FORMULASI DAN UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN KRIM ANTIINFLAMASI KOMBINASI MINYAK IKAN SIDAT (Anguilla sp.) dan GAMAT (Stichopus sp.) PADA LUKA BAKAR TIPE II

FORMULATION AND EFFECTIVENESS TEST OF THE ANTI-INFLAMMATORY CREAM COMBINATION OF EEL OIL (Anguilla sp.) AND SEA CUCUMBER (Stichopus sp.) IN SECOND- DEGREE BURNS

CAHAYA MENTARI N11116011



PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2020

FORMULASI DAN UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN KRIM ANTIINFLAMASI KOMBINASI MINYAK IKAN SIDAT (*Anguilla* sp.) dan GAMAT (*Stichopus* sp.) PADA LUKA BAKAR TIPE II

FORMULATION AND EFFECTIVENESS TEST OF THE ANTI-INFLAMMATORY CREAM COMBINATION OF EEL OIL (*Anguilla* sp.) AND SEA CUCUMBER (*Stichopus* sp.) IN SECOND- DEGREE BURNS

SKRIPSI

Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

CAHAYA MENTARI N11116011

PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2020

FORMULASI DAN UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN KRIM ANTIINFLAMASI KOMBINASI MINYAK IKAN SIDAT (Anguilla sp.) dan GAMAT (Stichopus sp.) PADA LUKA BAKAR TIPE II

CAHAYA MENTARI

N111 16 011

Disetujui Oleh:

Pembimbing Utama,

Dr. Aliyah., M.S., Apt

NIP. 19570704 198603 2 001

Pembimbing Pendamping,

Prof.Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt NIP. 19560114 198601 2 001

Pada tanggal, 26 November 2020

SKRIPSI

FORMULASI DAN UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN KRIM ANTIINFLAMASI KOMBINASI MINYAK IKAN SIDAT (Anguilla sp.) dan GAMAT (Stichopus sp.) PADA LUKA BAKAR TIPE II

FORMULATION AND EFFECTIVENESS TEST OF THE ANTI-INFLAMMATORY CREAM COMBINATION OF EEL OIL (Anguilla sp.) AND SEA CUCUMBER (Stichopus sp.) IN SECOND- DEGREE BURNS

Disusun dan diajukan oleh :

CAHAYA MENTARI N111 16 011

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Pada Tanggal 26 November 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Dr. Aliyah., M.S., Apt.

2. Sekretaris: Prof.Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.

3. Anggota : Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt.

Anggota : Prof.Dr.rer-nat. Marianti Manggau., Apt.

Mengetahui,

08 1

Fakultas Fafmasi Universitas Hasanuddin

irzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc.,Ph.D., Apt.

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, 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 atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 26 November 2020

Yang menyatakan

TERAL AND

Cahaya Mentari

1F71AHF787319749

N111 16 011

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba selain ucapan puji dan syukur ke hadirat Allah s*ubhanahuwata'ala*, yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penelitian dengan judul "Formulasi dan Uji Efektivitas Sediaan Krim Antiinflamasi Kombinasi minyak ikan sidat (*Angullia* sp.) dan gamat (*Stichopus* sp.) pada luka bakar tipe II" telah selesai disusun sebagai skripsi pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Dalam proses penyusunan skripsi ini terdapat banyak kendala yang penulis hadapi, namun berkat dukungan serta bantuan yang diberikan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu menyelesaikan kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt. sebagai pembimbing utama dan Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. selaku pembimbing pendamping sekaligus penasehat akademik yang senantiasa memberikan saran, arahan dan waktunya untuk membagi ilmu dan pengetahuannya, menyumbangkan pikiran dan tenaga dalam membimbing penulis selama melakukan penelitian hingga selesainya skripsi ini.

- Tim dosen penguji, Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. dan ibu Prof. Dr. rer.nat Marianti A. Manggau., Apt yang telah meluangkan waktu dan memberikan arahan dalam penyempurnaan skripsi ini.
- 3. Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kontribusi dalam pengembangan serta peningkatan mutu dan kualitas dari Fakultas Farmasi sehingga kami dapat menikmati hasil dari apa yang telah dikerjakan.
- Bapak dan Ibu dosen yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan serta bantuan selama menempuh pendidikan, penelitian, hingga selesainya skripsi ini.
- Seluruh staff Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan pendidikan ini.
- Teman-teman anggota KEMAFAR-UH atas pengalaman dan kebersamaan-nya dalam melakukan setiap proses pembelajaran.
- 7. Teman-teman angkatan dan seperjuangan "NEOST16MIN" farmasi angkatan 2016, atas kebersamaan yang dilalui selama di kampus.
- 8. Terkhusus kepada kedua orang tua Ibu Dra. Hj. Nahariah dan Bapak Drs. H. Syafruddin atas setiap keringat, tangisan dalam doa, dorongan penyemangat, dan segala kerja keras beliau yang takkan ternilai oleh apapun karena berkah orang tua adalah berkahnya sang pencipta. Tak lupa penulis juga mengucapkan terima kasih kepada saudara-saudara

penulis dan keluarga yang senantiasa memberikan asupan doa dan dukungan.

Kepada pihak yang tidak sempat disebutkan namanya, semoga Allah subhanahu wata'ala senantiasa memberikan Rahmat Nya kepada kita semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, namun kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamin.

Makassar, 26 November 2020

Cahaya Mentari

ABSTRACT

CAHAYA MENTARI. Formulasi dan uji efektivitas sediaan krim antiinflamasi kombinasi minyak ikan sidat (Anguilla sp.) dan gamat (stichopussp.) pada luka bakar tipe II (dibimbing oleh Aliyah dan Elly wahyudin)

Minyak ikan sidat (Anguilla sp.) dan gamat (stichopus sp.) memiliki kandungan DHA dan EPA yang dimana keduanya dapat mengurangi inflamasi dan memperbaiki jaringan yang rusak. Penelitian ini bertujuan untuk melihat konsentrasi minyak ikan sidat dan gamat yang dapat bersinergis dalam mengobati luka bakar tipe II yang dibuat dalam bentuk sediaan krim air dalam minyak (A/M). Kombinasi konsentrasi minyak ikan sidat dan gamat yang digunakan: Formula 1: 3% dan 0,5%, formula 2: 6% dan 1%. Sebagai pembanding 1 minyak ikan sidat 6%, pembanding 2 gamat 1% dan basis krim sebagai kontrol negatif sedangkan kontrol positif digunakan krim luka bakar Burnazin[®]. Evaluasi fisik sediaan yang dilakukan meliputi organoleptis, viskositas, pH, daya sebar dan tipe emulsi dan dilanjutkan dengan evaluasi in vivo yaitu pembuatan luka bakar tipe II pada hewan uji tikus putih yang selanjutnya di beri pemerian obat dengan sediaan yang telah dievaluasi fisik sebelumnya. Hasil penelitian menunjukkan evaluasi fisik yang dilakukan sesuai dengan hasil yang dinginkan, begitupun dengan evaluasi in vivo pada hewan uji dengan luka bakar tipe II didapatkan hasil yang efektif dalam pengobatan yang terlihat dari pengujian diameter luka dan juga pengamatan pembentukan kulit baru setelah pengobatan dengan krim kombinasi minyak ikan dan gamat.

Kata kunci: Minyak Ikan sidat (*Anguilla* sp.), gamat (*stichopus* sp.), luka bakar, krim, evaluasi fisik.

ABSTRACT

CAHAYA MENTARI. Formulation and effectiveness test of the antiinflammatory cream combination of eel oil (*Anguilla* sp.) And sea cucumber (*Stichopus* sp.) In second- degree burns (supervised by Aliyah and Elly Wahyudin)

Eel oil (Anguilla sp) and sea cucumber (Stichopus sp.) contain DHA and EPA which can restore inflammation and can repair damaged tissues. The purpose of this study is to look at the concentration of eel fish oil and sea cucumber which can synergize to treat second- degree burns by requiring it in the form of water-in-oil (A / M) cream preparations. The combination of concentrations eel fish oil and sea cucumber used; Formula 1: 3% and 0.5%, formula 2: 6% a1%, comparison 1: eel fish oil 6%, comparison 2: sea cucumber 1%, negative control with base and positive control with burn cream Burnazin®. Physical evaluation of the formulation was organoleptic, viscosity, pH, spreadability, and type of emulsion and continued with in vivo evaluation, burn wounds were created on experimental animals, which is white rats, then the white rats were given drug administration with preparations that had been physically evaluated before. The results of the physical evaluation research carried out in accordance with the desired results, starting with in vivo evaluation on test animals with second- degree burns, obtained effective results in the treatment seen from wound testing and also examination of new skin after treatment with a combination cream of fish oil and sea cucumber.

Keywords: Eel oil (Anguilla sp.), sea cucumber (stichopus sp.), Burns, cream, physical repair.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Minyak Ikan Sidat	6
II.1.1 Klasifikasi dan Morfologi	6
II.1.2 Kandungan Kimia dan manfaat	8
II.2 Gamat	8
II.2.1 Klasifikasi dan morfologi	8
II.2.2 Manfaat dan kandungan gizi	10
II.3 Uraian Kulit	11
II.3.1 Anatomi dan fisiologi kulit	11

	Halaman
II.4 Fungsi Kulit	14
II.5 Luka Bakar	17
II.5.1 Defenisi	17
II.5.2 Faktor yang berperan dalam luka bakar	17
II.5.3 Patofisiologi luka bakar	20
II.5.4 Penyembuhan luka bakar	22
II.6 Inflamasi	26
II.6.1 Pengertian Inflamasi	26
II.6.2 Tanda - tanda radang	27
II.6.3 Mediator - mediator inflamasi	29
II.6.4 Mekanisme inflamasi	31
II.7 Krim	32
II.8 Emulgator	33
II.9 Kestabilan emulsi	35
II.10 Uraian bahan tambahan	37
BAB III METODE KERJA	41
III.1 Alat dan Bahan	41
III.1.1 Alat	41
III.1.2 Bahan	41
III.2 Metode Kerja	41
III.2.1 Formulasi Krim	41
III.2.2 Evaluasi fisik sediaan krim	43

III.2.2.1 Uji Organoleptis	43
III.2.2.2 Uji Viskositas	43
III.2.2.3 Pengukuran pH	43
III.2.2.4 Uji daya sebar	44
III.2.2.5 Uji Tipe Emulsi	44
III.3 Uji invivo	45
III.3.1 Pemilihan hewan uji	45
III.3.2 Penyiapan hewan uji	45
III.3.3 Perlakuan hewan uji	45
III.3.4 Pengamatan penyembuhan hewan uji	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	47
IV.1 Evaluasi fisik sediaan krim	47
IV.1.1 Hasil evaluasi organoleptis	47
IV.1.2 Hasil evaluasi viskositas	48
IV.1.3 Hasil evaluasi pH	49
IV.1.4 Hasil evaluasi daya sebar	50
IV.1.5 Hasil evaluasi tipe emulsi	50
IV.2 Evaluasi invivo	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
V.I Kesimpulan	57
V.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Tabel faktor yang berperan dalam luka bakar	18
2. Tabel formula krim	42
3. Evaluasi organoleptis	47
4. Evaluasi viskositas	48
5. Evaluasi pH	49
6. Evaluasi daya sebar	50
7. Evaluasi tipe emulsi	51
8. Evaluasi in vivo	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Ikan sidat (Anguilla sp.)	7
2. Gamat (Stichopus sp.)	10
3. Lapisan utama epidermis	12
4. Gambar pengujian tipe emulsi krim luka bakar	51
5. Pengamatan penyembuhan luka	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja secara umum	62
2. Dokumentasi penelitian	63
3. Perhitungan statistik diameter luka bakar	64
4. Persetujuan kode etik penelitian	65

BAB 1

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Luka bakar (*Combusto*) merupakan salah satu kejadian yang sering terjadi pada masyarakat. Menurut WHO pada tahun 2004 telah terjadi kasus kebakaran secara tidak sengaja sebesar 7, juta di dunia. Pada tahun yang sama WHO mencatat sebanyak 310.000 orang meninggal dunia akibat luka bakar, sedangkan berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2013, prevelensi luka bakar yang terjadi di Indonesia sebesar 0,7%. Prevalensi ini tertinggi terjadi pada usia 1 - 4 tahun (Syuhar, *et al.*, 2015).

Luka bakar adalah bentuk kerusakan dan kehilangan jaringan yang disebabkan oleh sumber daya yang memiliki suhu yang sangat tinggi, yaitu api, air panas, zat kimia, listrik, dan radiasi (Moenadjat, 2009). Luka bakar dapat menyebabkan kerusakan dan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler, kerusakan jaringan kulit. Dalam keadaan yang parah, dapat menyebabkan gangguan serius pada paru - paru, ginjal, dan hati (Moenadjat, 2009).

Derajat luka bakar terbagi atas 4 yaitu luka bakar derajat I, Ila, Ilb, dan III. Luka bakar derajat II merupakan luka bakar yang sering dialami. Kulit yang terkena luka bakar akan mengalami kerusakan pada epidermis,

dermis, maupun jaringan subkutan. Hal ini tergantung faktor penyebab terjadinya luka bakar dan lamanya kulit kontak dengan sumber panas (Singer dan Dagum, 2008). Kedalaman luka bakar juga dipengaruhi oleh lamanya kulit kontak dengan sumber panas yang diawali dengan respon inflamasi. (Benson, *et al.*, 2006).

Inflamasi merupakan respon perlindungan normal terhadap cedera jaringan yang disebabkan trauma fisik, bahan kimia berbahaya atau agen mikrobiologi. Inflamasi terbagi menjadi 3 fase, yaitu inflamasi akut, respon imun dan inflamasi kronis yang timbul setelah inflamasi akut (Katzung, 2004).

Ikan sidat memiliki berbagai macam kandungan dan maanfaat, yaitu dagingnya kaya akan protein, vitamin, asam lemak, dan unsur mikro, sedangkan vitamin yang terkandung pada sidat antara lain vitamin A, vitamin B₁ dan vitamin B₂ serta unsur-unsur mikro seperti Zn (Roy,R. 2013). Minyak ikan sidat memiliki kandungan asam dokosaheksaenoat (DHA) dan asam eikosapentaenoik (EPA) yang merupakan bagian dari asam lemak tak jenuh ganda Omega-3 (Amissi *et al.*, 2016). Beberapa penelitian melaporkan bahwa EPA dan DHA dapat mengurangi inflamasi (Camuesco *et al.*,2005) dan nyeri (Goldberg dan Katz, 2007). Selain itu, minyak ikan sidat juga mengandung antioksidan yang dapat merangsang sel imunitas, meningkatkan aktivitas sel imunitas, memperkuat fungsi imunitas, dan sebagai pembersih radikal bebas dalam sel (Roy,R. 2013). Penelitian Rees

et al., 2006 menggunakan minyak ikan sebagai antiinflamasi dengan dosis 1500mg/kg, 3000mg/kg, 6000mg/kg dan dosis yang memiliki efektivitas yang tinggi yaitu dosis 6000mg/kg namun dosis 1500mg/kg dan 3000mg/kg masih tetap memiliki efektivitas antiinflamasi yang cukup signifikan (Rees er al., 2006).

Gamat mengandung protein cukup tinggi yaitu 44 - 55%, karbohidrat 3 - 5%, dan lemak 1,5%. Selain itu gamat mengandung asam miristat, stearate, oleat, linoleate, eikosapentaenat, erustat dokosaheksaenat. Kandungan asam eikosapentaenat (EPA) dan asam dokosaheksaenat (DHA) relatif tinggi, masing-masing 25,68% dan 3,69% yang dapat berperan dalam agen penyembuhan luka dan anti trombotik serta berperan dalam perkembangan syaraf otak. Tingginya kadar EPA menandakan kecepatan gamat untuk memperbaiki jaringan-jaringan yang rusak (Kustiarah, 2006). Selain itu gamat juga mengandung bahan aktif antibakteri (Hauget et al., 2002), antifungi (Aryantina, 2002), antikoagulan (Mulloy et al., 2000) dan sebagai penghasil protease dan arginin kinase (Kustiarah, 2006). Gamat juga dianggap memiliki kandungan Cell Growth Factor atau faktor generasi sel. Karena itu, gamat mampu merangsang regenerasi sel dan jaringan tubuh manusia yang telah rusak, sakit bahkan membusuk, sehingga dapat menjadi normal kembali. Misalnya pada penyakit diabetes mellitus, selain diminum gamat juga dapat dioleskan pada luka yang sudah membusuk, bahkan yang nyaris diamputasi. Ini menunjukan bahwa kandungan yang ada pada gamat mampu bekerja

dengan baik sehingga luka dapat pulih Kembali dengan cepat (Aryantina, 2002). Penelitian yang dilakukan Moelyono dkk, 2018 menggunakan gamat sebagai antiinflamasi dengan dosis diantaranya yaitu 250mg/kg, 500mg/kg, 1000mg/kg dengan persentasu antiinflamasi yang paling tinggi di dosis 1000mg/kg yaitu 78,90% namun tetap berefek pada dosis 250mg/kg dan 500mg/kg (Moelyono dkk, 2018).

Berdasarkan uraian di atas dapat dilihat adanya kesinergisan antara minyak ikan sidat dan gamat sebagai antiinflamasi pada luka bakar, sehingga telah dilakukan penelitian tentang kombinasi minyak ikan sidat dan gamat dalam bentuk sediaan krim. Sementara itu sediaan krim memiliki kelebihan yaitu praktis dan efisien, mudah menembus startum korneum sehingga akan terserap dengan baik tidak melewati metabolisme obat lintas pertama, tidak mengiritasi saluran cerna, bioavailabilitas obat meningkat dan efek lansung pada tempat aksi yang dikehendaki (Rupal, Kaushal dan Mallikarjuna, 2010).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang timbul pada penelitian ini adalah ;

- Apakah kombinasi minyak ikan sidat dan gamat dapat dibuat dalam sediaan krim?
- 2. Bagaimana karakteristik krim minyak ikan sidat dan gamat?

3. Bagaimana efektivitas krim kombinasi minyak ikan sidat dan gamat dalam menyembuhkan inflamasi luka bakar tipe II?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uarai rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah ;

- Untuk mengetahui kombinasi minyak ikan sidat dan gamat dapat dibuat dalam sediaan krim.
- 2. Untuk mengetahui karakteristik krim minyak ikan sidat dan gamat.
- 3. Untuk mengetahui efektivitas krim kombinasi minyak ikan sidat dan gamat dalam menyembuhkan inflamasi luka bakar tipe II.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Minyak Ikan Sidat

II.1.1 Klasifikasi dan Morfologi

Klasifikasi ikan sidat menurut Weber and de Beaufort (1928) dalam Afandi (2013), adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Sub Filum : Euchordata

Kelas : Pisces

Sub kelas : Teleostei

Ordo : Anguilliformes

Famili : Anguillidae

Genus : Anguilla

Spesies : Anguilla bicolor

Ikan sidat mempunyai tubuh memanjang dengan perbandingan antara Panjang dan tinggi yaitu 20 : 1. Kepala sidat berbentuk segitiga, memiliki mata, hidung, mulut, dan tutup insang. Mata sidat tidak tahan terhadap sinar matahari langsung, karena sidat termasuk binatang malam (nokturnal). Sidat memiliki empat buah sirip, yaitu sirip punggung, sirip ekor, sirip dubur, dan sirip dada. Meskipun sepintas mirip belut, tetapi pada

permukaan tubuh sidat memiliki sisik (Sasongko *at al,* 2007 dalam Anugerah 2012).



Gambar 1. Ikan Sidat (*Anguilla* sp.)

Sumber: Khamilah, 2011

Ikan sidat (*Anguilla* sp.) merupakan hewan perairan yang dapat dikatakan unik, karena sepintas hewan ini memiliki bentuk yang menyerupai belut, orang awam yang pertama kali melihatnya pun pasti akan menyebut sidat sebagai belut, padahal struktur tubuh dan morfologi sidat berbeda dengan belut (Roy,R. 2013). Tubuh sidat memanjang dan dilapisi sisik kecil berbentuk memanjang. Susunan sisiknya tegak lurus terhadap Panjang tubuhnya. Sirip dibagian anus menyatu dan berbentuk seperti jari-jari yang terlihat lemah. Sirip dada terdiri atas 14 -18 jari-jari sirip (Suitha dan Suhaeri, 2008).

Panjang ikan sidat dapat mencapai ± 744,0 mm, bobotnya mencapai ± 661,3 gram. Warna pada sisi ventral ikan kuning keperakan sampai pada bagian perut, sedangkan perut berwarna putih. Dari mulut hingga ekor berwarna keperakan, sirip berwarna keemas an, pupil berwarna hitam dan

iris keemas an dengan warna abu-abu di sekelilingnya (Robinet dan Feunteun, 2002).

II.1.2. Kandungan dan Manfaat

Kandungan gizi yang terdapat pada ikan sidat meliputi vitamin A, B₁, B₂, seng (Zn) dan kandungan asam lemak tak jenuh seperti docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA) dan antioksidan yang terdapat pada sumsum sidat (Aranishi, 2000). DHA merupakan lemak tak jenuh yang dapat menurunkan lemak darah dalam tubuh manusia. EPA merupakan asam lemak jenuh yang dikenal dengan omega-3, sedangkan antioksidan dapat merangsang terbentuknya sel imunitas, meningkatkan aktivitas sel imunitas, memperkuat fungsi imunitas dan membersihkan radikal bebeas di dalam sel. Selain itu EPA dapat berfungsi untuk meningkatkan jumlah sel darah putih, sel limpa dan keeping darah (trombosit) (Suitha dan Suheri, 2012).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa EPA dan DHA dapat mengurangi inflamasi (Camuesco *et al.*, 2005) dan nyeri (Goldberg dan katz, 2007).

II.2. Gamat (Sticopus sp.)

II.2.1. Klasifikasi dan Morfologi

Secara garis besar klasifikasi dari beberapa jenis gamat menurut Barnes (1968); (Martoyo *et a.*, 2007) adalah sebagai berikut :

Filum : Echinodermata

Sub filum : Echinozoa

Kelas : Holothuroidea

Sub kelas : Apidochirotacea

Ordo : Aspidochirotida

Famili : Holothuridae

Genus : 1. Holothuria 2. Muelleria 3. Stichopus

Gamat atau teripang (*Stichopus*) adalah salah satu komoditi ekspor sub sektor perikanan yang cukup potensial. Potensi gamat cukup besar karena Indonesia memiliki perairan pantai dengan habitat gamat yang cukup luas. Gamat memiliki tubuh bulat panjang atau silindris, dengan mulut berada di ujung, dan dubur berada di ujung lainnya. Mengingat bentuknya yang bulat panjang atau silindris menyerupai mentimun, maka teripang laut juga dikenal sebagai ketimun laut. Mulutnya dikelilingi oleh 20 tentakel atau lengan peraba yang bercabang-cabang yang berfungsi untuk menangkap makanan, dan di dalam tentakel ini terdapat gigi yang tersusun seperti lampu yang disebut lentera aristoteles. Tubuh seperti berlemak, tipis atau tebal dan licin, dengan kulit halus atau berbintil, punggung lurus, sedangkan pada bagian perut yang pipih atau rata dijumpai banyak kaki tabung. Warna tubuh gamat bervariasi, ada yang hitam, coklat agak kemerahan dan abuabu, gamat juga bergerak sangat lambat (Kuncoro, 2004).



Gambar 2. Gamat (*Stichopus* sp.) Sumber: Martoyo *et al*, 2007

Gamat mempunyai tulang-tulang berukuran mikroskopis yang dikenal sebagai "spikula". Bentuk spikula bervariasi dan karakteristik untuk setiap jenis (spesies) gamat, sehingga sangat penting dalam menentukan klasifikasi maupun identifikasi. Variasi bentuk spikula bermacam-macam, seperti bentuk batang, kancing, roset, jangkar dan meja (Purcell, dkk., 2012).

II.2.2 Manfaat dan Kandungan Gizi

Beberapa aktivitas farmakologi dari gamat yaitu antikanker, antikoagulan, antihipertensi, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antitumor dan antitrombosis. Manfaat pengobatan dari gamat ini dapat dihubungkan oleh adanya kandungan bioaktif, seperti triterpenoid saponin, kondroitinsulfat, glycosaminoglycan (GAGs), sterol, fenol, lektin, peptida, glikoprotein, dan asam amino esensial (Bordbar, dkk., 2011).

Kandungan gizi yang terdapat pada gamat diantaranya vitamin A, vitamin B₁ (thiamin), vitamin B₂ (riboflavin), vitamin B₃ (niasin), dan mineral khususnya kalsium, magnesium, zatbesi, zink, fosfor, natrium, kalium (Bordbar, dkk., 2011). Tubuh dan kulit gamat jenis Stichopus japonicus

secara medis berkhasiat menyembuhkan penyakit ginjal, paru-paru basah, anemia, antiinflamasi, mencegah antrosklerosis dan penuaan jaringan tubuh. Kandungan EPA (25,69%) dan DHA (3,69%) berfungsi untuk menghalangi pembentukan prostaglandin penyebab radang dan memperbaiki jaringan yang rusak. Gamat juga mengandung 86% protein yang mudah diuraikan oleh enzim pepsin. Dari jumlah itu, sekitar 80% berupa kolagen yang berfungsi sebagai pengikat jaringan dalam pertumbuhan tulang dan sendi. Kandungan kondroitin sulfat berfungsi untuk mengurangi rasa sakit akibat radang sendi. Kondroitin sulfat pada teripang disebut sea chondroitin, yang dapat mencegah pengeroposan sendi pembentuk radang (Ghufron dan Kordi 2010).

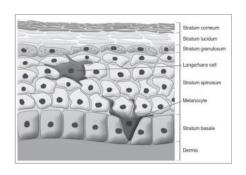
II.3 Uraian Kulit

II.3.1 Anatomi dan fisiologi kulit

Kulit atau integument berasal dari bahasa latin integumentum yang berarti penutup organ terbesar tubuh. Kulit merupakan organ sensorik dan kontak terbesar di tubuh manusia. Pada orang dewasa, kulit memiliki luas permukaan sekitar 1,5 - 2 m² (Baki and Alexander, 2015). Kulit meliputi seluruh permukaan tubuh menyediakan situs utama interaksi dengan lingkungan sekitar dan memainkan serangkaian fungsi yang kompleks dan penting untuk mempertahankan homeostasis (Issa *et al*, 2017).

Ada dua lapisan utama kulit, yaitu lapisan epidermis dan dermis. Di bawah dermis, ada lapisan ketiga disebut hipodermis, yang terutama terdiri atas sel-sel lemak dan tidak dianggap sebagai komponen kulit.

1. Epidermis



Gambar 3. Lapisan utama epidermis Sumber; Baki and Alexander, 2015

Lapisan epidermis, terdiri atas lima lapisan, yaitu:

- a. Stratum kornem (lapisan tanduk) terdiri dari 25-30 lapisan sel tanduk tanpa inti. Permukaan terbuka dari stratum korneum mengalami proses pergantian tulang yang konstan atau deskuamasi (Sloane, 2012). Lapisan tanduk hamper tidak mengandung air, elastisitasnya kecil, dan efektif untuk mencegah penguapan air dari lapisan yang lebih dalam (Syaifuddin, 2011)
- Stratum lusidum adalah lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel gepeng tidak berinti dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan sel (Sloane, 2012).
- c. Stratum granulosum terdiri atas 2 3 lapis sel poligonal yang agak gepeng dengan inti di tengah dengan sitoplasma yang berisi butiran keratohialin (Syaifuddin, 2011). Keratohialin yang merupakan

prekursor pembentukan keratin. Pada epidermis terbentuk keratin lunak yang berkadar sulfur rendah dan merupakan protein melindungi kulit yang terbuka (Sloane, 2012).

- d. Stratum spinosum (lapisan malphigi) merupakan lapisan epidermis paling tebal, terdiri atas sel poligonal (mempunyai protoplasma yang menonjol terlihat seperti duri) (Majid dan Prayogi, 2013). Berfungsi untuk menahan gesekan dan tekanan dari luar, banyak terdapat pada daerah tubuh yang mengalami sentuhan atau menahan beban seperti tumit dan pangkal telapak kaki (Syaifuddin, 2011)
- e. Stratum germinativum (lapisan basal) merupakan lapisan terbawah dari epidermis, terdapat sel-sel melanosit yang membentuk melanin berfungsi untuk melindungi kulit dari sinar matahari (Majid dan Prayogi, 2013)
- 2. Lapisan dermis, di pisahkan dari lapisan epidermis dengan adanya membran dasar atau lamina, tersusun atas dua lapisan jaringan ikat, yaitu lapisan papila dan lapisan retikular (Sloane, 2012). Lapisan papilla terdiri atas serat kolagen halus, elastin, dan retikulin yang membentuk jaringan halus di bawah epidermis yang berperan penting dalam peremajaan kulit. Pada lapisan reticular mengandung jaringan pengikat rapat dan serat kolagen dan terdapat banyak pembuluh darah, akar rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebasea (Syaifuddin, 2011).

3. Lapisan subkutis (*hypodermis*), merupakan lapisan terdalam epidermis dan banyak mengandung sel liposit. Sel liposit berfungsi untuk menghasilkan lemak. Lapisan hipodermis merupakan jaringan adiposa, berfungsi sebagai bantalan antara kulit dengan otot dan tulang (Majid dan Prayogi, 2013).

II.4 Fungsi Kulit

Adapun fungsi utama dari kulit ialah proteksi, ekskresi, pengaturan suhu tubuh (termoregulasi), pembentukan vitamin D dan fungsi persepsi.

II.4.1 Fungsi proteksi / perlindungan

Kulit merupakan pelindung yang tahan dan elastis (Rizzo, 2001) bertindak sebagai penghalang terhadap mikroorganisme, bahan kimia, agen fisik seperti trauma ringan, sinar ultraviolet dan dehidrasi (Waught and Grant, 2001). Pigmen melanin yang diproduksi oleh melanosit di stratum germinativum memberikan perlindungan terhadap sinar ultraviolet matahari yang merusak (Sloane, 2003). Sebagian besar bahan kimia tidak dapat masuk ke dalam tubuh melalui kulit, tetapi bahan kimia yang larut dalam lemak dapat menembus kulit yang akan menyebabkan kerusakan. Kandungan lemak pada kulit dapat menghambat hilangnya air dan elektrolit yang berlebihan melalui kulit. Kulit juga memiliki mantel asam yang dapat membunuh sebagian besar mikroorganisme yang bersentuhan dengan kulit (Rizzo, 2001). Beberapa penyakit kulit akan merusak keasaman area

tertentu, sehingga merusak kemampuan sterilisasi kulit. Penyakit - penyakit ini membuat kulit rentan terhadap infeksi bakteri (Rizzo, 2001).

II.4.2 Fungsi ekskresi

Kulit menghasilkan dua sekresi, yaitu sebum dan keringat (Rizzo, 2001). Zat berlemak, air dan ion - ion seperti Na+, urea, amonia dan asam urat diekskresi melalui kelenjar - kelenjar pada kulit (Sloane, 2003). Sebum diekskresi oleh kelenjar sebasea. Selain memberikan kilap pada kosmetik dan melembabkan kulit, sebum memliki sifat antijamur dan antibakteri. Hal ini membantu mencegah dan menjaga tekstur dan integritas kulit. Keringat diproduksi oleh kelenjar keringat dan penting dalam proses pendinginan tubuh (Rizzo, 2001).

II.4.3 Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi)

Pembuluh darah dan kelenjar keringat dalam tubuh berfungsi untuk mempertahankan dan mengatur suhu tubuh (Sloane, 2003). Suhu tubuh normal dipertahankan pada sekitar 98,6°F (37°C). Pengaturan suhu sangat penting untuk kelangsungan hidup karena perubahan suhu mempengaruhi fungsi enzim. Ketika suhu eksternal meningkat, pembuluh darah dalam dermis melebar untuk membawa lebih banyak aliran darah ke permukaan tubuh dari jaringan yang lebih dalam di bawah. Ketika berkeringat, air dalam keringat menguap, dan ketika menguap membutuhkan energi dengan demikian membawa panas untuk mengurangi suhu tubuh. Ketika suhu eksternal menurun, respon pertama adalah pembuluh darah di dermis

melebar dan membawa panas ke permukaan untuk menghangatkan ekstremitas (Rizzo, 2001).

II.4.4 Fungsi metabolisme atau pembentukan vitamin D

Dengan bantuan radiasi sinar matahari dan sinar ultraviolet, proses sintesis vitamin D yang penting untuk perkembangan tulang, dimulai dari sebuah molekul prekursor (dehidrokolesetrol-7) yang ditemukan dikulit (Sloane, 2003). Molekul prekursor vitamin D kemudian masuk kehati dan ginjal untuk menjadi vitamin dewasa D. Vitamin D diperlukan oleh tubuh untuk merangsang asupan kalsium dan fosfat di usus. Kalsium diperlukan untuk kontraksi otot dan perkembangan tulang (Rizzo, 2001).

II.4.5 Fungsi persepsi

Semua stimulan dari lingkungan yang diterima oleh kulit melalui sejumlah reseptor tertentu yang mendeteksi perubahan lingkungan eksternal, berkaitan dengan suhu, sentuhan, tekanan dan nyeri (Sloane, 2003). Rasa sentuhan yang disebabkan oleh rangsangan pada ujung saraf di dalam kulit, berbeda-beda menurut ujung saraf yang dirangsangnya (Pearce, 2005). Reseptor bersentuhan dengan neuron sensoris yang mengirimkan impuls ke otak dan sumsum tulang belakang untuk interpretasi. Reseptor suhu menghasilkan sensasi panas dan dingin. Reseptor tekanan memungkinkan untuk menginterpretasikan tekanan berlebihan yang menghasilkan sensasi sakit dan juga mendeteksi tekanan ringan yang menghasilkan sensasi kenikmatan. Situs reseptor ini

memungkinkan untuk bereaksi terhadap rangsangan eksternal dan menafsirkan apa yang terjadi di dunia luar (Rizzo, 2001).

II.5 Luka bakar

II.5.1 Definisi

Luka bakar (*Combustio*) adalah suatu bentuk kerusakan dan atau kehilangan jaringan disebabkan kontak dengan sumber yang memiliki suhu yang sangat tinggi (misalnya api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi) atau suhu yang sangat rendah (Moenadjat, 2009). Sedangkan menurut Keren, B (2004) dalam Majid dan Prayogi (2013), luka bakar adalah luka yang disebabkan oleh kontak dengan suhu tinggi seperti api, air panas, listrik, bahan kimia, dan radiasi, luka ini yang menyebabkan kerusakan jaringan.

Saat terjadi kontak dengan sumber termis atau penyebab lainnya, berlangsung reaksi kimiawi (proses oksidasi reduksi) yang menguras energi dari jaringan (redoks), sehingga sel tereduksi dan mengalami kerusakan. Dengan kerusakan jaringan yang terjadi, luka bakar merupakan suatu bentuk trauma dengan morbiditas dan mortalitas tinggi; memerlukan penatalaksanaan khusus sejak awal (fase akut) sampai fase lanjut secara berkesinambungan (Moenadjat,2009).

II.5.2 Faktor yang berperan dalam luka bakar

Menurut Moenadjat (2009), faktor yang berperan dalam luka bakar terbagi menjadi tiga kelompok, seperti terlihat pada tabel 1.

Faktor penderita Faktor trauma Faktor penatalaksanaan a. Kondisiumum Jenis luka bakar penatalaksanaan fase akut Usia Luas luka bakar penalalaksanaan pada Gender Kedalaman luka bakar fase setelah fase Trauma penyerta Status gizi (fase kedua) Respon individu b. Faktor premobid perawatan luka Kelainan kardiofaskular Kelainan neurologik Kelainan paru Kelainan metabolisme Kelainan ginjal Kelainan psikiatrik kehamilan.

Tabel 1. Faktor yang berperan dalam luka bakar

(Sumber: Moenadjat, 2009)

a. Penyebab luka bakar

Klasifikasi luka bakar berdasarkan penyebabnya, antara lain:

- 1. Luka bakar karena api dan atau benda panas lainnya (burn).
- 2. Luka bakar karena minyak panas
- 3. Luka bakar karena air panas (*scald*).
- 4. Luka bakar karena bahan kimia bersifat asam kuat (*chemicalburn*).
- Luka bakar karena listrik dan petir (electric burn atau electrocution dan lightning)

b. Kedalaman kerusakan jaringan (luka)

1. Luka bakar derajat I

Kerusakan jaringan terbatas pada bagian permukaan (*superfisial*), yaitu epidermis. Kulit kering, hiperemik memberikan efloresensi berupa eritema. Nyeri karena ujung ujung saraf sensorik teriritasi. Penyembuhan

(regenerasi epitel) terjadi secara spontan dalam waktu 5 -7 hari (Moenadjat, 2009).

2. Luka bakar derajat II (Partial thickness)

Kerusakan meliputi seluruh ketebalan epidermis dan sebagian superfisial dermis. Reaksi yang timbul berupa reaksi inflamasi akut disertai proses eksudasi. Nyeri karena ujung syaraf teriritasi. Menurut Moenadjat, 2009 luka bakar derajat dua dibedakan menjadi dua:

a) Derajat II dangkal (Superficial partial thickness burn)

Kerusakan mengenai epidermis dan sepertiga bagian superfisial (dermis). Dermal - epidermal *junction* mengalami kerusakan sehingga terjadi epidermolisis yang diikuti terbentuknya lepuh (*bula*) yang merupakan karakteristik luka bakar derjat II. Apabila epidermis terlepas terlihat dasar luka berwarna kemerahan. Apendises kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar sebasea utuh. Penyembuhan terjadi secara spontan 10 - 14 hari (Moenadjat, 2009).

b) Derjat II dalam (Deep partial thickness burn)

Kerusakan mengenai hampir seluruh (dua pertiga superfisial dermis. Apendises kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebasea sebagian utuh. Penyembuhan terjadi lebih lama tergantung apendises kulit yang tersisa. Biasnya memerlukan waktu lebih dari dua minggu (Moenadjat, 2009).

3. Luka bakar derajat III (Full thickness burn)

Kerusakan meliputi seluruh ketebalan kulit (epidermis dan dermis) serta bagian lebih dalam. Apendises kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebasea mengalami kerusakan. Kulit yang terbakar tampak berwarna pucat (lebih putih karena terbentuk eskar). Ujung syaraf saraf sensorik mengalami kerusakan. Penyembuhan terjadi lama dikarenakan tidak terjadi proses epithelisasi.

II.5.3 Patofisiologi Luka Bakar

Perubahan patofisiologi yang terjadi pada kulit tergantung pada luas dan ukuran luka bakar. Untuk luka bakar yang kecil, respon tubuh bersifat lokal, yaitu terbatas pada area yang mengalami cidera. Sedangkan pada luka bakar yang lebih luas misalnya 25% atau lebih dari total permukaan tubuh, maka respon tubuh terhadap cidera luka bakar berisfat sistemik. Luka bakar menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga air, klorida, dan protein tubuh akan keluar dari dalam sel dan menyebabkan edema (Majid dan Prayogi, 2013).

Menurut Majid dan Prayogi (2013), luka bakar dibedakan ke dalam tiga fase yaitu fase akut, sub akut, dan lanjut.

1) Fase akut

Fase akut disebut juga sebagai fase awal atau syok. Pada fase ini penderita akan mengalami ancaman gangguan *airway* (jalan nafas), *breathing* (mekanisme bernafas), dan *circulation* (sirkulasi). Gangguan

jalan nafas dapat terjadi segera atau beberapa saat setelah terbakar. Selain itu juga dapat terjadi penyumbatan saluran pernafasan akibat cidera inhalasi dalam 48 - 72 jam pasca trauma. Cidera inhalasi adalah penyebab utama kematian pada penderita luka bakar fase akut. Pada fase akut sering terjadi gangguan kesimbangan cairan dan elektrolit akibat cidera karena panas yang berdampak sistemik.

2) Fase Sub akut

Pada fase sub akut masalah yang terjadi adalah adanya kerusakan atau kehilangan jaringan akibat kontak dengan sumber panas dan berlangsung setalah fase awal teratasi. Luka yang terjadi menyebabkan proses inflamasi dan infeksi. Selain itu juga menyebabkan permasalahan pada penutupan luka.

3) Fase Lanjut

Fase lanjut berlangsung sampai terjadinya jaringan parut akibat luka dan pemulihan fungsi organ-organ fungsional.

II.5.4 Penyembuhan luka bakar

Kulit bersifat sebagai penyimpan panas yang terbaik (*heat restore*) maka pada pasien yang mengalami luka bakar, tubuh masih menyimpan energy panas sampai beberapa menit setelah terjadinya trauma panas. Oleh karena itu, tindakan pendinginan luka perlu dilakukan untuk mencegah pasien berada pada zona luka bakar lebih dalam. Tindakan ini juga dapat

mengurangi perluasan kerusakan fisik sel, mencegah dehidrasi, dan membersihkan luka sekaligus mengurangi nyeri (Effendi, 1999).

Pada proses penyembuhan luka bakar memiliki karakteristik yang berbeda dengan luka sayat. Luka bakar memiliki karakteristik adanya kerusakan dan atau kehilangan epidermis, dermis, maupun jaringan yang menjadi struktur dibawahnya. Trauma termal pada jaringan menyebabkan gangguan sirkulasi sistemik sehingga diperlukan sirkulasi dengan baik (Moenadjat, 2009). Tindakan yang dapat dilakukan pada luka bakar adalah dengan memberikan terapi local dengan tujuan mendapatkan kesembuhan secepat mungkin, sehingga jumlah jaringan fibrosis yang terbentuk akan sedikit dan dengan demikin mengurangi jaringan parut. Diusahakan pula pencegahan terjadinya peradangan yang merupakan hambatan paling besar terhadap kecepatan penyembuhan (Ansel, 2005).

Proses penyembuhan luka yang dibagi dalam tiga fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan penyudahan jaringan atau maturasi.

1. Fase inflamasi (Moenadjat, 2009)

Pada fase inflamasi sel mast dalam jaringan ikat menghasilkan serotonin dan histamin. Hal tersebut meningkatkan permeabilitas kapiler, terjadi eksudasi cairan, sel radang disertai vasodilatasi setempat yang menyebabkan edema dan pembengkakan. Pembuluh kapiler yang mengalami permeabilitas dan cedera mengalami kontraksi dan trombosis. Trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling melengket dan bersama

dengan fibrin, membekukan darah yang keluar dari pembuluh darah. Dalam hal tersebut thrombosis memfasilitasi hemostatis. Fase inflamasi berlangsung dari hari terjadinya luka sampai hari ke-5.

Iskemik pada luka melepaskan histamin dan agen kimia vasoaktif lainnya yang menyebabkan vasodilatasi sekitar jaringan. Aliran darah akan lebih banyak kedaerah sekitar jaringan dan menghasilkan eritema, pembengkakan, panas, dan rasa tidak nyaman seperti rasa sensasi berdenyut. Aktivasi seluler pada fase ini adalah migrasi leukosit dari pembuluh darah yang dilatasi. Respon pertahanan melawan pathogen dilakuan oleh *Polimorfonuklear* (PMN) atau leukosit dan makrofag kedaerah luka. PMN akan melindungi luka dari invasi bakteri ketika makrofag membersihkan debris pada luka.

2. Fase proliferasi (Moenadjat, 2009)

Fase proliferasi mulai berlangsung dari akhir fase inflamasi yaitu pada hari ke-6 sampai akhir minggu ke-3. Pada fase proliferasi luka dipenuhi oleh sel radang. Fase proliferasi disebut juga fibroplasia dikarenakan proses yang utama yaitu proliferasi fibroblast. Fibroblast dan kolagen membentuk jaringan berwarna kemerahan dan mudah berdarah dengan permukaan yang berbenjol halus yang disebut dengan jaringan granulasi. Makrofag sangat penting dalam proses penyembuhan luka dengan menstimulasi fibroplastik sel untuk membuat kolagen. PMN berfungsi membunuh bakteri patogen dan makrofag akan mefagosit bakteri yang mati dan debris dalam usaha membersihkan daerah luka. Pada fase

ini terbentuk serat yang akan menyesuaikan tegangan pada luka yang cenderung mengerut, hal ini bersama dengan sifat kontraktil miofibroblast yang menyebabkan tarikan pada tepi luka. Kekuatan serat kolagen bertambah karena ikatan intra molekul dan antar molekul. Pada akhir fase ini kekuatan regangan luka mencapai 25% jaringan normal.

Epitel dari tepi luka terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Sel-sel tersebut akan digantikan dengan sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses migrasi sel epitel terjadi kearah lebih rendah atau datar. Proses iniakan berhenti ketika sel epitel menutup seluruh permukaan luka. Ketika luka tertutup proses fibroplasia dengan pembentukan jaringan granulasi berhenti. Hal tersebut akan dilanjutkan dengan proses pematangan dalam fase penyudahan.

Pada fase ini terjadi angiogenesis untuk membentuk jaringan pembuluh darah baru. Kapiler baru tersebut terlihat kemerahan (*ruddy*), dan jaringan granulasi tidak rata atau bergelombang (*bumpy*). Sel epitel bergranulasi dari tepi sekitar luka atau dari folikel rambut, kelenjar keringat atau kelenjar sebasea dalam luka. Migrasi sel epitel terjadi di atas dasar luka yang bergranulasi. Ketika luka menutup sel berhenti bermigrasi dan mitosis epithelium menebal kelapisan ke-4 hingga 5 yang diperlukan dalam pembentukan epidermis.

3. Fase maturase / remodeling

Pada fase maturasi terjadi proses pematangan yang berlangsung selama 2 bulan atau lebih, hingga 1 tahun. Proses pematangan yang terjadi meliputi penyerapan kembali jaringan yang berlebih, pengerutan, dan akhirnya terbentuk kembalij aringan yang baru. Selama proses maturasi terbentuk jaringan parut. Jaringan parut berukuran tipis, pucat, dan lemas serta mudah digerakkan dari dasar. Pada luka terjadi pengerutan maksimal. Pada akhir fase maturasi perubahan luka kulit mampu menahan ragangan kira kira 80% kulit normal (Moenadjat, 2009).

Pada luka bakar derajat dua dangkal, trauma termal menyebabkan kerusakan pada struktursel dan jaringan yang menghubungkan epidermis dengan dermis menyebabkan terlepasnya epidermis dari dermis (epidermiolisis). Lepasnya epidermis ini disertai proses eksudasi yang kemudian terakumulasi dan terperangkap dalam dalam ruang yang terbentuk antara epidermis dan dermis membentuk lepuh (*bula*). Bila epidermis dilepaskan maka akan terlihat permukaan luka berwarna kemerahan yang rata dan bersifat eksudatif. Luka ini dapat menimbulkan nyeri karena iritasi ujung ujung saraf yang terletak di dermis. Apendises kulit utuh, proses fibroplasia tidak terlalu terhambat sehingga penyembuhan (*re-ephitelisasi*) spontan dapat terjadi dalam waktu 10 -14 hari dan tidak terjadi infeksi.

Luka bakar derajat dua dalam terjadi kerusakan melibatkan lapisan lebih dalam hampir semua bagian dermis dan jarang di jumpai bula. Sebagian apendises kulit masih utuh sehingga proses re-ephitelisasi spontan masih dimungkinkan terjadi dalam jangka waktu lebih lama dibandingkan luka bakar derajat dua dangkal (Moenadjat, 2009). Pada luka ekspresi enzimatik antioksidan meningkat tetapi aktivitasnya menurun karena pengaruh stress oksidatif yang tinggi. Hal ini menyebabkan berkurangnya antioksidan non enzimatik dan pengaruh ini akan lebih parah terjadi pada luka kronis dibandingkan dengan luka akut. Suplementasi luka dengan antioksidan akan membantu dalam pencegahan kerusakan akibat oksidasi sel sehingga meningkatkan penyembuhan luka tersebut (Soreja et al., 2005).

II.6 Inflamasi

II.6.1 Pengertian inflamasi

Inflamasi adalah respon perlindungan normal terhadap cedera jaringan yang disebabkan trauma fisik, bahan kimia berbahaya atau agen mikrobiologi. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktif atau menghancurkan organisme penginvasi, menghilangkan iritan dan persiapan tahapan untuk perbaikan jaringan. Bila penyembuhan telah sempurna, proses inflamasi biasanya mereda (Champe dan Richaech 2013).

Inflamasi dibagi menjadi 3 fase, berupa inflamasi akut (respon awal terhadap cedera jaringan), respon imun (pengaktifkan sejumlah sel yang mampu menimbulkan kekebalan untuk merespon organisme asing) dan inflamasi kronis yang timbul setelah inflamasi akut yang berlangsung lebih dari dua minggu (Katzung 2004). Inflamasi disebabkan oleh beberapa faktor antara lain trauma mekanis, radiasi (sinar UV), organisasi pengganggu (virus, bakteri dan parasite), kerusakan kimia tak langsung (bahan pengawet dan bahan pewarna makanan), kerusakan kimia langsung (bahan kimia kaustatik dan korosif). Tujuan dari respon inflamasi adalah menarik protein plasma dan fagosit ke tempat yang cedera atau terinvasi agar keduanya dapat mengisolasi, menghancurkan atau menginaktifkan agen yang masuk, membersihkan debris dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Corwin dan Elizabeth 2008).

II.6.2 Tanda-tanda radang

1. Rubor (warna kemerahan).

Rubor merupakan tahap pertama dari proses inflamasi, yang terjadi karena darah terkumpul di daerah jaringan yang cedera akibat pelepasan mediator kimia tubuh (kinin, prostaglandin, histamin). Reaksi radang timbul maka pembuluh darah melebar (vasodilatasi pembuluh darah) sehingga lebih banyak darah yang mengalir ke dalam jaringan yang cedera (Price dan Wilson 2005).

2. Tumor (pembengkakan).

Tumor merupakan tahap kedua dari inflamasi yang ditandai oleh adanya aliran plasma ke daerah jaringan yang cedera (Price dan Wilson 2005).

3. Kalor (panas).

Kalor disebabkan oleh bertambahnya pengumpulan darah (banyaknya darah yang disalurkan) atau karena pirogen yang mengganggu pusat pengaturan panas pada hipotalamus (Price dan Wilson 2005).

4. Dolor (nyeri).

Dolor disebabkan oleh banyak cara, diantaranya adalah perubahan lokal ion-ion tertentu dapat merangsang ujung saraf, timbulnya keadaan hiperagesia akibat pengeluaran zat kimia tertentu seperti histamin atau zat kimia bioaktif lainnya dapat merangsang saraf, pembengkakan jaringan yang meradang mengakibatkan peningkatan tekanan lokal juga dapat merangsang saraf (Price dan Wilson 2005).

5. Functiolaesa (hilangnya fungsi).

Adanya perubahan, gangguan, kegagalan fungsi telah diketahui, pada daerah yang bengkak dan sakit disertai adanya sirkulasi yang abnormal akibat penumpukan dan aliran darah yang meningkat juga menghasilkan lingkungan lokal yang abnormal sehingga tentu saja jaringan yang terinflamasi tersebut tidak berfungsi secara normal (Price dan Wilson 2005).

II.6.3 Mediator – mediator inflamasi

Inflamasi dimulai saat sel mast berdegranulasi dan melepaskan bahanbahan kimianya seperti histamin, serotonin dan bahan kimia lainnya. Histamin merupakan mediator kimia utama inflamasi juga dilepaskan oleh basofil dan trombosit. Akibat pelepasan histamin ini adalah vasodilatasi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah dan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler pada awal inflamasi (Corwin dan Elizabeth 2008).

Mediator lain yang dilepaskan selama respon inflamasi yaitu faktor kemotaktik neutrofil dan eusinofil, dilepaskan oleh leukosit (neutrofil dan eusinofil) yang dapat menarik sel-sel ke daerah cidera. Prostaglandin dilepaskan terutama seri E. Membran sel mengalami kerusakan, fosfolipid akan diubah menjadi asam arakidonat dikatalis oleh fosfolipase A2. Asam arakidonat ini selanjutnya akan dimetabolisme oleh lipooksigenase inilah prostaglandin sintesis. Prostaglandin dapat meningkatkan aliran darah ke tempat yang mengalami inflamasi, meningkatkan permeabilitas kapiler dan merangsang reseptor nyeri. Sintesis prostaglandin ini dihambat oleh golongan AINS. Leukonutrien merupakan produk akhir dari metabolisme asam arakidonat dari jalur siklooksigenase. Senyawa ini dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dan meningkatkan adhesi leukosit pada pembuluh kapiler selama cidera atau infeksi (Corwin dan Elizabeth 2008).

Mediator inflamasi yang lain adalah sitokinin, yaitu zat-zat yang dikeluarkan oleh leukosit. Sitokinin bekerja seperti hormon dengan merangsang sel-sel lain pada sistem imun untuk berproliferasi atau menjadi aktif selama infeksi dan inflamasi. Sitokinin teerdiri dari dua kategori yaitu bersifat proinflamasi dan anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi antara lain interleukin-1 yang berasal dari makrofag dan monosit, interleukin-2, interleukin-6, tumor nekrosis faktor dan interferon gamma berasal dari aktivitas limfosit. Sitokin pro-inflamasi berperan dalam merangsang makrofag untuk meningkatkan fagositosis dan merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi leukosit dan eritrosit. Sitokin anti-inflamasi meliputi interleukin-4 dan interleukin-10 yang berperan dalam menurunkan sekresi sitokin pro-inflamasi. Kemokin yaitu sejenis sitokin, bekerja sebagai agen kemotaksis yang meregulasi pergerakan leukosit (Corwin dan Elizabeth 2008).

II.6.4 Mekanisme inflamasi

Terjadinya inflamasi dimulai dengan adanya stimulus yang merusak jaringan, mengakibatkan sel mast pecah dan melepasnya mediator-mediator inflamasi. Terjadinya vasodilatasi dari seluruh pembuluh darah pada daerah inflamasi sehingga aliran darah meningkat. Terjadinya perubahan volume darah dalam kapiler dan venula yang menyebabkan selsel endotel pembuluh darah meregang dan terjadi kenaikan permeabilitas pembuluh darah, protein plasma keluar dari pembuluh, timbullah edema. Infiltrasi leukosit ke tempat inflamasi, pada tingkat awal infiltrasi oleh

neutrofil selanjutnya infiltrasi oleh sel monosit. Kedua monosit ini berasal dari pembuluh darah, melekat pada dinding endothelium venula kemudian menuju daerah inflamasi dan memfagositosit penyebab inflamasi (Katzung 2007).

II.6.5 Antiinflamasi

Antiinflamasi adalah sebutan untuk obat yang bekerja melawan atau menekan proses peradangan (Dorland 2002). Terdapat tiga mekanisme yang digunakan untuk menekan peradangan, yang pertama yaitu penghambatan enzim siklooksigenase (COX). COX mengkatalisa sintetis pembawa pesan kimia yang poten yang disebut prostaglandin, yang mengatur peradangan, suhu tubuh, analgesia, agregasi trombosit dan sejumlah proses lain obat-obat penghambat prostaglandin adalah AINS (Olson dan Jim 2003).

Mekanisme yang kedua untuk mengurangi peradangan melibatkan penghambatan fungsi-fungsi imun. Dalam proses peradangan, peran prostaglandin adalah untuk memanggil sistem imun. Infiltrasi jaringan lokal oleh sel imun dan pelepasan mediator kimia oleh sel-sel seperti itu menyebabkan gejala peradangan (panas, kemerahan, nyeri). Kortikosteroid merupakan obat yang dapat menghambat fungsi imun. Mekanisme kerja kortikosteroid adalah menghambat aktivitas fosfolipase, sehingga mencegah pelepasan awal asam arakidonat yang diperlukan untuk mengaktivasi jalur enzim berikutnya (Olson dan Jim 2003).

Mekanisme ketiga untuk mengobati peradangan adalah mengantagonis efek kimia yang dilepaskan oleh sel-sel imun. Histamin, yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil sebagai respon terhadap antigen, menyebabkan peradangan dan konstriksi bronkus dengan mengikat respon histamin pada sel-sel bronkus, aktivitas ini dapat dihambat oleh antagonis reseptor histamin1 maupun histamin2 (Olson dan Jim 2003). Mekanisme kerja obat antihistamin dalam menghilangkan gejala-gejala alergi berlangsung melalui kompetisi dengan menghambat histamin berikatan dengan reseptor H1 atau H2 di organ sasaran (Katzung 2007).

II.7 Krim

Krim adalah sediaan setengah padat berupa emulsi kental mengandung tidak kurang dari 60% air, dimaksudkan untuk pemakaian luar. Tipe krim ada 2 yaitu: krim tipe air dalam minyak (A/M) dan krim minyak dalam air (M/A). Untuk membuat krim digunakan zat pengemulsi, umumya berupa surfaktansurfaktan anionik, kationik dan nonionik (Anief, 2008).

Sifat umum sediaan semi padat terutama krim ini adalah mampu melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam waktu yang cukup lama sebelum sediaan ini dicuci atau dihilangkan. Krim yang digunakan sebagai obat umumnya digunakan untuk mengatasi penyakit kulit seperti jamur, infeksi ataupun sebagai anti radang yang disebabkan oleh berbagai jenis penyakit (Anwar, 2012).

II.8 Emulgator

Emulgator adalah bahan pengemulsi yang akan membentuk suatu selaput di sekeliling globul terdispersi untuk mencegah penggabungan atau setidaknya mengurangi kecepatan penggabungan hingga tingkat yang dapat diabaikan (Sinko, 2011). Bahan pengemulsi dapat dibagi menjadi tiga kelompok, sebagai berikut:

- 1. Bahan aktif permukaan atau surfaktan yang diadsorpsi pada antarmuka minyak-air untuk membentuk selaput monomolekuler dan mengurangi tegangan antarmuka. Bahan aktif permukaan seperti trietanolamin oleat (surfaktan anionik), N-setil N-etil morfolinum etosulfat (surfaktan kationik), sorbitan monoleat/span 80, dan polioksietilen sorbitan monoleat/tween 80 (surfaktan nonionik).
- 2. Koloid hidrofilik yang membentuk selaput multmolekul disekeliling tetesan tetesan minyak yang terdispersi dalam emulsi M/A. Contoh bahan koloid hirofilik yaitu akasia dan gelatin.
- 3. Partikel padat yang terbagi dengan halus, yang diadsorpsi pada antarmuka antar dua fase cair taktercampurkan dan membentuk suatu selaput partikel globul terdispersi. Contoh bahan partikel padat yaitu bentonit, vegum, karbon hitam.

II.8.1 Mekanisme Emulgator

Mekanisme bahan pengemulsi (emulgator) diantaranya sebagai berikut:

1. Adsorpsi monomolekuler

Surfaktan atau amfifil mengurangi tegangan antarmuka karena adsorpsinya pada antarmuka minyak dan air membentuk selaput monomolekuler karena peningkatan energi bebas permukaan. Penurunan tegangan antarmuka, akan mengurangi energi bebas permukaan, sehingga mengurangi kecenderungan terjadinya penggabungan (Sinko, 201).

Pengurangan energi bebas permukaan bukan merupakan faktor yang utama. Tetesan terdispersi dilapisi oleh suatu lapisan tunggal koheren yang membantu mencegah penggabungan antara dua tetesan ketika satu sama lain mendekat. Lapisan selaput tersebut bersifat fleksibel sehingga mampu membentuk kembali dengan cepat jika pecah dan terganggu.

2. Adsorpsi partikel padat

Partikel padat yang terbagi halus yang dibasahi hingga derajat tertentu oleh minyak dan air dapat bekerja sebagai bahan pengemulsi. Hal ini disebabkan karena partikel padat tersebut menghasilkan suatu selaput partikulat di sekitar tetesan terdispersi sehingga mencegah penggabungan.

3. Adsorpsi multimolekuler dan pembentukan selaput

Koloid lipofilik terhidrasi digunakan sebagai bahan pengemulsi.

Koloid ini tidak menyebabkan penurunan tegangan antarmuka yang berarti

dan zat ini membentuk suatu lapisan multimolekuler dan bukan lapisan monomolekuler pada antarmuka. Koloid ini sebagai bahan pengemulsi disebabkan karena selaput yang terbentuk kuat dan mencegah penggabungan.

II.9 Kestabilan Emulsi

Stabilitas emulsi ditandai dengan tidak adanya penggabungan fase internal, pengkriman, dan tidak berubahnya keelokan tampilan, bau, warna dan sifat fisik lainnya. Instabilitas emulsi diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Flokulasi dan pengkriman

Faktor-faktor dalam pengkriman suatu emulsi berhubungan dengan hukum stokes. Jika densitas fase terdispersi lebih kecil dari fase kontinu, yang umumnya terjadi pada emulsi M/A, kecepatan sedimentasi menjadi negatif, yaitu terjadi pengkriman ke atas. Jika fase internal lebih berat dari pada fase eksternal, globul akan mengendap, efek ini disebut pengkriman ke arah bawah. Semakin besar berbedaan densitas kedua fase, semakin besar globul minyak dan semakin berkurang kekentalan fase eksternal, sehingga semakin tinggi kecepatan pengkriman (Sinko, 2012).

2. Penggabungan dan pemecahan

Pemecahan emulsi merupakan suatu proses yang irreversibel. Emulsi yang pecah dengan pencampuran sederhana tidak dapat mensuspensikan globul kembali dalam bentuk emulsi yang stabil karena selaput yang melapisi partikel telah rusak dan minyak cenderung menyatu.

Setiap sistem memiliki derajat dispersi optimum untuk mencapai stabilitas maksimum. Seperti pada partikel padat, jika dispersi tidak seragam, partikel-partikel kecil akan berada antara partikel-partikel yang besar, yang menyebabkan terjadinya kohesi kuat sehingga fase internal dapat menyatu dengana mudah.

3. Perubahan fisik dan kimia

Metode untuk menentukan stabilitas melibatkan analisis ukuran dan frekuansi emulsi dari waktu ke waktu selama penyimpanan produk. Emulsi yang cepat memecah, digunakan metode pengamatan makroskopik fase internal yang terpisah. Pada metode mikroskopik, diameter partikel diukur dan dibuat kurva distribusi ukuran frekuensi. Metode lain untuk menentukan stabilitas emulsi didasarkan pada kecepatan proses pemisahan, yang terjadi pada kondisi penyimpanan. Metode ini menggunakan pembekuan, siklus leleh-beku dan sentrifugasi.

4. Inversi fase

Pembuatan emulsi yang dikontrol dengan baik, inversi fase dapat menghasilkan produk yang lebih bagus, tetapi jika tidak dikontrol dengan baik karena faktor lain setelah emulsi terbentuk, inversi fase dapat menyebabkan masalah. Suatu emulsi M/A dapat diinversikan menjadi emulsi A/M atau sebaliknya dengan penambahan bahan tertentu. Inversi fase juga dapat dihasilkan dengan mengubah perbandingan volume fase.

37

II. 10 Uraian Bahan Tambahan

1. Vaselin putih

Vaselin berwarna putih pucat hingga kuning, tembus cahaya dan

membentuk massa yang lembut, tidak berbau dan tidak berasa. Praktis

tidak larut dalam air, etanol, etanol (95%) dan gliserin. Larut dalam

kloroform, eter, heksan dan minyak menguap. Vaselin digunakan dalam

formulasi farmasi topikal sebagai emolien dengan konsentrasi 10-30%.

Vaselin adalah bahan yang secara inheren stabil karena tidak reaktif

sifat komponen hidrokarbonnya, sebagian besar masalah stabilitas terjadi

karena adanya sejumlah kecil pengotor. Vaselin sebaiknya disimpan dalam

wadah tertutup rapat, terlindungi dari cahaya, di tempat yang sejuk dan

kering (Rowe dkk, 2009).

2. Setil alkohol

Rumus molekul: C₁₆H₃₄O

Setil alkohol berupa serpihan, granul atau berbentuk kubus berwarna

putih dengan bau khas lemah. Praktis tidak larut dalam air. Mudah larut

dalam etanol (95%) dan eter. Bercampur ketika dilebur dengan lemak,

parafin cair atau padat, dan isopropil miristat. Titik lelehnya sebesar 45-

52°C. Setil alkohol banyak digunakan dalam kosmetik dan formulasi

farmasi. Setil

alkohol dapat digunakan sebagai emollien (2-5%), agen pengemulsi (2-

5%), agen pengental (2-10%) dan penyerap air (5%). Setil alkohol stabil

terhadap asam, alkali, cahaya, udara dan tidak tengik serta kompatibel

dengan oksidator kuat. Disimpan dalam wadah tertutup di tempat yang

kering dan sejuk (Rowe dkk, 2009).

3. Gliseril monostearat

Gliseril monostearat adalah putih krem, seperti lilin solid dalam bentuk manik-manik, serpih, atau bubuk. memiliki bau dan rasa lemak sedikit. Larut dalam etanol panas, eter, kloroform, aseton panas, minyak mineral, dan minyak tetap. Praktis tidak larut dalam air, tetapi mungkin tersebar dalam air dengan bantuan sejumlah kecil sabun atau surfaktan lainnya. Jika disimpan pada suhu hangat, gliseril monostearat dapat meningkatkan Nilai asam pada saponifikasi ester yang tergantung jumlah air. Antioksidan yang efektif dapat ditambahkan, seperti seperti butylated hydroxytoluene dan propil gallate. Gliseril monostearat harus disimpan dalam tertutup rapat wadah di tempat yang sejuk dan kering, dan terlindung dari cahaya (HPE 6th p.290).

4. ∝-tokoferol

Rumus Molekul /Bobot Molekul : C₂₉H₅₀O₂/430,72

Alfa-tokoferol dengan nama lain tokoferol atau vitamin E dengan pemerian tidak berbau, atau sedikit berbau, tidak berasa atau sedikit berasa. Alfa-tikoferol atau alfa-tokoferil asetat, cairan seperti; minyak, kuning, jernih,d-alfa-tokoferil asetat pada suhu dingin bentuk padat. Pada alfa-tokoferil asam suksinat, serbuk, putih melebur pada suhu lebih kurang

39

75°. Sediaan cairan seperti minyak, kuning hinggamerah kecokltan, jernih.

Bentuk esternya stabil di udara dan cahaya.

Alfa-tokoferol asam suksinat praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam

minya, sangat mudah lar ut dalam klorof orm P, bentuk lain tokoferol praktis

tidak larut dalam air, , dalam etanol (95%) P, dan dapat bercampur dengan

ester P, dengan aseton P, dengan minyak nabati, dan dengan kloroform P.

Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, digunakan

sebagai antioksidan. (FI ed III 1979 : 606)

5. Propil Paraben

Rumus molekul: C₁₀ H₁₂ O₃

Berat molekul: 180,21

Propil paraben dengan nama resmi propylis parabenum merupakan

serbuk hablur putih; tidak berbau; tidak berasa. Sangat sukar larut dalam

air, larut dalam 3,5 bagian etanol (95%) P, dalam 3 bagian aseton P,

dalam140 bagian gliserol P dan dalam 40 bagian minyak lemak, mudah

larut dalam alkali hidroksida. (DIRJEN POM, 1979)

6. Metil Paraben

Rumus molekul: C₈ H₈ O₃

Berat molekul: 152,15

Metil Paraben dengan nama resmi methylis parabenum merupakan

serbuk hablur halus, putih, hampir tidak berbau, tidak mempunyai rasa,

agak membakar diikuti rasa tebal. Larut dalam 500 bagian air, dalam 20

bagian air mendidih, dalam 3,5 bagian etanol (95%) P dan dalam 3 bagian aseton, jika didinginkan larutan tetap jernih. (DIRJEN POM, 1979)

7. Parafin Cair

Parafin cair adalah cairan kental, transparan, tidak berfluoresensi, tidak berwarna, hampir tidak berbau, hampir tidak mempunyai rasa. Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol (95%), larut dalam klorofrm P dan dalam eter P. Disimpan dalam wadah tertutup rapat. (FI III : 475)

8. Gum xanthan

Gum xanthan mudah larut dalam air (1 g dalam 2,7 g air) menghasilkan larutan yang kental dan tembus cahaya, praktis tidak larut dalam etanol 95%P, kloroform, eter, gliserol, dan propilen glikol (1 g dalam 20ml) dan minyak-minyak. Larut dalam 1 :20 bagian gliserin.

Keasaman dan kebasaan : larutan jenuh dalam air bereaksi terhadap lakmus, jika diencerkan dengan air lalu dibiarkan tidak terjadi pemisahan endapan. pH 4,5-5 (larutan 5% b/v). (FI III : 279).

9. Gliserin

Rumus Molekul /Bobot Molekul : C3H8O2/92,10

Cairan seperti sirup, jernih, tidak berwarna,tidak berbau, manis diikuti rasa hangat, higroskopik Kelarutannya yaitu dapat campur dengan air dan dengan etanol (95%) P, praktis tidak larut dalam kloroform P, dan eter P, dan dalam minyak lemak. Simpan dalam wadah tertutup rapat. (FI III: 27)