

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ilmu Bedah Mulut dan Maksilofasial merupakan salah satu cabang ilmu kedokteran gigi yang memiliki ciri khas tersendiri, sebab meliputi penatalaksanaan dari berbagai jenis penyakit dan kelainan pada rongga mulut yang memerlukan tindakan secara bedah sehingga menuntut penguasaan ilmu kedokteran secara holistik dan terintegrasi. Jenis tindakan yang dilakukan dalam bidang bedah mulut untuk perawatan gigi dan mulut meliputi tindakan operasi, pencabutan gigi, dan insisi. Luka yang tidak segera diobati dan tidak mendapat perawatan yang benar dapat menjadi *port de entry* mikroorganisme karena luka di kulit ataupun di rongga mulut akan memperbesar peluang agen infeksi untuk masuk ke dalam tubuh (Mardiyantoro 2018). Kondisi ini dapat menjadi komplikasi yang tidak diinginkan seperti perdarahan, peradangan, maupun luka yang lama sembuh.

Luka merupakan suatu bentuk kerusakan jaringan pada kulit yang disebabkan kontak dengan sumber panas seperti bahan kimia, air panas, api, radiasi, dan listrik, serta hasil tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis. Luka menyebabkan gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh (Purnama, Sriwidodo & Ratnawulan 2017). Luka bisa terjadi dimana saja, seperti di kaki, tangan, perut, dan mukosa oral. Luka pada mukosa oral mengandung lebih sedikit mediator imun, pembuluh darah, dan mediator profibrotik tetapi memiliki lebih banyak sel-sel sumsum tulang, tingkat re-epitelisasi yang lebih tinggi dan proliferasi fibroblas yang lebih cepat

dibandingkan dengan luka pada kulit (Putri, Fanani & Rezeky 2017). Luka seringkali terjadi pada kulit, yang dapat menyebabkan kerusakan epitel atau kerusakan struktur anatomi normal pada jaringan tersebut (Maryunani 2015).

Tujuan dari penyembuhan luka adalah untuk mempersatukan kembali kedua sisi dari luka tersebut dan pengembalian fungsi jaringan seperti semula (Dewi 2018). Dalam proses penyembuhan luka terdapat tiga fase yaitu hemostasis dan inflamasi, proliferasi, maturasi dan remodelling. Fase-fase ini terjadi saling bertindihan (*overlapping*), dan berlangsung sejak terjadinya luka, sampai tercapainya resolusi luka (Novyana & Susianti 2016). Sel utama yang terlibat dalam proses penyembuhan luka adalah fibroblas. Saat jaringan mengalami inflamasi, maka fibroblas akan segera bermigrasi ke area luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen untuk memperbaiki jaringan yang rusak (Rusdy dkk 2021). Peningkatan fibroblas akan meningkatkan sintesis kolagen matriks ekstraseluler lainnya sehingga luka lebih cepat sembuh (Suharto & Etika 2019)

Fibroblas merupakan sel tetap pada jaringan ikat, relatif stabil, memiliki waktu hidup yang panjang dan merupakan sel jaringan ikat yang paling banyak. Fibroblas jarang terlihat pada jaringan ikat yang normal, tetapi dalam responnya terhadap luka tampak bahwa fibroblas berproliferasi dan menjadi lebih aktif dalam mensintesis komponen matriks. Pada jaringan yang terkena luka, fibroblas yang berada di dekatnya akan berproliferasi, migrasi dan menghasilkan sejumlah besar matriks kolagen yang membantu perbaikan kerusakan jaringan. Pada saat proses penyembuhan luka sedang berlangsung, fibroblas menjadi lebih hipertrofi dan lebih basofil, ukuran kompleks golgi

menjadi lebih besar dan retikulum endoplasma menjadi lebih lebar. Fibroblas mulai muncul pada daerah luka 3 hari setelah laserasi jaringan terjadi (Dewi 2018)

Dalam proses penyembuhan luka dapat dibantu dengan pengobatan secara modern maupun secara tradisional (Wakkary, Durry & Kairupan 2017). Masyarakat yang memilih pengobatan secara modern dengan obat-obatan medis karena pengobatan secara medis dianggap sebagai pengobatan yang rasional dan ilmiah yang dipercaya dapat memberikan kesehatan kepada pasien dengan harapan dapat mengembalikan kesehatan seperti sedia kala (Andira & Pudjibudojo 2020). Terapi luka biasanya menggunakan obat sintetis yang mengandung bahan kimia dan harganya relatif mahal. Selain itu efek resistensi antibiotika pada bakteri dan efek samping yang berat pada beberapa obat-obatan sintesis menjadi alasan tersendiri untuk mengalihkan perhatian pada terapi alternatif (Dewi 2019). Salah satu bahan alami sebagai terapi biologis alternatif yang diketahui aman dan pilihan yang efektif adalah rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) yang berkhasiat membantu proses regenerasi sel, anti bakteri dan anti inflamasi.

Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat untuk kesehatan, merupakan salah satu spesies dari genus *Zingiber* yang termasuk dalam family *Zingiberaceae* (Padmasari, Astuti & Warditiani 2013). Tanaman bangle merupakan herbal berumur tahunan yang bersifat adaptif. Bangle merupakan tanaman rempah suku temu-temuan yang banyak digunakan masyarakat menengah hingga ke bawah sejak zaman dulu

dalam pengobatan tradisional khususnya dalam penyembuhan luka (Wahyuni, Asfar & Megawati 2020).

Rimpang bangle mengandung minyak atsiri yang memiliki komponen zerumbon yang merupakan salah satu senyawa *sesquiterpen*. Senyawa ini dapat digunakan sebagai agen antimikroba yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan mikroba. Salah satu komponen utama yang terkandung dalam minyak atsiri yaitu 4-terpineol yang diduga merupakan senyawa aktif antibakteri (Wahyuni dkk 2020). Zat lain yang terkandung dalam rimpang bangle seperti amilum, resin, dan tanin yang berfungsi mengikat dan mengendapkan protein yang berperan dalam menghentikan peradangan. Rimpang bangle digunakan sebagai salah satu obat tradisional karena memiliki manfaat yang sangat luas antara lain sebagai obat pada luka yang lama sembuh, obat kejang pada anak-anak, luka memar atau sakit akibat benturan, sebagai perawatan wanita yang baru melahirkan (perawatan kulit perut dan pembersih darah), menurunkan berat badan, meningkatkan penglihatan yang kurang, dan obat hepatitis. Manfaat lain dari rimpang bangle antara lain digunakan sebagai antidotum, mengobati demam, obat cacing, obat diare, penawar racun dan peluruh gas di perut (Sari 2016).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Dewi & Setiawan (2022) dapat disimpulkan bahwa ekstrak rimpang bangle pada konsentrasi 32% dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan konsentrasi 8% dan 16%. Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian yang sebelumnya telah dilakukan oleh Citradewi, Sumarya & Juliasih (2019) yang menyatakan bahwa ekstrak rimpang bangle pada konsentrasi 25%, 50%, dan

75% memiliki daya hambat yang kuat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak rimpang bangle maka semakin tinggi daya hambatnya terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*

Ekstrak rimpang bangle dapat menghambat *Staphylococcus aureus* karena mengandung bahan, seperti saponin, flavonoid, minyak atsiri, alkanoid, tanin, dan glikosida (Dewi & Setiawan 2022). Tanin merupakan antioksidan yang berpotensi meningkatkan angiogenesis, pembentukan fibroblas, deposisi kolagen, dan peningkatan kontraksi luka. Tanin menginduksi *Transformasi Growth Factor- $\beta$*  untuk proliferasi fibroblas (Sim dkk 2022). Penelitian tentang efektivitas pemberian salep rimpang bangle terhadap penyembuhan luka belum pernah dilakukan sebelumnya. Hal ini mendorong peneliti untuk meneliti secara in vivo bagaimana efektivitas pemberian salep rimpang bangle terhadap sel fibroblas pada proses penyembuhan luka insisi tikus wistar.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang diatas maka timbul suatu permasalahan yaitu apakah salep ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) efektif terhadap peningkatan sel fibroblas pada proses penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus Norvegicus*).

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas pemberian salep ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) terhadap peningkatan sel fibroblas pada proses penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus Norvegicus*).

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui efektivitas masing-masing kelompok salep ekstrak rimpang bangle konsentrasi 80%, 85%, dan 90% terhadap peningkatan sel fibroblas pada proses penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus Norvegicus*).

## 1.4 Manfaat penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian sejenis yang memanfaatkan salep ekstrak rimpang bangle terhadap proses penyembuhan luka insisi.

### 1.4.2 Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber informasi kepada mahasiswa dan masyarakat dalam pengolahan ekstrak rimpang bangle untuk dijadikan sediaan salep yang berfungsi untuk menyembuhkan luka.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Luka**

##### **2.1.1 Definisi**

Luka adalah rusaknya suatu jaringan oleh karena jejas atau sengaja dibuat pada saat tindakan medis. Jejas dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti faktor mekanik oleh karena trauma benda tumpul atau benda tajam, faktor fisik seperti paparan suhu panas maupun dingin, dan faktor kimia oleh karena zat asam atau basa (Mardiyantoro dkk 2018). Luka dapat menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit akibat hilangnya kontinuitas jaringan epitel dengan atau tanpa kerusakan jaringan lain, seperti otot, tulang, dan saraf (Wintoko & Yadika 2020).

Luka atau trauma jaringan pada praktek kedokteran gigi berkaitan erat dengan perdarahan misalnya pencabutan gigi, luka juga dapat terjadi pada jaringan lunak dan jaringan keras karena prosedur bedah serta trauma bedah (Rahmawati 2014). Pada kasus di regio maksilofasial luka sering kali disebabkan oleh karena faktor mekanik seperti pencabutan gigi atau kecelakaan yang menyebabkan cedera pada wajah (Mardiyantoro dkk 2018).

##### **2.1.2 Klasifikasi Luka**

Menurut Abdullah (2022) berdasarkan kedalaman dan luasnya, luka dapat dibagi menjadi: Stadium I (Luka Superfisialis), yaitu luka terbatas pada bagian epidermis kulit, stadium II (Luka *Partial Thickness*), yaitu luka akibat kehilangan jaringan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dermis. stadium III (Luka *Full Thickness*), yaitu luka akibat hilangnya jaringan kulit

keseluruhan sampai jaringan subkutan yang dapat meluas tetapi tidak mengenai otot, stadium IV yaitu luka yang mengenai otot, tendon, dan tulang dengan adanya kerusakan atau destruksi yang luas.

Menurut Firdaus, Avivo & Gunawan (2020) berdasarkan waktu penyembuhannya atau waktu kejadiannya, luka dapat dibagi menjadi dua yaitu: luka akut, merupakan luka baru yang biasanya segera mendapat penanganan dan dapat sembuh dengan baik bila tidak terjadi komplikasi, dan luka kronik, merupakan luka yang berlangsung lama dan mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan yang diakibatkan oleh faktor eksogen dan endogen.

Klasifikasi berdasarkan jenisnya luka dapat dibagi menjadi luka memar, luka abrasi atau lecet, luka sayat, luka robek atau laserasi, luka tusuk, luka tembak, luka avulsi, luka hancur dan luka gigitan (Maryunani 2015). Luka memar, adalah luka akibat benturan oleh suatu tekanan dan dikarakteristikan cedera pada jaringan lunak, perdarahan, dan bengkak. Luka abrasi atau lecet adalah luka permukaan (superfisial) dan dapat mengenai sebagian atau seluruh kulit, luka ini dapat mengakibatkan nyeri karena mengenai ujung saraf terbuka. Luka robek atau laserasi adalah luka karena benda tajam mengakibatkan kerusakan jaringan yang berat dan dapat menyebabkan perdarahan yang serius. Luka tusuk adalah luka oleh benda tajam dan runcing sehingga mengakibatkan luka dengan lebar lebih kecil dibandingkan kedalamannya. kondisi luka tusuk dapat meningkatkan resiko terhadap infeksi bakteri terutama bakteri anaerob. Luka tembak adalah luka yang menembus organ tubuh, biasanya pada bagian awal luka masuk memiliki

diameter yang kecil tetapi pada bagian ujung biasanya lukanya melebar. Luka gigit adalah luka yang terjadi akibat gigitan hewan dengan ciri-ciri luka kecil tetapi dalam. Luka avulsi adalah luka dengan ciri kulit dan jaringan bawah kulit terkelupas, tetapi sebagian masih ada hubungan dengan tubuh. Luka hancur adalah luka yang sulit digolongkan pada salah satu jenis luka, banyak jaringan yang hancur dan non vital. Pada kasus ini biasanya dilakukan tindakan amputasi. Luka insisi adalah luka akibat sayatan berbentuk garis dari instrumen medis yang tajam. Insisi merupakan awal dari proses pembedahan dalam dunia medis. Insisi dalam pembedahan selalu dilakukan atas dasar pemahaman *landmark* anatomi, sebab insisi yang tepat akan memberikan keuntungan lebih bagi pasien maupun operator dalam pembedahan.

Berdasarkan ada tidaknya hubungan dengan dunia luar, luka dibedakan menjadi dua yaitu luka tertutup, adalah luka yang ditandai dengan tidak adanya robekan pada kulit dan tidak melampaui tebal kulit, dan luka terbuka, adalah luka yang ditandai dengan adanya robekan pada kulit atau membran mukosa dan melampaui tebal kulit (Maryunani 2015).

Menurut Firdaus dkk (2020) berdasarkan tingkat kontaminasinya luka dapat diklasifikasikan menjadi: Luka bersih (*clean wound*), yaitu luka bedah tak terinfeksi, tidak terjadi proses peradangan (inflamasi). Luka bersih biasanya menghasilkan luka yang tertutup. Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1-5%, luka bersih terkontaminasi (*clean-contaminated wound*), merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau perkemihan dalam kondisi terkontrol, kontaminasi tidak selalu terjadi. Kemungkinan timbulnya infeksi luka 3-11%, Luka terkontaminasi

(*contaminated wounds*), termasuk jenis luka terbuka, segar, luka akibat kecelakaan dan operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik atau terkontaminasi dari saluran cerna, pada kategori ini termasuk insisi akut, inflamasi non-purulen. Kemungkinan infeksi luka 10-17%, luka kotor atau infeksi (*dirty wound*), merupakan jenis luka yang terjadi pada lingkungan yang sudah terkontaminasi oleh bakteri, termasuk juga luka akibat pelaksanaan operasi di tempat yang tidak steril, misalnya operasi darurat di lapangan. Kemungkinan terjadi infeksi lebih dari 27%.

### 2.1.3 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah proses dinamis yang meliputi unsur-unsur tubuh, pembuluh darah, fibroblas, dan sel epitel. Mulanya darah di dalam luka membeku, diikuti dengan respon peradangan yang membersihkan sel mati dan sel bakteri. Fibroblas dan pembuluh darah meluas pada fibrin di bekuan darah, kolagen ditimbun dan setelah beberapa waktu, kolagen memperoleh kekuatan dari ikatan dan remodeling pada arah stres utama. Epitelisasi terjadi sangat cepat, untuk melindungi luka dari kontaminasi luar (Firdaus dkk 2020). Umumnya penyembuhan luka merupakan serangkaian proses yaitu induksi respon peradangan akut oleh jejas, regenerasi sel parenkim, migrasi dan proliferasi dari parenkim maupun jaringan ikat, sintesis protein, dan remodelling parenkim, untuk mengembalikan fungsi jaringan yang terluka (Abbas, Aste & Kumar 2015).

Secara umum fase penyembuhan luka dibagi menjadi 3 fase yaitu:

- a. Fase Inflamasi

Fase inflamasi terbagi menjadi dua yaitu fase inflamasi awal atau fase homeostasis dan fase inflamasi akhir atau lag phase (Primadina, Basori & Pradana 2019).

#### 1) Fase Inflamasi Awal (Fase Haemostasis)

Saat terjadi perdarahan akibat luka reaksi tubuh adalah berusaha menghentikan perdarahan dengan mengaktifkan perdarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik mengarah ke agregasi platelet dan formasi *clot* vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi haemostasis (Primadina dkk 2019). Reaksi haemostasis akan terjadi karena darah yang keluar dari kulit yang terluka akan mengalami kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, hal ini akan memicu pengeluaran platelet atau dikenal juga dengan trombosit mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk masa (*clotting*). Masa ini akan mengisi cekungan luka membentuk matriks provisional sebagai *scaffold* untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi (Landén, Li, & Ståhle 2016).

Agregasi trombosit dapat menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah selama 5 sampai dengan 10 menit, akibatnya akan terjadi hipoksia, peningkatan glikolisis dan penurunan PH yang akan direspon dengan terjadinya vasodilatasi. Setelah vasodilatasi selanjutnya terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold*. Migrasi sel leukosit dan trombosit

dapat dipicu oleh *aktivasi associated kinase membrane* yang meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion  $\text{Ca}^{2+}$  dan mengaktivasi *kolagenase* dan *elastase* yang merangsang migrasi sel tersebut ke matriks provisional yang telah terbentuk. Sel trombosit yang sampai di matriks provisional mengalami degranulasi, mengeluarkan sitokin-sitokin dan mengaktifkan jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menstimulasi sel-sel netrofil bermigrasi ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi (Landén dkk 2016).

Sitokin yang disekresi sel trombosit berfungsi untuk mensekresi faktor-faktor inflamasi dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan yang potensial seperti *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF-  $\beta$ ), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Interleukin-1* (IL-1), *Insulin-like Growth Factor-1*(IGF-1), *Epidermal Growth Factor* (EGF), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Faktor pertumbuhan sangat dibutuhkan pada penyembuhan luka dan memicu penyembuhan sel, diferensiasi dan mengawali pemulihan jaringan yang rusak (Primadina dkk 2019).

## 2) Fase Inflamasi Akhir (*Lag Phase*)

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari kelima pasca trauma. Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Primadina dkk 2019). Setelah haemostasis tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan

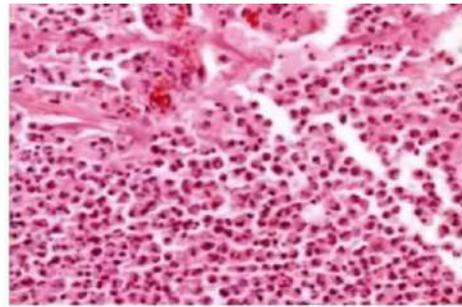
bakteri. Neutrofil merupakan pertanda dimulainya respon peradangan yang ditandai dengan *cardinal symptoms*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor, dan *functio laesa* (Landén dkk 2016).

Neutrofil, limfosit, dan makrofag merupakan sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsi utamanya adalah melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda-benda asing agen kemotaktik. Limfosit akan melepaskan bermacam-macam faktor untuk menarik sel yang akan memfagosit debris, bakteri, jaringan yang rusak, serta pelepasan sitokin yang akan memulai proliferasi jaringan (Landén dkk 2016).

Leukosit yang terdapat pada luka di dua hari pertama adalah neutrofil, sel ini membuang jaringan mati dan bakteri dengan fagositosis. Neutrofil mensekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan juga mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, neutrofil akan mati atau difagositosis oleh makrofag (Landén dkk 2016).

Pada luka hari ketiga monosit berdiferensiasi menjadi makrofag kemudian masuk ke dalam luka melalui mediasi *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1). Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati akan berubah menjadi *makrofag efferocytosis* (M2) yang mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13 (Landén dkk 2016). Makrofag mensekresi proteinase

untuk mendasari untuk mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan penting untuk membuang material asing, merangsang pergerakan sel, dan mengatur pergantian ECM. Makrofag M2 merupakan penghasil sitokin dan growth factor yang menstimulasi proliferasi fibroblas, produksi kolagen, pembentukan pembuluh darah baru, dan proses penyembuhan lainnya (Primadina dkk 2019).



Gambar 2. 1 Fase inflamasi tampak sel-sel radang berwarna ungu (Primadina dkk 2019)

#### b. Fase Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai dari hari ke-4 hingga ke-21 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang dominan oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblas dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler (Fatimatuzzahroh, Firani & Kristianto 2015). Tujuan fase proliferasi adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Secara mikroskopis proliferasi ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan *scaffold* adhesi, migrasi, pertumbuhan dan

diferensiasi sel (Primadina dkk 2019). Dalam fase proliferasi terdapat tiga proses utama yang terjadi, antara lain:

#### 1) Angiogenesis

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru yang terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi. Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena (Primadina dkk 2019). Pada proliferasi terjadi angiogenesis yang disebut juga sebagai neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru dan merupakan hal yang penting dalam langkah-langkah penyembuhan luka. selama angiogenesis sel endotel memproduksi dan mengeluarkan sitokin. Beberapa faktor pertumbuhan terlibat dalam angiogenesis antara lain *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), angiopoietin, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan TGF- $\beta$  (Fitrian, Bashori & Suidiana 2018).

Menurut Primadina dkk (2019) urutan peristiwa angiogenesis meliputi sebagai berikut:

- a. Terdapat degradasi lokal lamina basal pada kapiler yang telah ada.
- b. Migrasi sel-sel endotel ke tempat pertumbuhan baru.
- c. Proliferasi dan diferensiasi untuk membentuk kuncup kapiler.
- d. Penyusunan kembali sel-sel endotel untuk membentuk lumen.

- e. Anastomosis kuncup-kuncup yang berdekatan untuk membentuk jalinan pembuluh darah.
- f. Pengaliran darah melalui pembuluh darah baru.

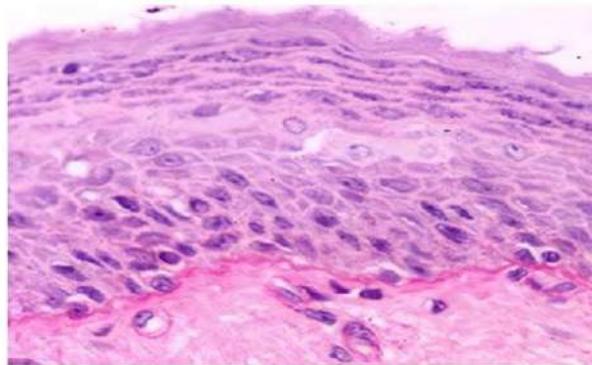
## 2). Fibroblas

Fibroblas memiliki peran yang sangat penting dalam fase proliferasi. Fibroblas memproduksi matriks ekstraseluler yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Makrofag memproduksi *growth factor* seperti PDGF, FGF, dan TGF- $\beta$  yang menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraseluler (Fitrian dkk 2018). Dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP-12), fibroblas mencerna matriks fibrin dan menggantikannya dengan *glycosaminoglycan* (GAG). Dengan berjalannya waktu, matriks ekstraseluler akan digantikan oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase maturasi (Primadina dkk 2019).

## 3). Re-epitelisasi

Re-epitelisasi adalah proses sel epitel untuk menutup luka, merupakan tahap yang penting dalam tahap penyembuhan luka. Re-epitelisasi berperan dalam mengembalikan integritas jaringan ketika terjadi luka pasca insisi. Secara simultan sel-sel basal pada epitelium bergerak dari daerah tepi luka menuju daerah luka dan menutupi daerah luka. Pada tepi luka lapisan *single layer* sel keratinosit akan

berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Ketika bermigrasi keratinosit akan menjadi pipih dan panjang serta membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Keratinosit pipih dan panjang akan berikatan dengan kolagen tipe 1 dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Keratinosit mengeluarkan kolagenase yang akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel ini akan bermigrasi di atas matriks provisional menuju ke tengah luka. apabila sel-sel epitel telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (Utami 2019).



Gambar 2. 2 Fase proliferasi jaringan granulasi mengisi kavitas luka dan dan keratinosit bermigrasi untuk menutup luka (Primadina dkk 2019).

### c. Fase Pematangan (*Remodeling*)

Fase pematangan berlangsung mulai pada hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun tergantung dari ukuran luka dan metode penutupan luka yang dipakai. Fase pematangan bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integrasi struktural jaringan baru pengganti luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut (Primadina dkk 2019). Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen. Kontraksi luka terjadi

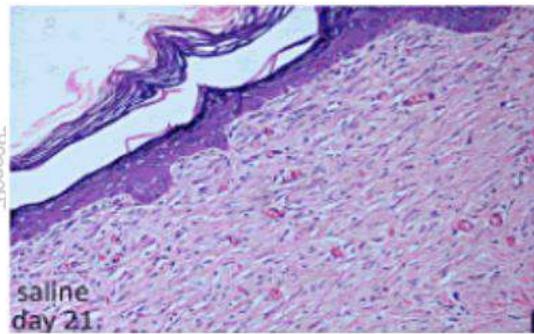
akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- $\beta$  menjadi *myofibroblast*, yakni fibroblas yang mengandung komponen mikofilamen aktin intraseluler. *Myofibroblast* akan mengekspresikan  $\alpha$ -SMA ( *$\alpha$ -Smooth Muscle Action*) yang akan membuat luka berkontraksi dan matriks intraseluler akan mengalami maturasi. Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap, sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya (Dewi, 2019).

Terdapat tiga prasyarat kondisi lokal agar proses penyembuhan luka dapat berlangsung dengan normal yaitu (Primadina dkk 2019) :

- 1) Semua jaringan di area luka dan sekitarnya harus vital.
- 2) tidak terdapat benda asing.
- 3) Tidak disertai kontaminasi ekksesif atau infeksi.

Saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan, maka mulailah fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka. Selama proses maturasi, kolagen tipe III yang banyak berperan saat fase proliferasi akan menurun kadarnya secara bertahap, digantikan dengan kolagen tipe I yang lebih kuat. Serabut-serabut kolagen ini akan disusun, dirangkai, dan dirapikan sepanjang garis luka (Primadina dkk 2019).

Fase *remodelling* adalah fase terakhir dalam penyembuhan luka dan merupakan fase terlama dari proses penyembuhan. Pada umumnya *tensile strength* pada kulit dan *fascia* tidak akan pernah mencapai 100% namun hanya sekitar 80% dari normal dari kekuatan serat kolagen normal sebelum terjadinya luka. Kekuatan akhir yang dicapai tergantung pada lokasi terjadinya luka dan durasi lama perbaikan jaringan yang terjadi (Kumar, Abbas & Aster 2018).



Gambar 2. 3 Fase maturasi yang terjadi mulai hari ke-21 sampai sekitar 1 tahun (Primadina dkk 2019)

#### 2.1.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Menurut Wintoko & Yadika (2020) proses penyembuhan luka dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yang dapat menghambat ataupun mempercepat proses penyembuhan luka. Luka yang dihasilkan dari pembedahan dapat dipengaruhi oleh faktor terkait pembedahan dan pasiennya sendiri. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah:

##### a. Sirkulasi darah dan oksigenasi

Suplai darah yang adekuat perlu bagi setiap aspek penyembuhan. Suplai darah dapat terbatas karena kerusakan pada pembuluh darah jantung atau paru. Hipoksia mengganggu aliran oksigen dan nutrisi pada luka, serta aktivitas dari sel pertumbuhan tubuh. Netrofil memerlukan oksigen untuk menghasilkan oksigen peroksida untuk

membunuh bakteri patogen. Fibroblas dan proses fagositosis terbentuk lambat apabila suplai oksigen tidak mencukupi pada daerah luka. Salah satunya aspek yang dapat meningkatkan penyembuhan luka pada keadaan hipoksia adalah angiogenesis.

b. Konsumsi rokok dan alkohol

Merokok dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka dengan mekanisme yang berbeda. Nikotin diserap dan melepaskan catecholamin yang dapat menyebabkan konstriksi pembuluh darah perifer. CO pada rokok dapat berefek pada penurunan konsentrasi oksigen pada darah. Hal ini dapat menyebabkan penurunan perfusi jaringan. Sel leukosit pada perokok memiliki kekuatan yang lebih rendah dalam membunuh bakteri sehingga terjadi peningkatan pada resiko terjadinya infeksi. Alkohol juga meningkatkan resiko terjadinya infeksi pasca operasi, perdarahan, dan eksudasi. Dampak spesifik pada penyembuhan luka belum diketahui, namun konsumsi alkohol dapat menurunkan protein. Perubahan dapat terjadi setelah menghentikan konsumsi terhadap alkohol.

c. Infeksi

Infeksi adalah komplikasi yang paling sering ditemui dalam proses penyembuhan luka. Infeksi terjadi akibat kontaminasi bakteri pada daerah luka yang terjadi pada tiga sampai empat jam setelah terjadinya luka. Pada periode ini terjadi fase inflamasi yang bertujuan untuk mengeliminasi bakteri pada daerah luka. Jika bakteri tidak dihilangkan pada periode ini, maka akan berefek pada penghambatan penyembuhan

luka. Toksin, enzim, dan hasil metabolisme bakteri akan meningkatkan sintesis enzim kolagenase yang dapat melisiskan kolagen. Bakteri dapat menurunkan jumlah oksigen pada daerah luka sehingga mengganggu proses penyembuhan luka.

d. Benda asing

Adanya benda asing pada daerah luka dapat menghambat penyembuhan luka. Benda asing dapat menjadi media dalam pertumbuhan bakteri dan sebagai agen penyebab infeksi pada daerah luka. Pada luka traumatik, benda asing dapat dihilangkan sehingga dapat mempercepat penyembuhan dan menurunkan resiko terjadinya infeksi. Benda asing sangat jarang ditemukan pada luka pembedahan, benda asing yang paling sering ditemukan adalah benang penjahitan dan material biologis seperti hematoma.

e. Penjahitan

Penjahitan yang ideal adalah penjahitan yang bebas dari infeksi dan tidak iritasi terhadap jaringan. Tujuan dari penjahitan adalah untuk mengontrol perdarahan, mengaitkan sisi luka, dan mengontrol penyebab infeksi. Penjahitan pada luka pembedahan atau luka traumatik bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan luka.

f. Umur

Pasien usia lanjut mengalami penurunan respon inflamatori yang memperlambat proses penyembuhan, disebabkan karena proses degenerasi tidak adekuat dan menurunnya kekebalan. Usia lanjut juga

menyebabkan penurunan sirkulasi migrasi sel leukosit pada sisa luka dan fagositosis terlambat (Munthe, Saragih & Sucahyo 2022).

### 2.1.5 Fibroblas

#### a. Definisi Fibroblas

Fibroblas adalah sel tetap pada jaringan ikat, relatif stabil, memiliki waktu hidup yang panjang dan merupakan sel jaringan ikat yang paling banyak. Fibroblas memiliki sifat serbaguna, yaitu selain fungsi utama untuk membentuk komponen matriks ekstraseluler jaringan ikat (kolagen, elastin, dan *oxytalin*) juga berfungsi untuk memproduksi substansi dasar, bisa berproliferasi dengan cepat, serta memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel jenis lainnya sesuai kebutuhan. Fibroblas adalah sel yang aktif berproliferasi pada keadaan normal yaitu pada proses remodeling atau dalam proses perbaikan dan penyembuhan jaringan yang rusak, sedangkan pada saat fibroblas relatif inaktif, biasanya disebut fibrosit (Dewi 2018)

Fibroblas menghasilkan komponen ekstrasel, namun ketika sel ini tidak aktif dalam menghasilkan serat, disebut fibrosit. Sel fibroblas paling banyak ditemui pada jaringan ikat dan akan berproliferasi serta lebih aktif mensintesis komponen matriks sebagai respon terhadap adanya cedera (Sumbayak 2019). Fibroblas mempunyai dua tahap aktivitas yaitu aktif dan tenang. Sel-sel dengan aktivitas sintesis yang tinggi secara morfologi berbeda dari fibroblas tenang yang tersebar dalam matriks yang telah disintesis sel-sel tersebut. Fibroblas pada saat aktif menghasilkan substansi internal, sel ini memiliki juluran sitoplasma lebar atau tampak berbentuk

kumbaran. Sitoplasma yang banyak bersifat basofil dan anak intinya sangat jelas, yang menandakan adanya sintesis protein secara aktif (Sumbayak 2015)

Fibroblas merupakan sel induk yang berperan membentuk dan meletakkan serat-serat dalam matriks, terutama serat kolagen. Sel ini mensekresikan molekul tropokolagen kecil yang bergabung dalam substansi dasar membentuk serat kolagen. Kolagen akan memberikan kekuatan dan integritas pada semua luka yang menyembuh dengan baik (Sumbayak 2019)

#### b. Struktur Fibroblas

Fibroblas merupakan sel besar, gepeng, bercabang-cabang, dan jika dilihat dari samping terlihat berbentuk gelendong atau fusiform. Cabang-cabangnya berbentuk langsing. Pada jaringan ikat yang direntangkan inti fibroblas tampak pucat, jika dilihat dari sajian irisan maka fibroblas akan terlihat mengkerut dan terpulas gelap dengan pewarnaan basa. Dalam sediaan histologi fibroblas kebanyakan memiliki batas sel yang tidak jelas dan ciri inti merupakan pedoman untuk mengenalinya. Inti fibroblas berbentuk lonjong atau memanjang dan diliputi membran inti halus dengan satu atau dua anak inti jelas, dan sedikit granula kromatin halus (Sumbayak 2019). Dalam beberapa situasi fibroblas ditemukan dalam bentuk stelata gepeng dengan beberapa cabang langsing. Inti panjangnya terlihat jelas, namun garis bentuk selnya mungkin sukar dilihat pada sediaan histologis karena bila relatif tidak aktif, sitoplasmanya eosinofilik seperti serat kolagen (Fitrian dkk 2018).

### c. Peran Fibroblas pada Penyembuhan Luka

Fibroblas memiliki peran yang sangat besar pada proses penyembuhan luka karena bertanggung jawab pada persiapan untuk menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Pada keadaan normal, aktivitas pembelahan fibroblas sangat jarang terlihat namun ketika terjadi perlukaan sel, ini akan terlihat lebih aktif dalam memproduksi matriks ekstraseluler (Sumbayak 2019). Proliferasi fibroblas dalam proses penyembuhan luka secara alami distimulasi oleh *interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *fibroblast growth factor* (FGF). Migrasi fibroblas pada area perlukaan distimulasi oleh *transforming growth factor* (TGF), yaitu faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh jaringan granulasi yang terbentuk selama proses inflamasi. Proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh peranan migrasi dan proliferasi fibroblas pada area perlukaan (Yusuf 2014)

Proses penyembuhan luka merupakan suatu tahapan yang kompleks. Proses ini terdiri dari beberapa fase yaitu, fase hemostasis dan inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi. Pada fase proliferasi, fibroblas memegang peranan yang penting. Fibroblas berasal dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi. Fibroblas akan menghasilkan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. Fibroblas juga akan membentuk jaringan ikat yang baru dan memberikan kekuatan serta integritas pada semua luka sehingga menghasilkan proses penyembuhan yang baik. Meningkatnya jumlah sel fibroblas akan meningkatkan jumlah

serat kolagen yang akan mempercepat proses penyembuhan luka (Sumbayak 2019).

Fibroblas berperan dalam proses penyembuhan luka pada tahap proliferasi dan terbagi atas beberapa rangkaian yaitu:

1. Epitelisasi

Beberapa menit setelah terjadinya luka terjadi perubahan-perubahan morfologi pada keratinosit pada tepi luka. Pada kulit yang luka, epidermis akan menebal, dan sel-sel basal marginal melebar dan bermigrasi memenuhi defek pada luka. Satu kali sel bermigrasi, sel tersebut tidak akan terbelah hingga kontinuitas epidermis diperbaiki. Sel-sel basal yang telah diperbaiki pada area dekat potongan luka terus membelah, dan sel-sel yang dihasilkan merata dan bermigrasi ke seluruh matriks luka.

2. Fibroplasia

Fibroplasia adalah suatu proses proliferasi fibroblas, migrasi fibrinogen ke daerah luka, dan produksi dari kolagen baru dan matriks protein lainnya, yang terlibat dalam pembentukan jaringan granulasi. Hasil proses penyembuhan luka yang dapat terlihat adalah pembentukan jaringan parut. Morfologi jaringan parut terbentuk akibat kurangnya susunan jaringan dibandingkan susunan jaringan normal di sekitarnya. Deposisi kolagen yang tak teratur memainkan peranan menonjol pada pembentukan jaringan parut. Serat-serat kolagen baru disekresi oleh fibroblas yang mulai dihasilkan pada hari ke-3 setelah terjadinya luka. Saat matriks kolagenosa terbentuk, serabut padat

kolagen akan mengisi area luka. Ketika proses penyembuhan luka sudah menunjukkan kemajuan maka fibroblas yang berproliferasi dan pembuluh darah baru akan berkurang, namun secara progresif fibroblas akan lebih mengambil fenotipe sintesis sehingga terjadi peningkatan deposisi ekstraseluler matriks. Secara khusus sintesis kolagen sangat penting untuk pengembangan kekuatan pada tempat penyembuhan luka. Sintesis kolagen oleh fibroblas dimulai sejak awal proses penyembuhan luka (hari ke-3 sampai hari ke-5) dan berlanjut selama beberapa minggu, bergantung pada ukuran lukanya.

### 3. Kontraksi

Sel yang bertanggung jawab pada kontraksi luka adalah miofibroblas. Miofibroblas merupakan sel mesenkim dengan fungsi dan karakteristik struktur seperti fibroblas dan sel otot polos. Miofibroblas berasal dari fibroblas luka. Mikrofilamen aktin tersusun sepanjang aksis panjang fibroblas dan berhubungan dengan *dense bodies* untuk tambahan pada sekeliling matriks seluler. Miofibroblas juga memiliki tambahan fungsi yang unik untuk menghubungkan sitoskeleton ke matriks ekstraseluler yang disebut fibroneksus. Fibroneksus dibutuhkan untuk koneksi yang menjembatani membran sel antara mikrofilamen interseluler dan fibronektin ekstraseluler.

## 2.2 Ekstrak

### 2.2.1 Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah senyawa kering, kental, dan cair yang didapatkan dari hasil pemisahan bahan kimia, bahan nabati, atau bahan hewani diperoleh

dengan cara mengekstraksi zat aktif dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua pelarut atau hampir semua pelarut diuapkan. Massa serbuk yang tersisa diperlukan sedemikian, sehingga memenuhi standar yang telah ditetapkan (Putri 2022).

### 2.2.2 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Ada beberapa metode ekstraksi yang dapat dilakukan adalah sebagai berikut (Putri 2022).

#### a. Maserasi

Maserasi adalah proses pengestrakan bahan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan dan pengadukan pada suhu ruangan. Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya.

#### b. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Prosesnya terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara tahap perkolasi sebenarnya, dilakukan secara terus menerus hingga diperoleh ekstrak yang jumlahnya 1-5 kali bahan.

#### c. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 2-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna.

d. Soxhlet

Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi berlanjut dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

e. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan berlanjut) pada suhu yang lebih tinggi dari suhu ruangan, yaitu pada suhu 40-50 derajat *celcius*.

## 2.3 Salep

### 2.3.1 Definisi salep

Salep merupakan sediaan setengah padat ditunjukkan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir. Bahan obat harus larut atau terdispersi secara homogen dalam basis salep yang cocok. Fungsi salep ialah sebagai bahan pembawa obat dalam pengobatan kulit, pelumas kulit, dan pelindung kulit. Salep harus memenuhi kualitas dasar yaitu stabil, lunak, mudah dipakai, basis salep yang cocok, dan terdistribusi merata. Stabil artinya salep harus stabil selama pengobatan berlangsung. Maka harus terbebas dari inkompatibilitas, stabil dalam suhu kamar, dan kelembaban kamar. Harus dalam keadaan lunak dan homogen karena salep banyak digunakan untuk

kulit yang mengalami iritasi dan inflamasi. Dasar salep harus cocok artinya salep harus dapat bercampur secara fisika dan kimia dengan bahan obat. Dasar salep tidak boleh merusak atau menghambat aksi terapi dari obat dan dipilih sedemikian rupa sehingga mampu melepaskan obat pada area kulit yang diobati. Terdistribusi merata artinya bahan obat harus terdistribusi secara merata dalam basis salep yang cocok (Rositha & Ismawati 2014).

### 2.3.2 Formulasi basis salep

#### a. Basis salep hidrokarbon

Basis salep hidrokarbon atau basis berlemak merupakan basis bebas air. sediaan larut air dan mengandung air dapat ditambahkan dalam jumlah kecil dengan beberapa kesulitan. Basis ini memberi efek melembutkan, efektif sebagai penutup yang oklusif, mencegah hilangnya kelembaban bertahan dalam waktu yang lama pada kulit, dan sulit dicuci dengan air karena ketidak larutannya dalam air (Zulfa dkk 2015)

#### b. Basis salep absorpsi

Dalam salep absorpsi ini dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama terdiri atas basis salep yang dapat bercampur dengan air membentuk emulsi air dalam minyak (parafin hidrofilik dan lanolin anhidrat), dan kelompok kedua terdiri dari emulsi minyak dalam air yang dapat bercampur dengan sejumlah air tambahan (lanolin). Basis salep ini juga berfungsi sebagai emolien walaupun tidak menyediakan derajat penutupan seperti yang dihasilkan dasar salep berlemak (Gunawan & Rizki 2014).

#### c. Basis salep yang dapat dicuci dengan air

Basis salep ini adalah emulsi minyak dalam air, antara lain salep hidrofilik (krim). Basis salep ini dinyatakan juga sebagai salep yang dapat dicuci dengan air, karena mudah dicuci kulit atau dilap basah sehingga lebih dapat diterima untuk dasar kosmetik. Beberapa bahan obat dapat menjadi lebih efektif menggunakan basis salep ini daripada basis salep hidrokarbon. Dari sudut pandang terapi mempunyai kemampuan untuk mengabsorpsi cairan serosal yang keluar dalam kondisi dermatologi (Wijayanti dkk 2014).

d. Basis salep larut dalam air

Kelompok ini disebut juga basis salep tak berlemak dan terdiri dari konstituen larut air. Basis salep ini lebih sering disebut gel (Wijayanti dkk 2014).

## 2.4 Rimpang Bangle

### 2.4.1 Definisi rimpang bangle

Bangle yang memiliki nama latin *Zingiber purpureum Roxb.* merupakan salah satu tanaman berakar rimpang yang dapat digunakan dalam pengobatan tradisional. Bangle memiliki rasa yang agak pahit, agak pedas, dan ciri yang sangat khas dari tanaman obat ini adalah bau atau aromanya yang cukup menyengat (Noviyanto, Hodijah & Yusransyah 2020).

Bangle memiliki khasiat sebagai obat tradisional, tanaman bangle juga dapat digunakan sebagai aroma-terapi, bumbu dapur, insektisida alami dan juga bahan campuran untuk parfum mawar. Teknologi-teknologi tersebut telah banyak di kembangkan di negara-negara yang teknologi pertaniannya sudah maju seperti Bangladesh, India, dan Thailand. Aroma yang khas dari tanaman

bangle berasal dari minyak atsiri yang terkandung di dalamnya. Kandungan minyak atsiri pada bangle dalam kondisi bobot kering adalah 1.12 – 3.35%. Untuk itu perlu dilakukan sosialisasi khasiat bangle kepada masyarakat khususnya masyarakat suku jawa yang menetap di Sumatera Utara. Selain itu, perlu ditingkatkan produktivitas bangle dan pengenalan bangle pada remaja agar mereka lebih mengenal obat tradisional serta khasiatnya (Dewi & Setiawan 2022)



Gambar 2. 4 Tanaman Rimpang Bangle (Pratiwi 2017)



Gambar 2. 5 *Zingiber purpureum* Roxb (Pratiwi 2017)

#### 2.4.2 Manfaat bangle

Masyarakat Indonesia biasanya menggunakan tumbuhan Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb) sebagai penurun panas (antipiretik), peluruh kentut (karminatif), peluruh dahak (ekspektoran), pembersih darah, pencahar

(laksatif), antioksidan, dan obat cacing (vermifuge). Selain itu tanaman rimpang bangle juga mengandung minyak atsiri yang memiliki komponen zerumbon yang merupakan salah satu senyawa seskuiterpen. Senyawa ini dapat digunakan sebagai agen antimikroba yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan mikroba. Salah satu komponen utama yang terkandung dalam minyak atsiri yaitu 4-terpineol yang diduga merupakan senyawa aktif antibakteri (Wahyuni dkk 2020). Selain itu dalam minyak atsiri juga terdapat kandungan terpenoid yang diketahui mempunyai aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Kandungan senyawa fenilbutanoid, dimetoksifenil butadiena, dan cassumunaquinon dalam rimpang bangle juga dilaporkan mempunyai aktivitas sebagai agen antiinflamasi (Sari 2016).

Zat lain yang terkandung dalam rimpang bangle seperti amilum, resin, dan tanin yang berfungsi mengikat dan mengendapkan protein yang berperan dalam menghentikan peradangan. Rimpang bangle digunakan sebagai salah satu obat tradisional karena memiliki manfaat yang sangat luas antara lain sebagai obat pada luka yang lama sembuh, obat kejang pada anak-anak, luka memar atau sakit akibat benturan, sebagai perawatan wanita yang baru melahirkan (perawatan kulit perut dan pembersih darah), menurunkan berat badan, meningkatkan penglihatan yang kurang, dan obat hepatitis. Manfaat lain dari rimpang bangle antara lain digunakan sebagai antidotum (Sari 2016).

#### **2.4.3 Tikus Wistar**

Tikus putih memiliki nama ilmiah *Rattus norvegicus* adalah hewan percobaan yang dipelihara atau ditanakkan yang dipakai untuk penelitian atau pengamatan secara laboratorik. Percobaan yang sering dimanfaatkan

tikus putih sebagai hewan coba yakni penelitian yang mempelajari pengaruh obat-obatan, metabolisme, embriologi, toksisitas dan mempelajari tingkah laku. Tikus putih berasal dari Asia Tengah, dan telah menyebar luas di seluruh dunia (Kurniawan 2019).

Para ilmuwan memunculkan banyak strain atau galur tikus khusus untuk eksperimen, salah satunya tikus wistar albino, yang pada saat ini menjadi salah satu strain tikus paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium. Tikus wistar ditandai oleh kepala lebar, panjang telinga, dan memiliki ekor panjang yang selalu kurang dari panjang tubuhnya (Silalahi 2014).

Tikus wistar dalam sistematika hewan percobaan diklasifikasikan sebagai berikut :

Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Classis	: Mammalia
Subclassis	: Placenta
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: Rattus norvegicus (Silalahi 2014).



Gambar 2. 6 Tikus Wistar (Kurniawan 2019).