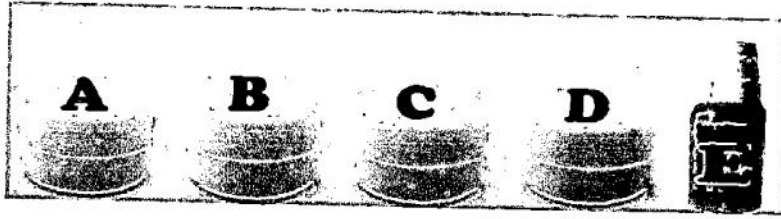


## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Gambaran Umum

Penelitian yang berjudul Pengaruh Penggunaan Krim Kombinasi Madu Dan Propolis Terhadap Gambaran Histologi Epitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Kulit Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) ini menggunakan desain penelitian *True Experiment Design* atau *Experimental* sungguhan dengan menggunakan hewan uji tikus (*Rattus Norvegicus*), dengan *Post Test Only Control Group*. Tikus yang digunakan adalah tikus putih jantan Galur *Wistar* berumur  $\geq 3$  bulan, dengan berat rata-rata 125 –250 gram, dalam keadaan sehat, belum pernah dilakukan penelitian, tidak mempunyai kelainan genetik maupun kelainan anatomis, sebanyak 25 ekor yang kemudian dikelompokkan menjadi lima kelompok yang masing-masing kelompok enam ekor tikus dan ditempatkan di kandang yang berbeda dengan suhu ruangan dan sirkulasi udara yang baik. Sebanyak 25 ekor tikus putih dibagi kedalam tiga kelompok perlakuan dan dua kelompok kontrol (kontrol positif menggunakan *povidon iodine* dan kontrol negatif menggunakan basis krim).



Gambar 7.0 Urutan pelabelan Krim dan *Povidon iodine*

Penelitian ini juga menggunakan metode *Blind Method*. Dengan cara keempat krim yang telah tersedia yaitu krim madu, krim propolis, krim kombinasi madu propolis, dan basis krim di beri label (label a, b, c, d) tanpa peneliti ketahui jenis krim apa yang terdapat pada masing – masing label kecuali *povidon iodine* yang merupakan control positif. Lalu untuk ke-lima kelompok hewan uji tikus juga di tempatkan pada kandang yang masing – masing sudah di beri label (label a, b, c, d, +). Lalu setelah kulit tikus di insisi, luka tikus tersebut di oles dengan masing – masing krim yang berlabel sama dengan label pada kandang tikus sebanyak 2x dalam 24 jam. Peneliti tidak mengetahui jenis krim apa yang diberikan pada masing – masing kelompok selama proses penelitian berlangsung.

Pada hari ke 13, setelah luka tikus sembuh tikus dimatikan dengan cara memasukan tikus ke dalam wadah berisi eter. Kemudian diambil jaringan kulitnya dan di simpan pada wadah berisi cairan formalin untuk kemudian dijadikan prepat. Pembuatan prepat dilakukan di laboratorium PA UGM.

Setelah itu, prepat yang telah tersedia di amati di laboratorium biomedis FKIK UMY, lalu dilakukan pengamatan untuk mengukur ketebalan epitel melalui mikroskop

## B. Hasil Penelitian

Penelitian menggunakan *Blind Methode*, yaitu peneliti tidak mengetahui jenis krim apa yang terdapat pada masing – masing label krim perlakuan. Kunci yang diberikan setelah penelitian dan pengamatan telah selesai dilaksanakan.

Berikut adalah kuncinya :

Krim berlabel A = Krim Madu

Krim berlabel B = Basis Krim

Krim berlabel C = Krim kombinasi Madu Propolis

Krim berlabel D = Krim Propolis

Pertama dilakukan pengamatan kecepatan kesembuhan melalui pengamatan makroskopik. Dan hasil yang di dapatkan melalui pengamatan makroskopik kecepatan kesembuhan pada semua kelompok perlakuan tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

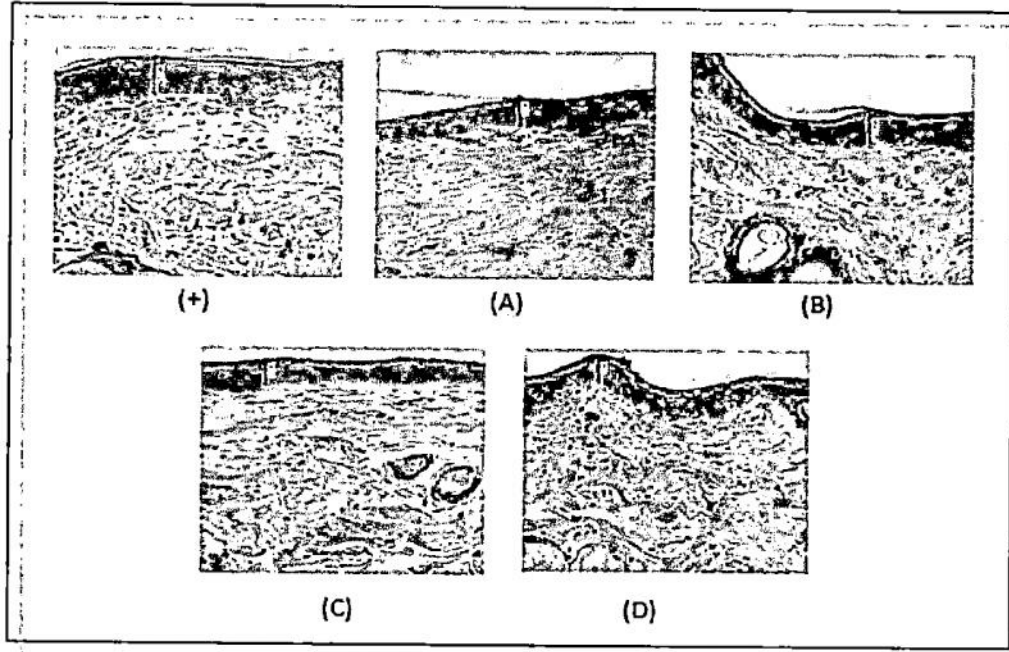
Tabel 2.0 Rerata untuk nilai waktu sembuh dan standar deviasi.

Kelompok Penelitian	Rerata Nilai Waktu Sembuh
A = Krim Madu	$8,90 \pm 1,01^{a,b}$
B = Kontrol Negatif (Basis Krim)	$9,80 \pm 1,32^b$
C = Krim Kombinasi Madu dan Propolis	$8,80 \pm 0,92^{a,b}$
D = Krim Propolis	$9,70 \pm 0,34^b$
E = Kontrol Positif ( <i>Povidon Iodine</i> )	$7,90 \pm 0,74^a$

Ket : Angka yang diikuti huruf yang berbeda memiliki perbedaan yang signifikan.

Pada tabel diatas hasilnya adalah rerata waktu sembuh yang paling cepat terdapat pada kelompok perlakuan kontrol positif (betadine) dengan waktu sembuh 7,9 hari diikuti kelompok perlakuan kombinasi madu propolis dengan waktu sembuh 8,8 hari lalu kelompok perlakuan madu dengan waktu sembuh 8,9 hari kemudian kelompok perlakuan propolis dengan waktu sembuh 9,7 hari. Sementara rerata waktu sembuh paling lama terdapat pada kelompok perlakuan kontrol negatif (Basis krim) dengan waktu sembuh 9,8 hari.

Dari hasil tersebut, selanjutnya dilakukan pengamatan ketebalan epitel secara mikroskopik. Berikut adalah gambar ketebalan epitel dari hasil pengamatan menggunakan mikroskop pembesaran 40x dengan pengecatan HE.



Gambar 8.0 Histologi Epitel Kulit (Pewarnaan HE) : +. Kontrol Positif (*Povidone iodine*); A. Pemberian Krim Madu; B. Pemberian Basis Krim; C. Pemberian Krim Kombinasi Madu dan Propolis; D. Pemberian Krim Propolis.

Data yang telah didapat tersebut kemudian diolah dengan menggunakan SPSS. Pertama dilakukan uji normalitas menggunakan Kolmogorof-Smirnov untuk mengetahui apakah persebaran data pada masing-masing kelompok normal atau tidak, dan hasilnya menunjukkan nilai signifikan  $P=0,652$  dimana nilai  $P>0,05$  yang berarti sebaran data masing-masing kelompok adalah normal. Perhitungan data dilanjutkan dengan uji analisis parametrik One-Way Anova untuk mengetahui apakah ada perbedaan ketebalan epitel pada kelima kelompok dan didapatkan hasil nilai signifikan  $P=0,000$  dimana nilai  $P<0,05$  yang berarti  $H_A$  diterima yang menunjukkan bahwa pada data tersebut terdapat perbedaan ketebalan epitel diantara kelima kelompok. Sedangkan untuk mengetahui apakah ada perbedaan antar 2 kelompok dilakukan MCA (*Multiple Comparison Analisis*) atau *Post Hoc* dengan metode LSD. Hasilnya menunjukkan bahwa kelompok A (Krim Madu) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok C (Krim Kombinasi Madu Propolis) dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok B (Kontrol Negatif), terhadap kelompok D (Krim Propolis), juga terhadap kelompok kontrol positif (*Povidon Iodine*). Pada kelompok B (Kontrol Negatif) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok C (Krim Kombinasi Madu Propolis) juga terhadap kelompok D (Krim Propolis), dan tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif (*Povidon Iodine*). Pada kelompok C (Krim Kombinasi Madu Propolis) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif (*Povidon Iodine*) dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok D (Krim Propolis).

Sedangkan untuk kelompok D (Krim Propolis) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif (*Povidone Iodine*).

Tabel 3.0 Rerata ketebalan epitel dan standar deviasi

Kelompok Penelitian	Rerata Ketebalan Epitel ( $\mu\text{m}$ )
A = Madu + Propolis	28,72 $\pm$ 3,745 <sup>a</sup>
B = Propolis	31,25 $\pm$ 3,040 <sup>a,b</sup>
C = Madu	24,75 $\pm$ 1,345 <sup>b,c</sup>
D = Kontrol Positif ( <i>Povidon Iodine</i> )	26,83 $\pm$ 3,665 <sup>c</sup>
E = Kontrol Negatif (Basis Krim)	30,60 $\pm$ 3,395 <sup>d</sup>

Ket : Angka yang diikuti huruf yang berbeda memiliki perbedaan yang signifikan

Tabel diatas adalah hasil dari perhitungan data menggunakan uji homogenitas. Tujuan dari uji homogenitas adalah untuk mengetahui rerata dari ketebalan epitel yang terkecil sampai yang terbesar. Hasil yang didapatkan tersebut adalah rerata yang terkecil terdapat pada kelompok madu + propolis dengan nilai 24,7547 diikuti kelompok propolis dengan nilai 26,8360 lalu kelompok madu dengan nilai 28,7183 kemudian kelompok control positif dengan nilai 30,6043 dan rerata yang terbesar adalah kelompok control negative dengan nilai 31,2560.

Dari hasil penelitian Sezer (2007) menjelaskan bahwa epitel yang lebih baik adalah epitel yang lebih tipis. Sehingga pada kelompok dengan hasil rerata ketebalan epitel yang lebih kecil menunjukkan bahwa kelompok tersebut menunjukkan kesembuhan luka yang paling baik atau sempurna.

### C. Pembahasan

Pada tabel 2 diatas menunjukkan kelompok dengan rerata waktu sembuh paling cepat adalah kelompok yang diberi betadin yaitu  $7,90 \pm 0,74$  hari dan memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok B (kontrol negatif) dan kelompok D (kelompok perlakuan krim propolis). Ini menunjukkan bahwa betadin mampu menyembuhkan luka lebih cepat sehingga selama ini dikenal sebagai obat standar untuk mengobati luka. *Povidone iodine* mempunyai aktifitas antimikroba dikarenakan kemampuan oksidasi kuat dari *iodine* bebas terhadap asam amino, nukleotida dan ikatan ganda, dan juga lemak bebas tidak jenuh (Reimer, 2010). Selain itu kegunaanya juga sebagai antiseptic karena bekerja dalam pencuci luka yang kotor dan terinfeksi.

Tetapi kenyataannya penggunaan betadine dapat menyebabkan dermatitis kontak pada kulit, mempunyai efek toksikogenik terhadap fibroblas and lekosit, menghambat migrasi netrofil dan menurunkan sel monosit (Pardjianto, 2007). Sehingga bila berdasarkan waktu kecepatan kesembuhan pada luka, *povidon iodine* sebagai antiseptik yang diberikan pada kelompok kontrol positif menunjukkan hasil yang lebih cepat, namun disamping itu penggunaannya yang bersifat toksikogenik terhadap fibroblast dan leukosit dapat mempengaruhi gambaran histologi pada luka. Oleh karena itu pada pengamatan secara mikroskopik rerata ketebalan epitel pada kelompok perlakuan menggunakan *povidon iodine* bukan merupakan rerata terbaik, dan menempati urutan ke empat. Hal tersebut dikarenakan banyak faktor yang dapat mempengaruhi perbedaan kecepatan penyembuhan pada masing-masing kelompok. Salah satu faktor yang

berpengaruh penting pada kecepatan penyembuhan luka adalah mobilisasi dari hewan uji. Pergerakan (mobilitas) dan perilaku hewan uji sebagai respon terhadap pengobatan yang diberikan sangat mempengaruhi hasil akhir pengobatan. Berdasarkan pengamatan peneliti, terdapat variasi respon tikus terhadap terapi yang diberikan. Hewan uji pada kelompok perlakuan krim berusaha menjilati krim yang dioleskan di daerah perlukaan, sedangkan pada hewan uji dengan kelompok perlakuan betadine hal tersebut tidak terjadi. Sehingga hal tersebut dapat mempengaruhi besarnya dosis dan penyerapan terapi yang diberikan, yang dapat mempengaruhi kecepatan kesembuhan luka pada hewan uji. Hal tersebut diungkapkan oleh Prabakti (2005).

Berdasarkan pada table 2, hasil penelitian secara mikroskopik didapatkan hasil yang bervariasi pada masing – masing kelompok. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa kelompok perlakuan olesan krim kombinasi madu dan propolis dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, kepadatan, dan aktivasi fibroblast, keratinisasi di permukaan luka dan serat kolagen sehingga pada akhirnya bisa mempercepat proses dari re-epitelisasi dan berpengaruh terhadap ketebalan epitel jika dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan dengan perbedaan yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa kombinasi madu dan propolis sangat berperan untuk proses penyembuhan luka dalam merekonstruksi jaringan melalui kandungan-kandungan yang terdapat didalamnya.

Penyembuhan luka adalah suatu bentuk usaha untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi. Tahap awal penyembuhan luka melibatkan berbagai jenis



sitokin, sel darah, matriks ekstraselular, dan sel parenkim untuk membersihkan jejas guna membangun dasar secara progresif (Bisono, 2009). Kombinasi madu dan propolis sangat berperan untuk proses penyembuhan luka tersebut dalam merekonstruksi jaringan melalui kandungan-kandungan yang terdapat didalamnya. Fase awal pada tahap penyembuhan luka adalah fase inflamasi yang berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira – kira hari kelima. Secara mikroskopik, fase inflamasi ditandai dengan sejumlah sel – sel PMN yang membentuk garis pembatas pada daerah luka. Epidermis menebal pada bagian tepi luka yang merupakan akibat dari aktivitas mitosis sel – sel basal (Vidnisky *et al.*, 2006).

Pengamatan ketebalan epitel berhubungan dengan proses reepitelisasi jaringan. Pada tahap ini pembersihan luka (*debridement*) sangat penting dalam proses penyembuhan luka karena membantu proses epitelialisasi dan granulasi (Smith, 2008). Madu termasuk dalam golongan enzim untuk debridement, karena memiliki sifat antiseptik juga karena madu tidak bersifat lengket pada luka dan jaringan mati turut terangkat sehingga luka menjadi bersih. Selain itu madu juga mampu merangsang terbentuknya kulit yang baru dan sehat, dapat mengurangi peradangan yang ditandai dengan berkurangnya nyeri, bengkak dan luka yang mengering karena madu memiliki osmolaritas yang tinggi sehingga mampu menyerap air dan memperbaiki sirkulasi udara di area luka (Suranto, 2007). Pembersihan luka merupakan manajemen untuk menghilangkan jaringan yang rusak dan meningkatkan penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka yang baik

akan mempercepat pembentukan jaringan epitel dan tentunya mempengaruhi ketebalan epitel (Selveira, 2010).

Madu juga memiliki aktifitas sebagai antibakteri, antifungi, serta kemampuan penyembuh bermacam-macam luka dan penyakit infeksi yang serius (The Nation Honey Board, 2002 dalam Wiryawan, 2008). Aktivasi antibakteri pada madu dapat terjadi karena osmolaritas tinggi, pH rendah (3,6-3,7) dan keberadaan hydrogen peroksida peroxide. Hydrogen 6,8-9 membentuk radikal bebas  $10^6$  yang berfungsi untuk menangkap lebih banyak leukosit ke daerah peradangan, yang kemudian mendorong produksi sitokin pro-inflamasi oleh leukocytes dan kemudian mempercepat proses kesembuhan luka (Haryanto, 2010).

Madu merupakan larutan yang mengalami supersaturasi dengan kandungan gula yang tinggi dan mempunyai interaksi kuat dengan molekul air (berosmolaritas tinggi). Kandungan gula yang tinggi pada madu (glukosa dan fruktosa) memberikan keadaan hiper osmotik secara alami dan menyediakan energi glikolisis untuk neutrofil dan makrofag berupa suplai glukosa yang penting untuk proses *respiratory burst* karena fungsi utama makrofag adalah melakukan fagositosis bakteri serta jaringan rusak yang bisa membantu mepercepat proses penyembuhan luka (Iwan, 2010).

Medhi dkk. (2008) dalam penelitiannya menyatakan bahwa penggunaan madu dalam proses penyembuhan luka, terutama sebagai *dressing* luka menyebabkan penyembuhan yang cepat dengan merangsang proses

penyembuhan, membersihkan infeksi, stimulasi pembentukan jaringan, dan pengurangan inflamasi.

Proses penyembuhan luka selanjutnya adalah fase *proliferasi*. Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblast. Fase ini berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai kira – kira akhir minggu ketiga (Sjamsuhidajat & De Jong, 2005). Secara teori tanda-tanda pada fase ini adalah edema tidak terlihat lagi, tidak ada nyeri, kulit periwound berwarna kemerahan karena adanya vaskularisasi, dan kedalaman luka menurun, tepi luka teraba lembut (Sussman & Jensen, 2007). Epitel tepi luka yang terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Pada tahap epitelisasi, sel epitel baru perlahan-lahan menyusun diri menutupi daerah luka. Ikatan makrofag, fibroblast, dan sel endotel akan memicu terjadinya reepitelialisasi (Smeltzer, 2008). Difase *proliferasi* ini terjadi pembentukan jaringan granulasi, fibroblast akan bertambah aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berproliferasi dan mengeluarkan beberapa substansi, seperti kolagen, elastin, asam hialuronat, fibronectin, dan proteoglikan yang berperan dalam membangun jaringan baru (Mallefet dan Dweck 2008). Ditambahkan pula bahwa madu dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, kepadatan, dan aktivasi fibroblast, keratinisasi di permukaan luka dan serat kolagen (Ghaderi dan Afshar, 2004). Fibronectin yang merupakan produk dari fibroblast mempunyai fungsi yang penting dalam perlekatan makrofag, fibroblast dan sel endotel. Ikatan antara ketiganya akan memicu proses reepitelisasi dan berperan sebagai agen transduksi pada kontraksi

luka (Nayak dkk., 2007). Gumpalan fibrin yang terbentuk oleh peningkatan aktifitas fibronektin akan menjadi kerangka bagi re-epitelisasi dan proliferasi fibroblast, sehingga pada akhirnya bisa mempercepat proses dari re-epitelisasi itu sendiri dan berpengaruh terhadap ketebalan epitel. Selain fibronektin proses re-epitelisasi juga dipengaruhi oleh *epithel growth factor*, *TGF*, *PDGF*, *basic fibroblast growth factor*, dan *insulin like growth factor* (Charles dkk., 2010). Chen et al (2005) dalam Olczyk et al (2012) menjelaskan bahwa proses migrasi, proliferasi dan diferensiasi epitel membutuhkan energy protein seperti glikoprotein (laminin dan vitronectin) dan glikosaminoglikan.

Olczyk et al (2012) menyatakan propolis mengandung glikoprotein seperti vitronectin dan laminin serta glikosaminoglikan seperti heparin sulfat. Glikoprotein dan glikosaminoglikan yang terkandung dalam propolis membantu jaringan epitel dengan cara memberikan energy terhadap makrofag untuk menginduksi  $TGF\beta$ , dengan  $TGF\beta$  inilah growth factor EGF terbentuk untuk menyusun lapisan epidermis. Penelitian yang dilakukan oleh Karimi & Nazem (2010) menjelaskan pada hari ke 14 kelompok propolis sudah memiliki dermis dan epidermis lengkap sehingga dapat ditarik kesimpulan kelompok propolis dalam penelitiannya tersebut mengalami peningkatan re-epitelisasi.

Propolis juga mengandung asam ascorbat dan asam sinamat yang berperan dalam merangsang perbaikan sel epitel (epitelialisasi), proliferasi fibroblast dan pembentukan serabut kolagen (Mahani, 2011). Epitelisasi juga dipengaruhi oleh struktur matriks metalloproteinase-I (MMP-I) yang di produksi oleh sel-sel epitel (Visse & Nagase, 2003 dalam Aryenti, 2008). Laminin dalam

propolis dapat melakukan depolimerisasi matrix metalloproteinases (MMP) yang merupakan struktur yang membentuk epidermal growth factor (Ansorge et al., 2003 dalam Olczyk et al, 2012). Akhir dari fase proliferasi adalah ketika epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan kulit (Sjamsuhidajat & Jong , 2004). Tertutupnya permukaan luka juga menandakan dimulainya proses pematangan dalam fase penyudahan.

Fase *remodelling* yang disebut juga fase penyudahan yang menandakan bahwa telah terjadi epitelisasi sempurna yaitu epitel-epitel baru saling menyentuh. Pada fase ini terjadi proses pematangan yang terdiri atas penyerapan kembali jaringan yang berlebih, pengerutan sesuai dengan gaya gravitasi, dan akhirnya perupaan kembali jaringan yang baru terbentuk. Fase ini dapat berlangsung berbulan – bulan dan dinyatakan berakhir kalau semua tanda radang telah lenyap atau hilang (Sjamsuhidajat & De Jong, 2005). Dari hasil penelitian Sezer (2007) menjelaskan epitel yang lebih tipis lebih baik karena pada epitel yang tebal masih terjadi proses stimulasi populasi fibroblast pada daerah luka dan peningkatan sejumlah growth factor maupun sitokin, dengan demikian penyembuhan luka yang lebih sempurna adalah jaringan yang memiliki ketebalan epitel yang paling tipis. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kosalec (2005), flavonoid dapat berperan dalam mengatur respon kekebalan tubuh, mengurangi pelepasan radikal bebas, dan menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur. Selain itu flavanoid juga dapat menunjukkan aktifitas anti-bakteri ,anti-inflamasi dan immunoregulatory alami. Flavonoid dapat mengganggu lebih dari 3 sistem penghasil radikal bebas yang berbeda, dan juga dapat meningkatkan fungsi

antioksidan endogen. Mekanisme antioksidan dari flavonoid antara lain: 1) Mengikat radikal secara langsung (*direct radical scavenging*); 2) Melalui nitrit oksida; 3) *xanthin* oksidase; 4) Imobilisasi leukosit; 5) Interaksi dengan system enzim lainnya (Nijveldt et al.2001). Kandungan flavonoid pada propolis yang tidak hanya berperan sebagai anti-inflamasi pada luka, namun juga memiliki sifat *tissue strengthening* yang dapat mempercepat penutupan luka (Siregar et al., 2011). Hal ini didukung oleh penelitian Abreu (2012) yang menyatakan bahwa flavonoid dalam propolis dapat mempercepat proses proliferasi karena di tahap ini flavoniod menyusun kembali kolagen bersama dengan kontraksi luka (Abreu, Oliveira, Marinho, Lima, Miranda & Verli, 2012). Flavoniod juga berperan untuk meningkatkan kerja system imun dengan cara meningkatkan aktifitas dan perbanyak limfosit T dan makrofag (Mahani et al., 2011). Limfosit yang menuju luka menghancurkan dan memakan kotoran luka, bakteri dan debris (Dizaji et al., 2008). Makrofag melanjutkan proses pembersihan dan mengeluarkan fibroblast, keratinosit, dan angiogenesis yang memacu regenerasi jaringan (Guo & DiPietro, 2010). Ada beberapa factor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka salah satunya adalah oksigen dan keadaan dressing yang menutupi luka (Guo & DiPietro, 2010). Keadaan luka yang lembab / moist dapat menghambat migrasi sel epidermal ke permukaan luka (Potter & Perry, 2010). Ditambah lagi dengan berkurangnya asupan oksigen akibat dari adanya zat radikal bebas yang dapat menghambat proses kesembuhan luka. (Potter & Perry, 2010). Oksigen sangat penting untuk metabolisme sel dalam menghasilkan ATP, jika

oksigen yang dibutuhkan tidak mencukupi maka energy yang dihasilkanpun tidak akan cukup untuk membantu proses pembentukan kolagen.

Disamping mengandung flavoniod, propolis juga mengandung fruktosa yang akan diubah menjadi proses metabolisme menjadi ATP yang berfungsi sebagai energy (Qian, Khan, Watson & Fearnley, 2008; Haryanto, Urai, Mukai, Suriadi, Sugama & Nakati, 2012). Propolis juga memiliki zat anti-oksidan yaitu *Caffeic Acid Phenthyl Ester* (CAPE) yang mampu mencegah xantin oksidase dan menurunkan nitric oxidase. CAPE juga berperan dalam menstimulasi produk TGF- $\beta$ 1 dimana diketahui bahwa TGF- $\beta$ 1 adalah molekul fisiologis yang multipoten, bersifat meregulasi pertumbuhan dan perkembangan juga menginduksi penyembuhan luka dan regenerasi jaringan (About et al, 2000). CAPE akan meningkatkan asupan oksigen ke jaringan sehingga sirkulasi pada proses penyembuhan luka berjalan dengan baik (Hostuner et al.,2004).