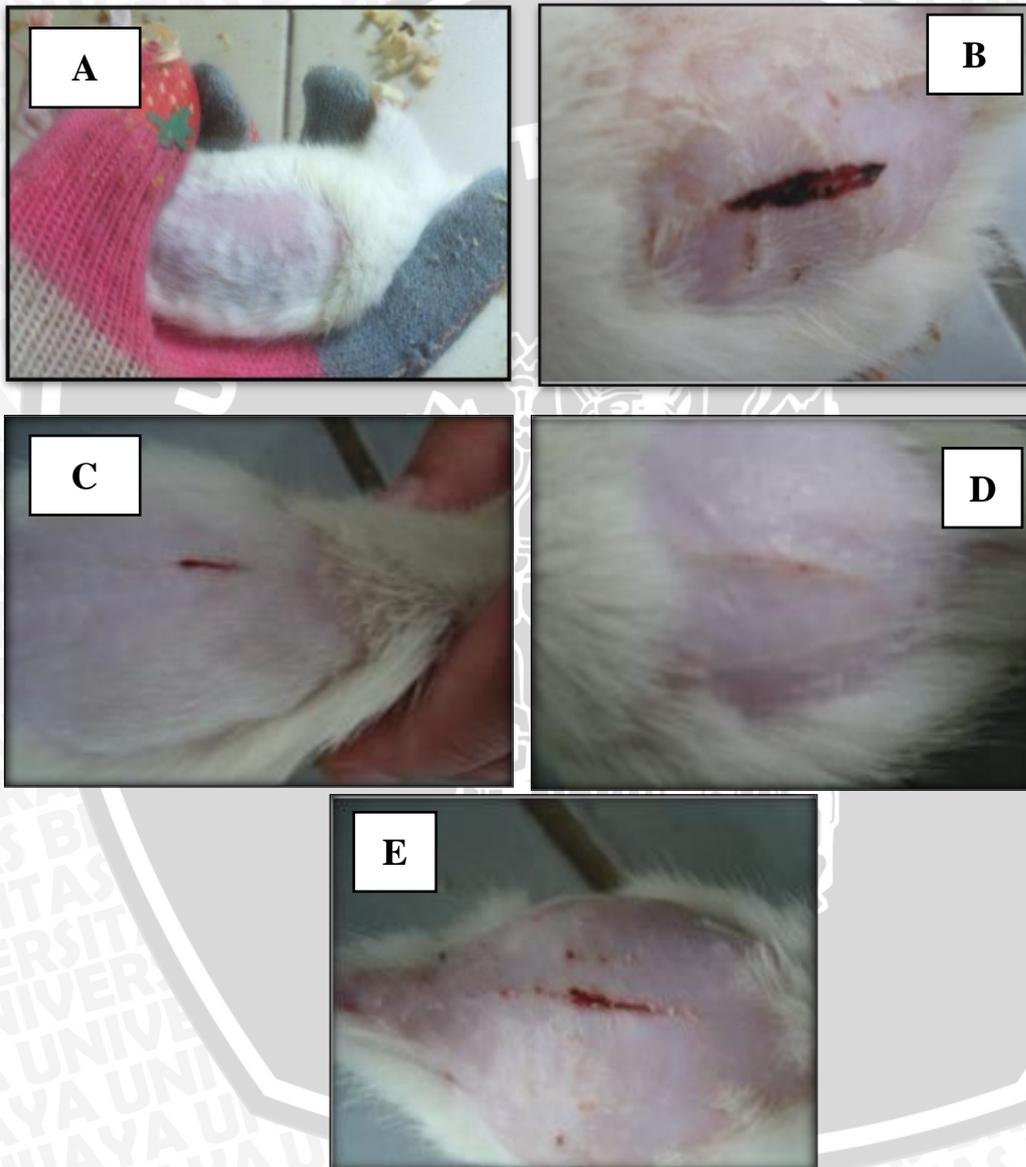


BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN

Hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) strain *wistar* jantan dengan berat badan 150-180 gram dilakukan perlakuan luka insisi pada daerah punggung sepanjang 2 cm, kemudian dilakukan pemberian terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi bertingkat yaitu 25%, 37,5% dan 50% sesuai kelompok perlakuan pada area insisi. Kelompok kontrol negatif merupakan kelompok tikus sehat yang tidak diberikan perlakuan apapun. Gambaran makroskopis luka insisi pada tikus kelompok kontrol negatif dalam keadaan yang normal. Kelompok kontrol positif merupakan kelompok tikus yang diberi perlakuan luka insisi tanpa diberi terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*). Gambaran makroskopis luka insisi pada tikus kelompok kontrol positif yaitu area luka insisi masih dalam keadaan terbuka disertai adanya jaringan parut yang lembab dan tidak adanya pertumbuhan rambut pada area luka.

Kelompok perlakuan satu merupakan kelompok tikus yang diberi perlakuan luka insisi serta terapi salep kombinasi kefir dan *Aloe vera* dengan konsentrasi 25%. Gambaran makroskopis setelah dilakukan pemberian terapi yaitu penutupan luka mulai sempurna dan luka telah mengering, namun masih terdapat beberapa bagian luka yang belum menutup dan mulai ditumbuhi rambut. Kelompok perlakuan dua merupakan kelompok tikus yang diberi perlakuan luka insisi serta terapi salep kombinasi kefir dan *Aloe vera* dengan konsentrasi 37,5%. Gambaran makroskopis yang tampak setelah pemberian terapi yaitu luka telah menutup secara sempurna dan kulit telah terdapat rambut. Kelompok perlakuan tiga merupakan kelompok tikus yang diberi perlakuan luka insisi serta terapi salep kombinasi kefir dan *Aloe vera* dengan konsentrasi 50%. Gambaran makroskopis yang tampak setelah dilakukan pemberian terapi yaitu luka

insisi belum menutup secara sempurna dan terdapat beberapa area luka yang masih terbuka dan belum tampak adanya pertumbuhan dari kulit rambut. Perbandingan penutupan luka pada area insisi antar kelompok perlakuan diukur menggunakan alat ukur penggaris secara manual.



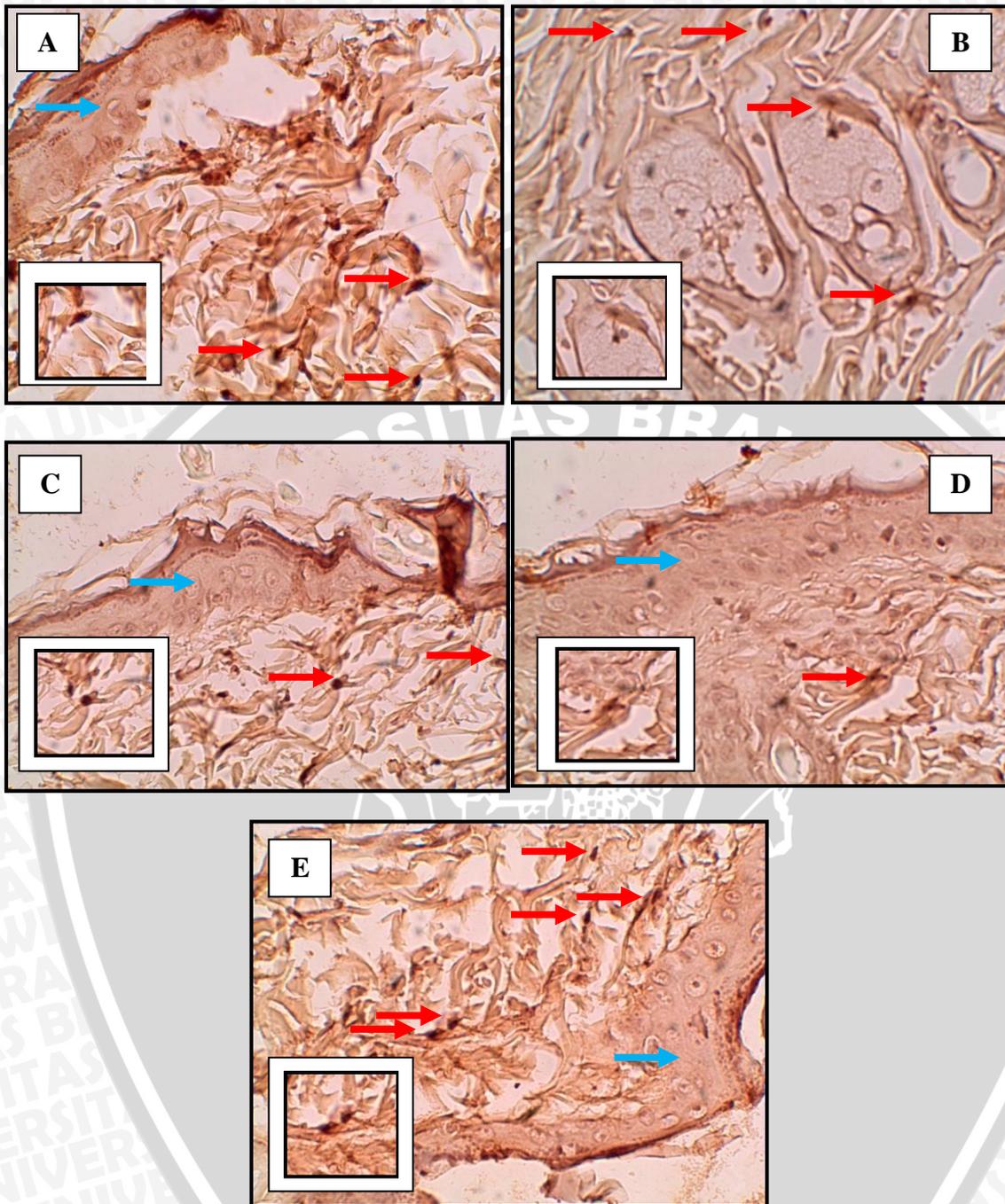
Keterangan : (A) Kontrol Negatif, (B) Kontrol Positif (C) Pemberian Terapi Salep Kefir dan Lidah Buaya dengan Konsentrasi 25%, (D) Pemberian Terapi Salep Kefir dan Lidah Buaya dengan Konsentrasi 37,5%, dan (E) Pemberian Terapi Salep Kefir dan Lidah Buaya dengan Konsentrasi 50%.

Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) terhadap ekspresi TNF- α dilakukan menggunakan metode imunohistokimia dan kerapatan kolagen menggunakan pewarnaan *Masson's Trichrome*.

5.1 Pengaruh Pemberian Salep Kombinasi Kefir dan Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) pada Luka Insisi Kulit Tikus (*Rattus novergicus*)

Luka insisi pada jaringan kulit tikus akan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan maupun terputusnya pembuluh darah. Mekanisme penghentian darah atau hemostasis terdiri dari tiga langkah utama, yaitu spasme vaskular, pembentukan sumbat trombosit dan koagulasi darah. Selain terjadi hemostasis, kerusakan jaringan akan menyebabkan makrofag memproduksi ROS (*Reactive Oxygen Species*), *Growth Factor* serta sitokin pro-inflamasi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) merupakan salah satu sitokin yang memiliki sifat pro-inflamasi, berperan penting dalam imunitas innate dan adaptif, proliferasi sel, maupun proses apoptosis. Peningkatan TNF- α akan menyebabkan stress oksidatif, menyebabkan inflamasi berlebih maupun kerusakan organ (Naiya *et al.*, 2009).

Pemeriksaan ekspresi TNF- α menggunakan metode imunohistokimia. Metode imunohistokimia (IHK) merupakan suatu proses identifikasi protein spesifik pada jaringan atau sel menggunakan antibodi spesifik (Sukmadadari, 2012). Prinsip metode imunohistokimia adalah perpaduan antara reaksi imunologi dan reaksi kimiawi. Reaksi imunologi ditunjukkan dengan adanya ikatan antara antigen dan antibodi, sedangkan reaksi kimiawi merupakan ikatan antara enzim dan substrat. Ekspresi TNF- α dengan teknik imunohistokimia ditunjukkan dengan adanya ekspresi warna kecoklatan pada bagian sitoplasma sel endotel.



Gambar 5.1 Ekspresi TNF- α Jaringan Kulit Tikus (*Rattus norvergicus*) dengan Metode Immunohistokimia (Perbesaran 400x).

Keterangan : (A) Kontrol Negatif, (B) Kontrol Positif, (C) Terapi Salep Kefir Lidah Buaya 25%, (D) Terapi Salep Kefir Lidah Buaya 37,5%, (E) Terapi Salep Kefir Lidah Buaya 50%. Panah merah menunjukkan ekspresi TNF- α dan panah biru menunjukkan lapisan epidermis.

Ekspresi TNF- α terlihat pada semua kelompok. Ekspresi TNF- α tersebar pada bagian pembuluh darah dan jaringan ikat yang ditunjukkan dengan tanda merah (**Gambar 5.1**). Ekspresi TNF- α paling banyak terdapat pada area pembuluh darah tepatnya pada sitoplasma karena TNF- α dikeluarkan oleh makrofag yang berasal dari aliran darah menuju sel target yang mengalami kerusakan. Warna coklat pada gambaran imunohistokimia dihasilkan dari ikatan antara antigen (TNF- α) dalam jaringan kulit dengan antibodi primer (*Rat anti TNF- α*) yang selanjutnya berikatan dengan antibodi sekunder (*Goat Anti Rat Biotin Labeled*), kemudian dilakukan penambahan *Strep Avidin Horse Radish Peroxidase* (SA-HRP) dan substrat *Diamino Benzidine* (DAB) sehingga terbentuk warna coklat pada TNF- α (Falangola *et al.*, 2005).

Kelompok kontrol negatif merupakan kelompok tikus tanpa diberi perlakuan apapun, sedangkan kelompok kontrol positif merupakan kelompok tikus yang diberi perlakuan luka insisi tanpa diberi terapi. Kelompok kontrol negatif menunjukkan adanya ekspresi TNF- α yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (**Gambar 5.1 A,B**). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekspresi TNF- α pada kontrol positif (**Gambar 5.1 B**) lebih banyak muncul dikarenakan untuk mempertahankan kondisi homeostatis dalam sistem imunitas untuk menginisiasi pembentukan pembuluh darah baru.

Kelompok perlakuan satu, dua dan tiga merupakan kelompok tikus yang diberi perlakuan luka insisi dan diberi terapi dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 25%, 37,% dan 50%. Tampak terjadi penurunan ekspresi TNF- α pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol positif. Berdasarkan hasil analisa statistika, penurunan ekspresi TNF- α menunjukkan hasil yang berbeda signifikan dibandingkan kelompok positif, akan tetapi kelompok perlakuan dua merupakan kelompok perlakuan

dengan tingkat ekspresi TNF- α paling sedikit diantara kelompok perlakuan yang lainnya serta merupakan kelompok yang tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini ditunjukkan dengan adanya persamaan notasi pada kelompok perlakuan dua maupun kelompok kontrol negatif. Persamaan notasi antara kelompok perlakuan dua dengan kelompok kontrol negatif menunjukkan bahwa pemberian terapi salep kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 37,5% merupakan kelompok terapi dengan dosis efektif yang mampu mengobati penyembuhan luka insisi dengan tingkat kesembuhan yang mendekati kondisi normal.

Penurunan ekspresi TNF- α menunjukkan adanya perbaikan inflamasi pasca pemberian terapi kombinasi salep kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) yang mengandung senyawa polipeptida sebagai senyawa anti inflamasi yang bekerja dengan cara menghambat metabolisme asam arakhidonat. Asam arakhidonat merupakan salah satu mediator inflamasi yang berperan dalam biosintesis prostaglandin melalui jalur siklooksigenase dan lipooksigenase. Jalur siklooksigenase (COX) pada akhirnya dikonversi menjadi endoperoksida, yang akan diubah menjadi prostasiklin dan prostaglandin E₂(PGE₂). PGE₂ akan mengaktifasi sistem syaraf, sedangkan prostasiklin akan berpotensi menyebabkan edema. Jalur lipooksigenase mengkonversi asam arakhidonat pada komponen hidroperoksi, yang akan dikonversi menjadi leukotrien. Apabila jalur siklus siklooksigenase dan lipooksigenase dalam metabolisme asam arakhidonat terhambat, maka produksi prostaglandin, prostasiklin dan leukotrien dapat berkurang. Berkurangnya prostaglandin sebagai mediator inflamasi dapat menurunkan terjadinya nyeri dan pembengkakan maupun mengurangi terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dalam aliran darah lokal (Balqis, 2014).

Tabel 5.1 Rata-rata Ekspresi TNF- α pada Kulit Luka Insisi

No.	Perlakuan	Rata-rata Ekspresi TNF- α	Peningkatan Terhadap Kontrol Negatif (%)	Penurunan Terhadap Kontrol Positif (%)
1.	Kontrol Negatif	83,2750 \pm 6,76640 ^a	-	-
2.	Kontrol Positif	90,3475 \pm 5,90904 ^b	8,49	
3.	Salep kefir dan lidah buaya (<i>Aloe vera</i>) 25 %	86,8725 \pm 4,90096 ^b	-	3,84
4.	Salep kefir dan lidah buaya (<i>Aloe vera</i>) 37,5 %	79,6250 \pm 1,47380 ^a	-	11,8
5.	Salep kefir dan lidah buaya (<i>Aloe vera</i>) 50 %	90,2238 \pm 2,97841 ^b	-	0,13

Keterangan : Perbedaan notasi a,b menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok perlakuan.

Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) terjadi pada kelompok kontrol positif terhadap kelompok kontrol negatif. Peningkatan ekspresi TNF- α pada kelompok kontrol positif memiliki rata-rata ekspresi 90,3475 \pm 9,4026 dan meningkat sebesar 8,49% terhadap kontrol negatif, disebabkan adanya inflamasi jaringan akibat luka insisi tanpa diberi terapi apapun. Kerusakan jaringan akibat adanya luka insisi akan menyebabkan inflamasi pada jaringan yang memicu teraktivasinya makrofag, pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang memicu aktivasi NF- κ B dan pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-1, TNF- α dan IFN- γ) sehingga mengakibatkan inflamasi lokal pada jaringan. TNF- α merupakan salah satu faktor angiogenesis yang bekerja secara tidak langsung dan dihasilkan oleh makrofag, sel endotel, atau sel tumor (Frisca *et al.*, 2009).

Menurut Polverini (2002), TNF- α memiliki mekanisme stimulasi angiogenesis yang diawali dengan mobilisasi makrofag menuju area luka dan mensekresikan TNF- α sebagai faktor kemotaktik sel endotel pembuluh darah. TNF- α merupakan sitokin utama

pada respon inflamasi akut yang memiliki efek antara lain pengerahan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk menyingkirkan mikroba dan memacu ekspresi molekul adhesi sel endotel vaskular terhadap leukosit. TNF- α dalam jumlah yang lebih besar akan berdampak pada kelainan patologis *shock septic* (Baratawidjaja, 2006).

Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) juga terjadi pada kelompok perlakuan terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 25%, 37,5% dan 50% terhadap kelompok kontrol positif. Kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 25% mengalami penurunan sebanyak 3,84% terhadap kontrol positif dengan rata-rata ekspresi $86,8725 \pm 4,90096$, kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 37,5% mengalami penurunan sebanyak 11,8% terhadap kontrol positif dengan rata-rata ekspresi $79,6250 \pm 2,3452$, kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 50% mengalami penurunan sebanyak 0,13% terhadap kontrol positif dengan rata-rata ekspresi $90,2238 \pm 2,97841$.

Kelompok kontrol positif tidak berbeda nyata dengan kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) konsentrasi 25% dan 50% yaitu adanya persamaan notasi antara ketiga kelompok tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun pemberian terapi kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 25% dan 50% mengalami penurunan terhadap kontrol positif, tingkat kesembuhan luka yang terjadi tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif. Pada pemberian terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 25% belum menunjukkan adanya penutupan luka secara sempurna, kemungkinan yang terjadi yaitu adanya defisiensi vitamin C. Kondisi defisiensi vitamin C akan menyebabkan berkurangnya OH-Prolin akibat terjadi denaturasi spontan sehingga *triple heliks* dari

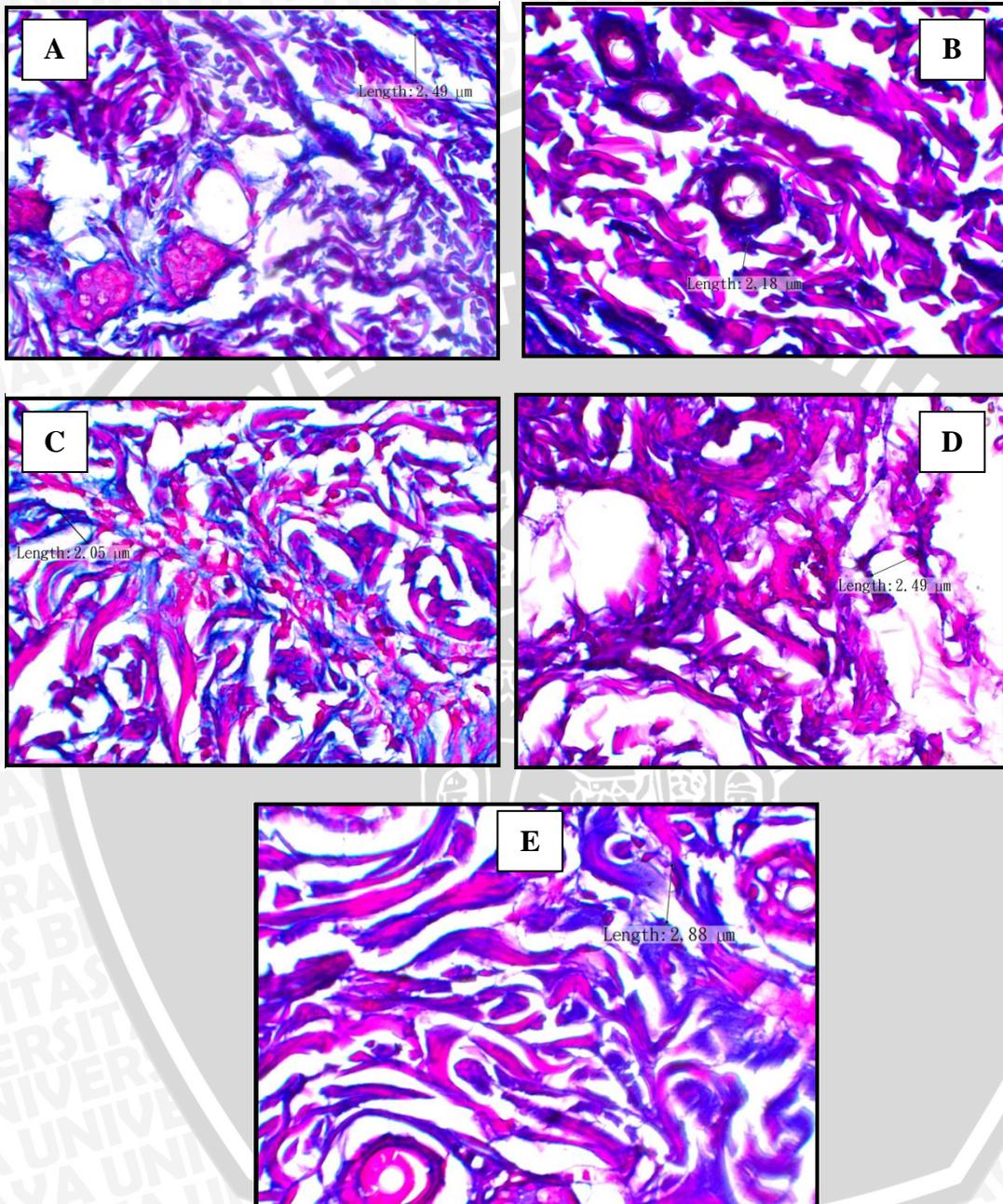
kolagen tidak terbentuk yang menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka (Kusyati, 2010). Apabila kandungan vitamin C terlalu tinggi dan menyebabkan kondisi asam yang berlebih maka akan menyebabkan efek toksik yang akan menghambat proses penyembuhan luka. Gambaran makroskopis luka insisi pada kelompok perlakuan konsentrasi terapi 25% dan 50% yaitu luka masih belum menutup secara sempurna, masih terdapat beberapa area luka yang masih terbuka, sama halnya dengan kelompok kontrol positif yaitu area luka insisi masih terbuka dan belum menutup sempurna.

Kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 37,5% secara statistika berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kesembuhan pada kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 37,5% mampu memperbaiki kesembuhan luka seperti keadaan jaringan normal dan merupakan kelompok perlakuan yang mampu menurunkan ekspresi TNF- α terbanyak dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain.

5.2 Pengaruh Pemberian Salep Kombinasi Kefir dan Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Gambaran Kepadatan Kolagen pada Luka Insisi Kulit Tikus (*Rattus novergicus*)

Indikator keberhasilan pemberian terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) pada luka insisi selain diamati dari penurunan ekspresi TNF- α juga dapat diketahui melalui pengamatan histopatologi kerapatan kolagen dengan pewarnaan *Masson's Trichrome*. Kolagen merupakan protein utama yang menyusun komponen matriks ekstraseluler dan merupakan protein terbanyak yang ditemukan dalam tubuh. Pada deposisi matriks ekstraseluler, sintesis kolagen diperbanyak oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yaitu PDGF, FGF, TGF- β , IL-1 dan IL-4. Pewarnaan *Masson's Trichrome*

merupakan pewarnaan khusus untuk serabut jaringan ikat seperti kolagen. Kolagen dalam pewarnaan *Masson's Trichrome* akan tampak berwarna biru.



Gambar 5.2 Gambaran Histopatologi Kolagen Jaringan Kulit Tikus (*Rattus novergicus*) dengan Pewarnaan *Masson's Trichrome* (Perbesaran 400x).

Keterangan : (A) Kontrol Negatif, (B) Kontrol Positif, (C) Terapi Salep Kombinasi Kefir Lidah Buaya Konsentrasi 25%, (D) Terapi Salep Kombinasi Kefir Lidah Buaya Konsentrasi 37,5%, (E) Terapi Salep Kombinasi Kefir Lidah Buaya Konsentrasi 50%.

Pembentukan serabut kolagen merupakan hal yang penting untuk meningkatkan kekuatan penyembuhan luka. Hasil pengamatan pada kelompok kelompok kontrol positif menunjukkan bahwa masih terlihat jaringan yang rusak, fibroblas yang terbentuk kerapatannya memadat dan jarak antar serabut kolagen masih tampak lebar.

Pada kelompok perlakuan terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 25%, proses re-epitelisasi masih belum sempurna, pada kelompok perlakuan terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 37,5%, secara makroskopis tampak terjadi penutupan luka ditandai dengan adanya proses re-epitelisasi yang sempurna, pembuluh darah kapiler memadat dan sempurna dan jarak antar serabut kolagen tipis atau sedikit, sedangkan pada kelompok perlakuan terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 50% penutupan luka belum sempurna ditandai dengan jarak antar serabut kolagen masih tergolong lebar, serabut kolagen tampak tipis dan proses re-epitelisasi belum sempurna.

Tabel 5.2 Persentase Area Kerapatan Kolagen pada Kulit

No.	Perlakuan	Rata-rata Kerapatan Kolagen	Peningkatan Terhadap Kontrol Negatif (%)	Penurunan Terhadap Kontrol Positif (%)
1.	Kontrol Negatif	2,3875±0,14728 ^a	-	-
2.	Kontrol Positif	2,7295±0,11177 ^b	12,52	
3.	Salep kefir dan lidah buaya (<i>Aloe vera</i>) 25 %	2,4825±0,26961 ^b	-	9,04
4.	Salep kefir dan lidah buaya (<i>Aloe vera</i>) 37,5 %	2,1025±0,19973 ^a	-	22,97
5.	Salep kefir dan lidah buaya (<i>Aloe vera</i>) 50 %	2,615±0,29032 ^b	-	4,19

Keterangan : Perbedaan notasi a,b menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok perlakuan.

Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) terjadi pada kelompok kontrol positif terhadap kelompok kontrol negatif. Peningkatan kerapatan kolagen pada kelompok kontrol positif memiliki rata-rata ekspresi $2,7295 \pm 0,11177$ sebesar 12,52% terhadap kontrol negatif, disebabkan adanya inflamasi jaringan akibat luka insisi tanpa diberi terapi apapun. Terjadinya inflamasi pada perlakuan kelompok kontrol positif menyebabkan penurunan proliferasi sel endotel dan sel fibroblas sehingga menimbulkan kerenggangan antar kolagen meskipun sintesis fibroblast lebih progresif. Menurut Sabiston (2000), pada saat jaringan mengalami perlukaan, maka fibroblas akan segera bermigrasi ke area luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen dalam jumlah besar yang akan membantu mengisolasi dan memperbaiki jaringan yang rusak.

Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) untuk kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 25%, 37,5% dan 50% menunjukkan bahwa terapi tersebut mampu mempengaruhi proses penyembuhan luka ditinjau dari kerapatan kolagen. Kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 25% mengalami penurunan sebanyak 9,04% terhadap kontrol positif dengan rata-rata ekspresi $2,4825 \pm 0,26961$, kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 37,5% mengalami penurunan sebanyak 22,97% terhadap kontrol positif dengan rata-rata ekspresi $2,1025 \pm 0,19973$, kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 50% mengalami penurunan sebanyak 4,19% terhadap kontrol positif dengan rata-rata ekspresi $2,615 \pm 0,29032$. Kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 25% dan 50% tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif yang ditandai dengan adanya persamaan notasi. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kerapatan kolagen pada kedua kelompok tersebut tidak berbeda dengan kelompok kontrol positif, sehingga tingkat kesembuhan

luka yang terjadi belum maksimal. Pada pemberian terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 25% belum menunjukkan adanya penutupan luka secara sempurna, kemungkinan yang terjadi yaitu adanya defisiensi vitamin C. Kondisi defisiensi vitamin C akan menyebabkan berkurangnya OH-Prolin akibat terjadi denaturasi spontan sehingga *triple heliks* dari kolagen tidak terbentuk yang menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka. Penelitian penyembuhan luka pada babi menunjukkan bahwa tidak terbentuk kolagen tanpa adanya vitamin C atau asam askorbat. Efek sekunder dari kekurangan vitamin C adalah gangguan suplai darah dan gangguan permeabilitas pembuluh darah yang berakibat penurunan suplai oksigen dan nutrisi ke area luka, hal ini akan mempengaruhi proses penyembuhan luka (Kusyati, 2010).

Tingginya konsentrasi vaselin album yang terlarut juga akan mempengaruhi pertumbuhan dari mikroorganisme kefir yang akan mengakibatkan peningkatan tekanan osmotik dan terjadi plasmolisis. Semakin banyak penggunaan vaselin album menyebabkan terbatasnya ruang gerak bakteri asam laktat dan menyebabkan pertumbuhan bakteri tersebut kurang optimal. Faktor suhu juga berpengaruh terhadap pembentukan kadar asam pada salep, semakin rendah suhu penyimpanan salep maka terjadi penghambatan pertumbuhan bakteri sehingga terjadi penurunan pH (Dini dan Sukamawati, 2015).

Penurunan kerapatan kolagen pada terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 25% sebesar 9,04%, pada terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 37,5% sebesar 22,97% dan pada terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) 50% sebesar 4,19%. Penurunan kerapatan kolagen menunjukkan adanya perbaikan pembentukan jaringan parut yaitu kolagen pasca pemberian terapi kombinasi

salep kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) yang mengandung senyawa polipeptida sebagai senyawa anti inflamasi dan asam kristofan yang membantu proses regenerasi sel. Selain sebagai anti inflamasi dan membantu proses regenerasi sel, terapi kombinasi salep kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dapat merangsang terbentuknya kolagen sehingga memicu terjadinya re-epitelisasi dan mendukung diferensiasi sel epitel disebabkan adanya kandungan vitamin A.

Kandungan vitamin C dalam salep kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) juga berperan penting sebagai *growth factor* yang berkontribusi dalam penyembuhan luka dengan cara menstimulasi sintesis fibroblast untuk memproduksi kolagen lebih banyak (Putra, 2010). Vitamin C merupakan komponen penting yang diperlukan untuk proses hidroksilasi prolin dan lisin menjadi prokolagen yang penting untuk sintesis kolagen. Oksidasi vitamin C dengan kofaktor Fe^{2+} menyebabkan pengeluaran energi dalam bentuk anion radikal oksigen superoksida O_2^- yang akan membantu peningkatan sintesis kolagen. Selain berperan dalam sintesis kolagen, vitamin C juga berperan meningkatkan fungsi neutrofil dan angiogenesis (Jeffcoate *et al.*, 2004). Fungsi lain dari vitamin C yaitu dapat meningkatkan monosit dan makrofag ke daerah luka (Jeffcoate *et al.*, 2004). Vitamin C akan menstimulasi proses regenerasi sel seperti merangsang re-epitelisasi dan pembentukan jaringan ikat baru.

Penyembuhan luka adalah proses kompleks yang ditandai dengan adanya proses hemostatis atau penghentian perdarahan. Trombosit dan faktor pembekuan merupakan faktor hemostatik intravaskuler yang utama. Pada saat terjadinya agregasi trombosit, kolagen berperan dalam pengikatan fibronektin. Selain berperan dalam pengikatan fibronektin, kolagen juga berperan sebagai faktor kemotaktik terhadap makrofag untuk melakukan fagositosis pada area luka. Makrofag kemudian akan menarik fibroblas ke

area luka untuk mensintesis produksi kolagen dan memproduksi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) yang akan menstimulasi sintesis kolagen serta jaringan ikat yang lain. Sitokin dan faktor pertumbuhan seperti PDGF, FGF, TGF- β dan TNF- α akan memodulasi sintesis dan aktivasi metaloproteinase, suatu enzim yang berfungsi dalam degradasi ECM. Metaloproteinase terdiri atas interstitial kolagenase dan gealtinase, diproduksi oleh beberapa macam sel seperti fibroblas, makrofag, neutrofil, sel sinovial dan beberapa sel epitel. Hasil dari degradasi ECM merupakan remodeling kerangka jaringan ikat yang merupakan gambaran pokok penyembuhan luka (Kusyati, 2010).

Kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 37,5% secara stastistika berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan tidak berbda nyata dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kesembuhan pada kelompok terapi salep kombinasi kefir dan lidah buaya (*Aloe vera*) dengan konsentrasi 37,5% mampu memperbaiki kesembuhan luka dengan tingkat kerapatan kolagen seperti jaringan normal.