternatif yang potensial untuk menggantikan bahan baku kolagen dari mamalia. Pemanfaatan



sisik ikan didukung oleh kandungan yang terdapat dalam sisik ikan antara lain 70% air, 27% protein, 1% lemak, dan 2% abu. Senyawa organik terdiri dari 40-90% pada sisik ikan dan selebihnya merupakan kolagen. Oleh karena itu, sisik ikan dapat dipergunakan sebagai bahan baku pembuatan kolagen (Dewantoro *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian Romadhon *et al* (2019) bahwa rendemen kolagen sisik ikan nila sebesar 0,63%. Pemanfaatan ekstrak kolagen diantaranya untuk industri kosmetik, farmasi (penyembuh luka), dan makanan karena kolagen memiliki karakter yang mudah diserap oleh tubuh, tidak beracun, sifat daya tarik (*tensile strength*) yang tinggi, antigenisitas rendah, dan biokompatibilitas yang baik. Kolagen juga dapat menginduksi koagulasi trombosit, mempengaruhi diferensiasi sel, dan berkontribusi dalam penyembuhan luka (Subhan *et al.*, 2017; Dang *et al.*, 2017).

Kolagen memegang peranan yang sangat penting pada proses penyembuhan luka. Kolagen mempunyai kemampuan antara lain dalam hemostatis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronectin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan dan mendorong proses fibroplasia dan terkadang pada proliferasi epidermis. Kolagen dari luar berperan dalam fase maturasi dan membantu kolagen alami yang dari dalam tubuh untuk memberi kekuatan pada jaringan baru serta meningkatkan organisasi serabut-serabut kolagen pada waktu *remodeling* penyembuhan luka. Kolagen yang terdapat di dalam luka membuat penyembuhan luka menjadi lebih kuat dan lebih mirip jaringan. Kolagen menyatu, menekan pembuluh darah dalam

penyembuhan luka, sehingga bekas luka menjadi rata dan tipis (Pringgandini *dkk.*, 2018).

Secara umum kolagen sudah banyak dihasilkan dari sisik ikan nila, tetapi tidak dalam ukuran nanopartikel. Nanopartikel dapat diaplikasikan dalam berbagai bidang seperti bidang kesehatan, lingkungan, pertanian, pangan, tekstil, industri, elektronika, dan energi. Nanopartikel memiliki ukuran partikel yang sangat kecil yaitu 1-1000 nm (Kurniasari dan Sri, 2017) dengan ukuran nanopartikel yang ideal yaitu 1-100 nm, sehingga nanopartikel memiliki karakteristik fisika, kimia, dan biologi yang unik, yang jauh berbeda dibandingkan dengan material ukuran besarnya (Ristian, 2013).

Nanopartikel merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat yang bersifat *biodegradable* dimana memiliki keuntungan seperti dapat meningkatkan stabilitas obat, dapat mencapai target spesifik ke dalam sel atau jaringan, serta dapat memodifikasi pelepasan (Kucukturkem *et al.*, 2017). Ukuran kecil dari nanopartikel dapat meningkatkan kapasitas obat di dalam sistem pembawa obat dan ukuran nanopartikel dapat meningkatkan laju pelepasan obat ke dalam jaringan (Nguyen., 2017). Nanopartikel bertujuan untuk mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, dan memodifikasi sistem penghantaran obat sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik (Mohanraj and Chen, 2006 dalam Abdassah, 2017).

Efektivitas dan kenyamanan dalam penggunaan nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) pada kulit dapat ditingkatkan dengan cara diformulasikan

menjadi bentuk sediaan gel. Gel lebih berpotensi untuk dijadikan sebagai pembawa obat topikal dibandingkan sediaan lainnya karena gel memiliki karakteristik yang tidak lengket, memiliki daya sebar yang baik sehingga lebih mudah untuk dioleskan pada daerah kulit, memiliki komponen penyusun yang sebagian besarnya adalah air sehingga penggunaan gel memudahkan pelepasan zat aktif dari sediaan gel ke dalam luka sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka, memberikan sensasi rasa dingin dikulit, mudah berpenetrasi pada kulit sehingga memberikan efek yang menyembuhkan (Ulviani *dkk.*, 2016).

Pada pembuatan gel, diperlukan *gelling agent* yang merupakan faktor penting dalam pembuatan gel karena dapat mempengaruhi karakteristik sediaan. Karakteristik *gelling agent* yang digunakan harus disesuaikan dengan sediaan karena semakin tinggi konsentrasi *gelling agent* dalam sediaan maka akan semakin meningkatkan daya lekat sediaan. Daya lekat ini berpengaruh pada kemampuan gel melekat pada kulit, jika semakin tinggi maka akan semakin lama gel melekat pada kulit dan efek terapi yang diberikan akan lebih lama. Hal ini sangat baik untuk pengobatan karena semakin banyak zat aktif yang diabsorpsi dan berdifusi ke dalam kulit, sehingga semakin efektif dan optimal kerja obat. Namun semakin tinggi konsentrasi *gelling agent* akan meningkatkan viskositas gel, sehingga gel semakin tertahan untuk mengalir dan menyebar pada kulit maka makin kecil kecepatan pelepasan zat aktif (Arikumalasati *et al.*, 2013).

Basis gel HPMC merupakan *gelling agent* yang sering digunakan dalam produksi kosmetik dan obat karena penampakan gel yang jernih, memiliki kecepatan pelepasan obat yang baik dan kemampuan daya sebar yang lebih baik

dari basis lainnya sehingga mudah diaplikasikan ke kulit, memberikan stabilitas kekentalan yang baik di suhu ruang walaupun disimpan pada jangka waktu yang lama serta tidak beracun dan noniritatif (Madan *and* Singh, 2010). Berdasarkan pustaka Rogers (2009) dan Draganoiu dkk (2009) dalam Tambunan dkk (2018) menyebutkan bahwa konsentrasi HPMC sebagai *gelling agent* adalah 2-10%.

Pada penelitian ini akan dilakukan uji efektivitas penyembuhan luka insisi dari nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) yang di formulasi dalam tiga variasi konsentrasi *gelling agent*, sehingga dapat memberikan bukti ilmiah bahwa gel nanokolagen dari sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) efektif menyembuhkan luka insisi sekaligus memberikan gambaran hubungan antara konsentrasi *gelling agent* dalam formula gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) terhadap kecepatan penyembuhan luka insisi.

## **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) memiliki efek penyembuhan luka insisi?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC terhadap kecepatan penyembuhan luka insisi?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui efektivitas gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) terhadap penyembuhan luka insisi.
2. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC terhadap kecepatan penyembuhan luka insisi.

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi tentang efektivitas gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) terhadap penyembuhan luka insisi.
2. Memberikan informasi mengenai pengaruh konsentrasi HPMC terhadap kecepatan penyembuhan luka insisi.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Uji efektivitas gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) terhadap penyembuhan luka insisi tikus galur wistar merupakan jenis eksperimental murni, yaitu penelitian eskperimen yang mengikuti prosedur dan memenuhi syarat-syarat eksperimen terutama yang berkenaan dengan pengontrolan variabel, kelompok kontrol, pemberian perlakuan atau manipulasi kegiatan serta pengujian hasil. Ciri eksperimental murni adalah sampel dipilih secara random dan terdapat kelompok kontrol. Pada penelitian ini dengan melakukan percobaan terhadap setiap kelompok perlakuan dan membandingkan dengan kelompok kontrol positif berupa produk gel Bioplacenton serta kelompok kontrol negatif berupa basis gel. Penelitian ini menggunakan tikus galur wistar sebagai subyek.

#### **B. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Kualitatif, Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Teknologi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, Laboratorium Pendidikan Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta dari bulan April sampai Juni 2021.

### C. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah baskom, pisau, termometer, sonificator (BRANSON 1510), PSA (*Particle Size Analyzing*) Vasco-Particle Size Analyzer 2010, timbangan digital (ACIS), peralatan gelas (IWAKI), mortir dan stamper, pH *stick indicator*, viskosimeter VT 04 (Rion Japan), stopwatch, kaca preparat, tabung reaksi, *freezer*, objek glass, beban 50 gr; 100 gr; 150 gr; 1 kg, batang pengaduk, tissue, kapas, toples kaca, bunsen, kertas label, pipet, pisau cukur, scalpel steril, gunting, sarung tangan, spidol warna, penggaris, wadah gel.

Bahan yang digunakan adalah NaOH 0,05 M, NaOH 1 M, Ninhidrin 1%, CH<sub>3</sub>COOH 0,3 M, NaCl 2,6 M, aquadest, enzim papain, etanol 96%, sisik ikan nila merah (*Oreochromis niloticus*), tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dengan bobot  $\pm$  200 gram, alkohol 70%, kandang tikus, sekam padi, makanan tikus, HPMC (Brataco), propilenglikol (Brataco), metil paraben (Brataco), propil paraben (Brataco), bioplacenton gel, milimeter blok, eter, ethylchloride spray.

### D. Variabel Penelitian

1. Variabel Independen dalam penelitian ini adalah konsentrasi HPMC sebagai *gelling agent*.
2. Variabel Dependen dalam penelitian ini adalah organoleptis, pH, viskositas, homogenitas, daya sebar, daya lekat, penyembuhan luka.

3. Variabel Terkontrol dalam penelitian ini adalah jenis hewan uji yaitu tikus galur wistar dengan bobot  $\pm 200$  gram, kondisi lingkungan, asupan makanan diberikan 1 hari 2 kali pagi dan sore.

### **E. Definisi Operasional**

1. Sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) yang didapatkan dari Pasar Ikan Balekambang Surakarta kemudian dilakukan isolasi kolagen secara enzimatis dan kimiawi.
2. Variasi konsentrasi HPMC sebagai *gelling agent* dalam formulasi sediaan gel yaitu 6%, 7%, 8%.
3. Evaluasi sediaan sediaan gel yaitu uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji viskositas, uji homogenitas, uji daya sebar, uji daya lekat.
4. Pengujian efektivitas penyembuhan luka insisi menggunakan sediaan gel nanokolagen sisik ikan nila, kontrol positif gel Bioplacenton dan kontrol negatif basis gel terhadap luka insisi yang ditunjukkan dengan kecepatan sembuh luka insisi.

### **F. Jalannya Penelitian**

#### **1. Isolasi Kolagen**

##### **a. Preparasi Bahan Baku**

Sisik ikan nila merah sebanyak 1 kg yang digunakan dalam ekstraksi kolagen dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel. Sisik ikan nila dipotong kecil-kecil dengan dimensi  $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$  (Astiana, 2016) bertujuan untuk memperluas permukaan bahan agar zat aktif dapat tersari dengan maksimal.



#### b. Deproteinasi Sisik Ikan Nila

Proses deproteinasi bertujuan untuk menghilangkan protein non kolagen menggunakan NaOH. Sisik ikan nila direndam dalam larutan NaOH 0,05 M dengan perbandingan 1:10 (w/v) pada waktu perendaman sampai 8 jam. Larutan alkali diganti setiap 2 jam pada suhu 10°C (Tabarestani *et al*, 2012). Sampel kemudian dicuci dengan air dingin hingga pH netral (Astiana, 2016).

#### c. Ekstraksi Kolagen Larut Asam dan Larut Papain Sisik Ikan Nila

Sampel yang telah dideproteinasi diekstrak menggunakan asam asetat ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) untuk mengubah struktur serat kolagen dan melarutkannya dengan enzim papain. Ekstraksi kolagen dilakukan dengan merendam sampel yang telah dideproteinasi dengan asam asetat 1:30 (w/v) dengan konsentrasi 0,3 M dan enzim papain dengan konsentrasi 5.000 U/mg/g selama 72 jam (Tabarestani *et al*, 2012; Jamilah *et al*, 2013). Sampel disaring menggunakan saringan kain. Supernatan kemudian diendapkan menggunakan NaCl 2,6 M selama 12 jam. Hasil presipitasi dengan NaCl 2,6 M dimasukkan ke dalam oven selama 1 jam dengan suhu 35-37°C untuk memaksimalkan bubuk kolagen (Desmelati, 2020).

d. Pengecilan Ukuran Partikel

Pembuatan nanokolagen dengan melarutkan kolagen dan aquades dengan rasio perbandingan 1:2 dan dilakukan *sizing* selama 3 jam dengan alat sonificator  $\pm$  10.000 ppm. Setelah 3 jam sampel ditetesi dengan larutan etanol 96% dengan rasio perbandingan 1:1. Selanjutnya adalah pengujian ukuran partikel untuk mengetahui distribusi ukuran kolagen nanopartikel yang dihasilkan dengan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzing*) *Vasco-Particle Size Analyzer 2010* (Pringgandini *dkk*, 2018).

e. Identifikasi Isolat Kolagen

Uji Ninhidrin

Uji ninhidrin bertujuan untuk menentukan apakah dalam suatu larutan sampel terdapat gugus asam amino bebas. Sampel hasil isolasi dimasukkan dalam tabung reaksi sebanyak 2 mL, kemudian dilakukan penambahan basa NaOH 1 M, lalu dengan pereaksi Ninhidrin 1% dipanaskan, dan diamati perubahan yang terjadi. Hasil positif yang ditunjukkan adalah berwarna ungu, biru, dan kuning pucat berdasarkan jenis asam amino yang terkandung (Ata *dkk.*, 2016).

## 2. Formulasi Gel

### a. Rancangan Formula Sediaan Gel

Formulasi yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada formulasi menurut jurnal Widayanti, *dkk* (2016) dengan melakukan pengembangan dengan menambahkan nanokolagen sisik ikan nila dan penggunaan HPMC dengan 3 variasi konsentrasi sebagai *gelling agent*.

**Tabel 1. Formulasi Gel Nanokolagen Sisik Ikan Nila**

| Bahan                       | Formula Bahan (%) |            |             |
|-----------------------------|-------------------|------------|-------------|
|                             | Formula I         | Formula II | Formula III |
| Nanokolagen sisik ikan nila | 2                 | 2          | 2           |
| HPMC                        | 6                 | 7          | 8           |
| Propilenglikol              | 15                | 15         | 15          |
| Metil paraben               | 0,18              | 0,18       | 0,18        |
| Propil paraben              | 0,02              | 0,02       | 0,02        |
| Aquadest ad                 | 100               | 100        | 100         |

Gelling agent HPMC 6-8% dibuat dengan air panas 1/3 gerus lalu ditambahkan sisa dingin gerus hingga homogen. Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dengan propilenglikol hingga larut. HPMC

dicampurkan dengan kolagen, metil paraben dan propil paraben yang telah dilarutkan gerus hingga homogen.

### 3. Evaluasi Sediaan Gel

Evaluasi Sediaan Gel Nanokolagen Sisik Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*) Terhadap Penyembuhan Luka Insisi. Evaluasi fisik meliputi uji organoleptik, uji homogenitas, uji pH, uji viskositas, uji daya lekat, uji daya sebar. Pengujian sifat fisik gel nanokolagen sebagai berikut :

#### a) Uji Organoleptik

Pemeriksaan organoleptik dilakukan secara makroskopik dengan mengamati bentuk fisik dari sediaan meliputi warna, bau, dan tekstur dari sediaan (Anindhita dan Oktaviani, 2020).

#### b) Uji Homogenitas

Pengujian homogenitas gel dilakukan dengan cara dioleskan pada tiga buah gelas objek. Dilihat ada atau tidaknya partikel atau zat yang belum tercampur secara merata. Sediaan dikatakan homogen jika tidak ada partikel padat dan tidak menggumpal (Anindhita dan Oktaviani, 2020).

#### c) Uji pH

Uji pH dilakukan menggunakan pH *stick indicator*. Hasil pengukuran dengan kisaran pH sesuai dengan perubahan warna yang terjadi pada pH *stick indicator*. Idealnya sediaan topikal mempunyai nilai pH yang sama

dengan pH kulit yaitu 5-7 dimana bila gel terlalu asam akan menimbulkan iritasi pada kulit dan bila terlalu basa akan mengakibatkan kulit menjadi mudah kering (Anindhita dan Oktaviani, 2020).

d) Viskositas

Pengukuran viskositas sediaan gel menggunakan Viskosimeter VT-04E (Rion, Japan). Sediaan dimasukkan ke dalam wadah berbentuk tabung, kemudian dipasang rotor no. 1 dan dipastikan rotor terendam dalam sediaan uji. Alat dinyalakan dan pastikan bahwa rotor dapat berputar. Jarum penunjuk viskosimeter diamati mengarah ke angka pada skala viskositas untuk rotor no. 1 yang tersedia. Ketika jarum menunjukkan ke arah yang stabil maka angka itulah yang merupakan viskositas yang diukur, catat dalam satuan dPaS (Anindhita dan Oktaviani, 2020).

e) Daya Lekat

Gel ditimbang 0,5 gram lalu diletakkan di bagian tengah gelas objek dan ditutup dengan objek gelas lain. Diberi beban 1 kg di atasnya selama 5 menit, gelas objek tersebut dipasang pada alat uji yang diberi beban yang diperkirakan 2 gelas objek hingga terlepas. Dihitung waktu hingga lekatan terlepas dengan menurunkan beban 80 gram (Swastika *et al*, 2013).

Kemampuan daya lekat gel yang baik adalah lebih dari 1 detik (Anindhita dan Oktaviani, 2020).

f) Daya Sebar

Gel ditimbang 0,5 gram, setelah itu diletakkan pada bagian tengah kaca kemudian ditutup kaca yang lain. Pengukuran diameter penyebaran secara membujur dan melintang serta dilakukan tiap penambahan 50 gram hingga berat total 150 gram. Daya sebar yang memenuhi syarat yaitu 5-7 cm (Yusuf *dkk.*, 2017)

#### 4. Uji Luka Insisi

a. Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan jenis galur wistar dengan berat badan  $\pm$  200 gram (menurut Farmakope Indonesia Edisi VI) dikarenakan tikus memiliki luas permukaan yang lebih luas dibandingkan dengan mencit sehingga memudahkan aplikasi pada 1 sampel perlakuan tanpa mempengaruhi perlakuan lain, memudahkan perhitungan dosis pada pemberian obat agar terlihat efek kerja obat terhadap berat badan yang berhubungan dengan luas permukaan tubuh. Hewan uji diadaptasi dengan lingkungan tempat penelitian selama 7 hari sebelum diperlakukan agar hewan uji tersebut terbiasa dengan lingkungan dan perlakuan yang baru sehingga meminimalkan terjadinya kematian saat penelitian. Hewan uji ditempatkan dalam kandang berbentuk bak berukuran 20cm x 40cm dilengkapi dengan sekam padi dan diberi makan sebanyak 10% bobot

badan/hari sedangkan minum diberikan melalui *ad libitum* (Hanifah, 2020).

b. Pembuatan Luka Insisi

Pembuatan luka insisi dibuat pada bagian punggung tikus yang sebelumnya diberi desinfektan alkohol 70% kemudian rambut disekitar punggung tikus dicukur serta di anestesi dengan ethylchloride spray. Kemudian dibuat luka insisi pada bagian punggung tikus dengan menggunakan *scalpel* steril. Panjang luka  $\pm 2$  cm dengan kedalaman sampai subkutis (Fatimatuzzahroh *dkk.*, 2015).

c. Pengujian Penyembuhan Luka

Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok, dimana tiap kelompok terdiri dari 5 tikus dengan perlakuan :

- 1) Kelompok I : Pemberian kontrol positif (+) Gel Bioplacenton
- 2) Kelompok II : Pemberian kontrol negatif (-) basis Gel
- 3) Kelompok III : Pemberian gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) dengan konsentrasi HPMC 6%
- 4) Kelompok IV : Pemberian gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) dengan konsentrasi HPMC 7%
- 5) Kelompok V : Pemberian gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) dengan konsentrasi HPMC 8%

Punggung tikus yang telah diberi luka insisi dilakukan perawatan berdasarkan kelompoknya. Pengaplikasian sediaan gel sebanyak 0,5 gram dua kali sehari sekali oles, dilakukan dari awal tikus dilukai hingga hari ke-12 karena fase maturasi berlangsung pada hari ke-12 setelah terbentuk luka dimana permukaan luka tertutup dan menyisakan bekas. Tingkat penutupan luka dicatat dari awal pembuatan luka hingga sembuh (Christara, GP., 2016). Parameter pengamatan dilakukan secara makroskopis yang digunakan adalah merah sekali (basah), merah (agak basah), agak merah (hampir kering), kering (sembuh) (Fauzia *dkk.*, 2017) dan melihat lamanya hari kesembuhan luka antara perlakuan kontrol dengan perlakuan gel (Zahra, 2019).

d. Proses Terminasi Hewan Uji Setelah Penelitian dan Penanganan Sampah

Percobaan dengan hewan biasanya akan berakhir dengan mematikan hewan tersebut, baik karena akan diambil organ *in vitro* nya selama atau pada akhir percobaan, untuk menilai bagaimana efek obat atau karena hewan tersebut mengalami penderitaan atau sakit dan cacat yang tidak mungkin sembuh lagi.

Istilah mematikan hewan uji dikenal sebagai *euthanasia*, yaitu suatu proses dengan cara bagaimana seekor hewan di bunuh dengan menggunakan teknis yang dapat diterima secara manusiawi. Untuk



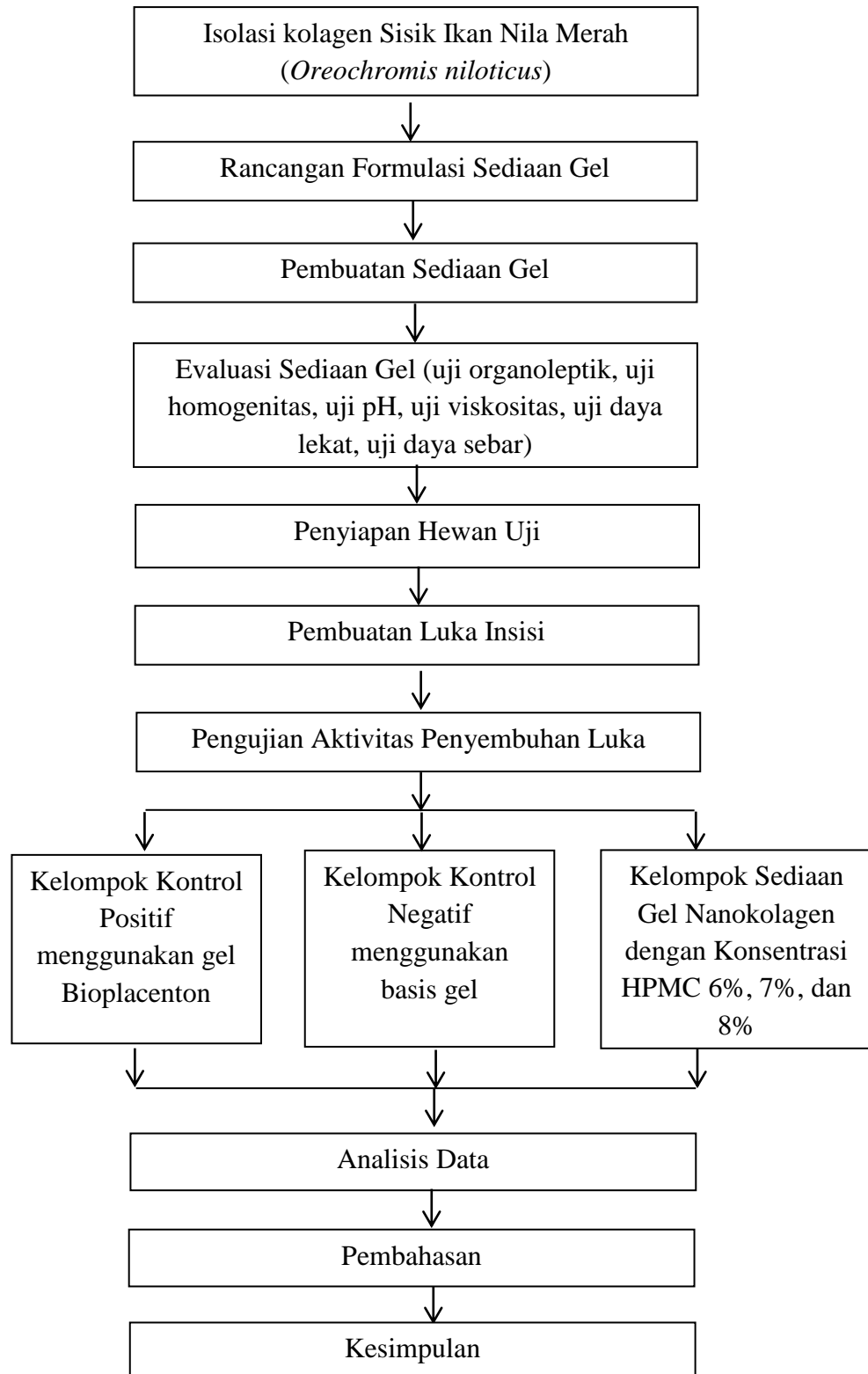
lebih dari 20%, penurunan perilaku eksplorasi, keengganan untuk bergerak, postur membungkuk, piloereksi, dehidrasi, nyeri.

Pada penelitian ini dengan cara pemberian zat anestetik secara inhalasi terlebih dahulu. Salah satu zat anestetik inhalasi yang digunakan adalah eter. Eter diletakkan diatas kapas dan dimasukkan dalam satu wadah tertutup kedap, kemudian hewan ditempatkan dalam wadah tersebut dan ditutup selama beberapa waktu. Saat hewan sudah kehilangan kesadaran, hewan dikeluarkan kemudian diletakkan diatas kain dan ditutup kain. Tangan kiri memegang leher hingga kepala atas tikus, tangan kanan memegang bagian pangkal ekor kemudian tarik bagian kepala dan pangkal ekor hingga terjadi dislokasi tulang leher. Pastikan hewan uji telah mati dan kemudian hewan uji dikubur (Stevani, 2016).

### **G. Analisis Data**

Data pengamatan penyembuhan luka insisi berdasarkan hari sembuh dari 5 kelompok perlakuan, selanjutnya dilakukan uji normalitas (Shapiro-Wilk) dan uji homogenitas (uji Levene) dengan syarat data terdistribusi normal dan homogen (Sayuti, 2015). Kemudian data diolah secara statistik menggunakan *metode One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol dan dilanjut dengan uji *Post-hoc* (Muthmania dkk., 2017).

## H. Alur Penelitian



**Gambar 6. Alur Penelitian**

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Gel nanokolagen sisik ikan nila (*Oreochromis niloticus*) memiliki efektivitas dalam penyembuhan luka insisi.
2. Semakin tinggi konsentrasi HPMC akan meningkatkan viskositas dan menurunkan daya sebar sehingga mengurangi absorpsi obat yang dapat menyebabkan penurunan kecepatan penyembuhan luka insisi.

#### **B. Saran**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka dapat disarankan beberapa hal sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji stabilitas dari sediaan gel.
2. Perlu dilakukan uji histopatologi dan uji penetrasi untuk mengetahui lebih jelas proses penyembuhan luka insisi.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut agar mendapatkan hasil nanopartikel yang ideal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M., 2017, Nanopartikel Dengan Gelas Ionik, *Farmaka*, 15(1), Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran.
- Allen, L.V., Jr & Ansel, H.C., 2018, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Eleventh Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Amaliah R, 2017, Hasil Belajar Biologi Materi Sistem Gerak Dengan Menerapkan Model Pembelajaran Kooperatif Tipe *Rotating Trio Exchange* (RTE) Pada Siswa Kelas XI SMAN 4 Bantimurung, *Jurnal Dinamika*, 8(1):11-17.
- Anindhita, M.A., Oktaviani, N., 2020, Formulasi Spray Gel Ekstrak Daun Pandan Wangi Sebagai Antiseptik Tangan, *E-Journal Politeknik Harapan Bersama Tegal*, 9(1).
- Ansiah, S.W., 2014, Formulasi Sediaan Gel Antiseptik Fraksi Polar Daun Kesum (*Polygonum minus* Huds.), *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak.
- Anwar K, Dewita FW, Nurlely, Liling T, Sudarsono, Agung EN., 2018, Aktivitas Gel Ekstrak Etanol Umbi Akar Tawas Ut (*Ampelocissus rubiginosa* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Wistar, *Traditional Medicine Journal*, 23(1):30-39.
- Arikumularasi, J., Dewantara, I.G.N.A., Wijayanti, N.P.A.D., 2013, Optimasi HPMC Sebagai Gelling Agent Dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.), *Jurnal Farmasi Udayana*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana Bali
- Arisant, I.P., 2013, *Konsep Dasar Manajemen Perawatan Luka*, terjemahan pamilih eko karyuni, Ed, EGC, Jakarta.
- Ariyanta, H.A., 2016, Preparasi Nanopartikel Perak Dengan Metode Reduksi dan Aplikasinya Sebagai Antibakteri Penyebab Luka Infeksi, *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 10(1).
- Arumugam, G.K.S., Sharma, D., Balakrishnan, R.M., Ettiappan, J.B.P., 2018, Extraction, Optimization and Characterization of Collagen from Sole Fish Skin, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 9:19-16.
- Astiana, Ika, 2016, Efektivitas Asam dan Enzim Papain Dalam Menghasilkan Kolagen Dari Kulit Ikan Ekor Kuning (*Caesio cuning*), *Tesis*, Institut Pertanian Bogor.

- Astuti IT, Nopi NK, 2017, Uji Beda Efek Guided Imagery dan Ethyl Chloride Terhadap Nyeri Saat Pemasangan Infus pada Anak, *Indonesian Journal of Nursing Practices* 1(2).
- Ata, S.T.W., Yulianty, R., Sami, F.J., Ramli, N., 2016, Isolasi Kolagen Dari Kulit Dan Tulang Ikan Cakalang (*Katsuwonus pelamis*), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(1): pp 27-30, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Biworo A, Budiarto WY, Agustina R, dan Suhartono E, 2013, Potensi ADP dan Katalase dalam Ekstrak Air Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Sebagai Antiinflamasi Pada Model Tikus Luka Terkontaminasi, *Jurnal Mutiara Medika*, 13(1):37-42.
- Cahyaningsih N, 2018, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.) dengan Basis HPMC Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Christara, G.P., 2016, Formulasi dan Uji Aktivitas Sediaan Gel Penyembuh Luka Terbuka Insisi dari Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan CMC-NA Sebagai *Gelling Agent*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas SanataDharma, Yogyakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Desiyana LS, Muhammad Ali H, Seila Z, 2016, Uji Efektivitas Sediaan Gel Fraksi Etil Asetat Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Mencit (*Mus musculus*), *Jurnal Natural* 16(2).
- Desmelati, Sumarto, Dewita, Dahlia, Syafrijal, PA Sari, 2020, Determination of Nano-Collagen Quality from Sea Cucumber *Holothuria scabra*, The 8th International and National Seminar on Fisheries and Marine Science, IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.
- Dewantoro, A.A., Kurniasih, R.A., Suharto, S., 2019, Aplikasi Gelatin Sisik Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*) sebagai Pengental Sirup Nanas, *Jurnal Ilmu dan Teknologi Perikanan*, Vol 1(1), Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Dewi SP, 2010, Perbedaan Efek Pemberian Lendir Bekicot (*Achantina fulica*) dan Gel Bioplacenta Terhadap Penyembuhan Luka Bersih Pada Tikus Putih, *Skripsi*, Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Dang, Q., Liu, K., Zhang, Z., Liu, C., Liu, X., Xin, Y., Cheng, X., Xu, T., Cha, D., Fan, B., 2017. Fabrication and Evaluation of Thermosensitive Chitosan/Collagen/ $\alpha,\beta$ -glycerophosphate Hydrogels for Tissue Regeneration, *Carbohydrate Polymers*, 167:145-157

- Di Y, Feng CC, Bin W, Fang DG, Rui LZ, 2014, Characterization of Acid and Pepsin Soluble Collagens from Spines and Skulls of Skipjack Tuna (*Katsuwonus pelamis*), *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(9):712-720.
- Dwiastuti, R., 2010, Pengaruh Penambahan CMC (*Carboxymethyl Cellulose*) Sebagai Gelling Agent dan Propilen Glikol Sebagai Humektan dalam Sediaan Gel Sunscreen Ekstrak Kering Polifenol Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.), *Jurnal Penelitian*, 13 (2), 237.
- Ehrlich HP dan Hunt TK., 2012, Collagen Organization Critical Role in Wound Contraction, *Advances in Wound Care*, 1(1):3-9.
- Elmitra, Osa A, Trie LS., 2019, Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Cabe Rawit (*Solanum frutescens* L.) Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) Dengan Metode Induksi Caraagenan, *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*, 4(2).
- Fatimatuzzahroh, Firani, N.K., Kristianto, H., 2015. Efektifitas Ekstrak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap Jumlah Pembuluh Darah Kapiler pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Fase Proliferasi, *Majalah Kesehatan FKUB*, 2(2).
- Fauzia RR, Siti PW, Imas S., 2017, Uji Efektivitas Antiinflamasi Salep Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Jantan, *Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, 2(3).
- Friedman, A.D., Claypool, S.E., & Liu, R., 2013, The Smart Targeting of Nanoparticles, *National Institutes of Health*, 19(35), 6315-6329.
- Ganesh Sharma N, Sanadya J, Kaushik A, Dwivedi A., 2012, Penetration Enhancement of Medicinal Agents, *International Research Journal of Pharmacy* 3(5):2230-8407.
- Grace Melianna Putri PS, 2019, Ekstraksi Asam Glutamat pada *Seaweed Gracilaria* sp. Menggunakan Metode Enzimatis dengan Enzim Bromelin, *Skripsi*, Program Studi Teknologi Pangan, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Katolik Soegijapranata.
- Hamid A dan Soliman M., 2015, Effect of Topical *Aloe Vera* on the Process of Healing of Full-Thickness Skin Burn: A Histological and Immunohistochemical Study, *Journal of Histology & Histopathology*, 2(3):1-9.
- Hanifah, F.R., Diah Pratimasari., M. Saiful Amin, 2020, Uji Aktivitas Gel Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.) Untuk Pengobatan Luka Bakar Pada Tikus Galur Wistar, *Jurnal*, STIKES Nasional, Sukoharjo.

- Hariyati LI, 2017, Efektivitas Ekstrak Etanol Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*), Skripsi, Fakultas Keperawatan, Universitas Airlangga Surabaya.
- Hartati, I., Kurniasari, L., 2010, Kajian Produksi Kolagen dari Limbah Sisik Ikan Secara Enzimatis, *Teknik Kimia Universitas Wahid Hasyim*, Semarang.
- Isriany, I., 2013, Pengembangan Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Botto-Botto ((*Chromolaena odorata* L.) King & H.E. Robins) Sebagai Obat Luka, Universitas Alauddin Makassar
- Jamilah, B., Hartina, U.M.R., Hashim, M.D., Sazili, A.Q., 2013, Properties of Collagen from Patin (*Lates calcarifer*) Skin, *International Food Research Journal*, 20(2):835-842.
- Kordi, M., 2013, *Budidaya Nila Unggul*, Jakarta : Agro Media.
- Kucukturkem, B., Oz, U.C., Bozkir, A., 2017, In Situ Hydrogel Formulation For Intra-Articular Application of Diclofenac Sodium-Loaded Polymeric Nanoparticles, *The Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 14, 56-64.
- Kurniasari dan Sri Atun, 2017, Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan, *J. Sains Dasar*, 6(1) 31-35.
- Lallo S, Besse H, Halim U, Widya T, Andi W, Mauizatul L, 2019, Aktivitas Anti Inflamasi dan Penyembuhan Luka dari Ekstrak Kulit Batang Murbei (*Morus alba* L.), *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1):26-36.
- Leelapornpisid, P., Kiattisin, K., Jantrawut, P., dan Phrutivorapongkul, A., 2014, Nanoemulsion Loaded with Marigold Flower Extract (*Tagetes erecta* Linn.) in Gel Preparation as Anti-Wrinkles Cosmeceutical, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6: 231-236.
- Liu D, Wei G, Li T, Hua J, Lu J, Regenstein JM, Zhou P, 2015, Effects of Alkaline Pretreatments and Acid Extraction Conditions on the Acid-Soluble Collagen from Grass Carp (*Ctenopharyngodonidella*) Skin, *Food Chemistry* 172:836-843.
- Liu, H., Huang, K., 2016, Structural Characteristics of Extracted Collagen from Tilapia (*Oreochromis mossambicus*) Bone: Effect of Ethylenediaminetetraacetic acid Solution and Hydrochloric acid Treatment, *International Journal of Food Properties*, 19:63-75.
- Lukman, Mulyana, Mumpuni, F.S., 2014, Efektivitas Pemberian Akar Tuba (*Derris elliptica*) terhadap Lama Waktu Kematian Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*), *Jurnal Pertanian*, Vol 5(1): 22-31, Fakultas Pertanian, Universitas Djuanda, Bogor.

- Madan, J., dan Singh, R., 2010, Formulation and Evaluation of Aloe Vera Topical Gels, *Int. J.Ph.Sci*, 2(2), 551-555.
- Mahboob, S., 2015, Isolation and Characterization of Collagen from Fish Waste Material-Skin, Scales and Fins of *Catla catla* and *Cirrhinus mrigala*, *Journal of Food Science and Technology*, 52(7):4296-4305.
- Marousek, J., Maraouskova, A., Myskova, K., Vachal, J., Vochozka, M., Zak, J., 2015, Techno-economic Assessment of collagen Casings Waste Management, *International Journal of Environmental Science and Technology*, 12(10):3385-339
- Marrioth, J.F., Wilson, K.A., Langley, C.A., dan Belcher, D., 2010, *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*, Edisi ke-2, USA: Pharmaceutical Press.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarat, A., 2012, *Farmasi Fisik Dasar-Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik*, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, pp. 1077.
- Mayba, J.N., Gooderham, M.J., 2018, A Guide to Topical Vehicle Formulations, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 22(2), pp. 207-212.
- Mescher, A.L., 2013, *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas*, New York: McGraw Hill Medical.
- Muralidharan, N., Shakila, R.J, Sukumar, D., Jeyasekaran, G., 2013, Skin, Bone, and Muscle Collagen Extraction from the Trash Fish, Leather Jacket (*Odonus niger*) and Their Characterization, *Journal of Food Science and Technology*, 50(6):1106-1113
- Muthmania, Ina., Sri Harsodjo, W.S., Maifitrianti, 2017, Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi dari Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) pada Tikus. *Farmasains vol 4 no 2*. Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Islamic Center, Jakarta Timur.
- Muthukumar, T.G., Sreekumar, T.P., Sastry and M. Chamundesswari., 2018, Collagen as a Potential Biomaterial in Biomedical Applications, *Rev. Adv, Mater, Sci*, 53 hal 29-39.
- Nabella, S.A., 2017, Efektivitas Gel Ekstrak Daun Binahomh (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) pada Luka Insisi Mencit (*Mus musculus*) Melalui Pengamatan Panjang Area Luka dan Penyembuhan Luka, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya.
- Nurahmanto D, Mahrifah IR, Firda R, Imaniah N, dan Rosyidi VA, 2017, Formulasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen: Studi *Gelling Agent* dan Senyawa Peningkat, *Ilmiah Manuntung*, 3(1):96-105.



- Nurhayati, Tazwir, dan Murniyati, 2013, Ekstraksi dan Karakterisasi Kolagen Larut Asam dari Kulit Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*), Komunikasi Ringkas, *Jurnal Pasca Panen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, 8(1),85-92.
- Nursiah, H., Faradiba, Baharuddin, G.A., 2011, Formulasi Gel Sari Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 15(1); 5-9, Universitas Hasanuddin dan Universitas Muslim Indonesia Makassar.
- Nguyen, C.N., Nguyen, T.T.T., Nguyen, H.T., Tran, T.H., 2017. Nanostructured Lipid Carriers to Enhance Transdermal Delivery and Efficacy of Diclofenac. *Drug Delivery and Translational Research* 7, 664-673.
- Primadina N, Achmad B, David SP., 2019, Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler, *Qanun Medika*, 3(1).
- Pringgandini, L.A., Ghina, Y.I., Melinda, Monita, S., 2018, Efektivitas Spray Nanokolagen Limbah Sisik Ikan Mas (*Cyprinus carpio*) Untuk Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Insisi, *J Ked Gig*, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Purnomo, H., 2012, Formulasi Obat Jerawat Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C) dan Uji Aktifitas Terhadap *Propionibacterium* Secara In Vitro, *Skripsi*, Universitas Andalas.
- Putri, S.A., Nugraha, S., Tjoekra, R., 2014, Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* [Lam] Pers.) Terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Journal*, Kedokteran: Universitas Islam.
- Rismana, E., Idah, R., Prasetyawan, Y., Olivia, B., Erna, Y., 2013, *Efektivitas Khasiat Pengobatan Luka Bakar Sediaan Gel Mengandung Fraksi Ekstrak Pegagan Berdasarkan Analisa Hidroksipirolin dan Histopatologi pada Kulit Kelinci*, Jakarta.
- Ristian, I., 2013. *Kajian Pengaruh Konsentrasi Perak Nitrat (AgNO<sub>3</sub>) Terhadap Ukuran Nanopartikel Perak*, Tugas Akhir, Universitas Negeri Semarang.
- Romadhon, Darmanto, Y.S., Kurniasih, R.A., 2019, Karakteristik Kolagen dari Tulang, Kulit, dan Sisik Ikan Nila, *JPHPI*, Vol 22(2), Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Sabirin IPR, Maskoen, dan Hernowo BS, 2013, Peran Ekstrak Etanol Topikal Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada Penyembuhan Luka Ditinjau dari Imunoekspresi CD34 dan Kolagen pada Tikus Galur Wistar, *Jurnal Penelitian Kedokteran* 45(4):226-233.

- Sani, K Fathnur, 2016, *Metodologi Penelitian Farmasi Komunitas dan Eksperimental*, Deepublish: Yogyakarta.
- Saparinto, C., & Rini, S., 2013, *Sukses Pembenihan 6 Jenis Ikan Air Tawar Ekonomis*, Yogyakarta: Lily Publisher.
- Sayuti, N.A., 2015, Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.), Poltekkes Kemenkes Surakarta, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*: 5(2): 74-82.
- Setyaningrum NL, 2013, Pengaruh Variasi Kadar Basis HPMC dalam Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Bunga Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa sinensis* L.) Terhadap Sifat Fisik dan Daya Antibakteri Pada *Staphylococcus aureus*, *Naskah Publikasi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Setyarini EA, Barus LS, Dwitari A, 2013, Perbedaan Alat Ganti Verband Antara Dressing Set dan Dressing Trolley Terhadap Resiko Infeksi Nosokomial dalam Perawatan Luka Post Operasi, *Jurnal Kesehatan STIKes Santo Borromeus* 1(1):11-23.
- Setyowati Hanny dan Wahyuning Setyani, 2015, Potensi Nanokolagen Limbah Sisik Ikan Sebagai Cosmeceutical, *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, hlm. 30-40.
- Schmidt, M.M., Dornelles, R.C.P., Mello, R., Kubota, E.H., Mazutti, M., Kempka, A.P., Demiate, I.M., 2016, Collagen Extraction Process, *International Food Research Journal*, 23(3):913-922.
- Sheskey, Paul, J., Bruno, C, Hancock., Garry, P, Moss and David, J, Goldfarb., 2020, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Ninth Edition, London: Pharmaceutical Press; Washington: American Pharmacists Association.
- Shyni K, Hema GS, Ninan G, Mathew S, Joshy CG, Lakshmanan PT, 2014, Isolation and Characterization of Gelatin from the Skins of Skipjack Tuna (*Katsuwonus pelamis*), Dog Shark (*Scoliodon sorrakowah*), and Rohu (*Labeorohita*), *Food Hydrocolloids*, 39:68-76.
- Song W, Chen W, Yang Y, Li C, Qian G, 2014, Extraction optimization and Characterization of Collagen from the Lung of Soft-Shelled Turtle *Pelodiscus sinensis*, *International Journal of Nutrition and Food Sciences*, 3(4):270-278.
- Stephanie TW Ata, Risfah Yulianty, Fitriyanti J Sami, Naimah Ramli, 2016, Isolasi Kolagen dari Kulit dan Tulang Ikan Cakalang (*Katsuwonus pelamis*), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(1):pp 27-30.
- Stevani, H., 2016, *Praktikum Farmakologi*, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Subhan, F., Kang, H.Y., Lim, Y., Ikram, M., Baek, S.Y., Jin, S., Jeong, Y.H., Kwak, J.Y., Yoon, S., 2017, Fish Scale Collagen Peptides Protect Against CoCl<sub>2</sub>/TNF- $\alpha$ -induced Cytotoxicity and Inflammation Via Inhibition of ROS, MAPK, and NF- $\kappa$ B Pathways in HaCaT Cells, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017:1-17
- Sugihartini, N., Maulina, L., 2015, Formulasi Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Dengan Variasi Gelling Agent Sebagai Sediaan Luka Bakar, *Pharmaciana*, 5(1): 43-52, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- Susilawati, A., Nur'aini, N.S., 2020, Efek Gel Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) Sebagai Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley*, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(1), Akademi Farmasi Indonesia, Yogyakarta.
- Swastika, A., Mufrod & Purwanto., 2013, Aktivitas Antioksidan Krim Ekstrak Sari Tomat (*Solanum lycopersicum* L.), *Trad Med Journal*, 18(3): 132-140.
- Syafrijal, Sumarto, Dewita, 2018, Karakteristik Mutu Nanopartikel Kolagen Daging Teripang Pasir (*Holothuria scabra*) dengan Lama Waktu Pengadukan Berbeda, *Berkala Perikanan Terubuk* vol 46(3).
- Tabarestani, S., Maghsoodlou, Y., Motamedzadegan, A., Mahoonak, S.A.R., Rostamzad, H., 2012, Study on Some Properties of Acid-Soluble Collagens Isolated from Fish Skin and Bones of Rainbow Trout (*Onchorhynchus mykiss*), *International Food Research Journal*, 19(1): 251-257.
- Tambunan, S., Sulaiman, T.N.S., 2018, Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh dengan Basis HPMC dan Karbopol, *Majalah Farmaseutik*, Vol 14(2), Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Tahsildar, A.G., Shinkar, D.M., and Saudagar, R.B., 2013, Hydrogel A Novel Technique for Preparation of Topical Gel, *Int J Pharm Pharm Sci*, 2(6); 4520-4541.
- Taylor, C.N., Lilis, C., *et al.*, 2011, *Fundamental of Nursing The Art and Science of Nursing Care* (8<sup>th</sup> ed): USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ulviani, F., Yusriyadi, dan Khaerati, K., 2016, Pengaruh Gel Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), *Journal*, 2(2): 103-110.
- Widayanti, A., Fauziah, D.A., R, Naniek Setiadi, 2016, Formulasi Sediaan Gel Kolagen Ikan Tuna (*Thunnus albacares*) Dengan Hidroksipropil MetilSelulosa (HPMC) Sebagai Gelling Agent, *Farmasains*, vol 3 no 1, Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka.

- Yusuf, A.L., Nurawaliah, E., dan Harun, N., 2017, Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Antijamur *Malassezia furfur*, *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2):62-67.
- Zahra R., 2019, Uji Efektivitas Ekstrak Daun Biwa (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit (*Mus musculus* L.), *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara.
- Zhu, D., Ortega, C.F., Motamedi, R., Szewciw, L., Vernerey, F., and Barthelat, F., 2011, Structure and Mechanical Performance of a “Modern” Fish Scale, *Advanced Engineering Materials*, 13(XX):B1-B10.