

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ tubuh yang menjangkau seluruh bagian tubuh dan berfungsi sebagai pelindung terhadap lingkungan luar, sehingga tidak menutup kemungkinan terjadinya luka (Kalva dkk. 2021). Berdasarkan mekanismenya, salah satu luka adalah luka insisi. Luka insisi terjadi akibat kecelakaan (luka eksidental), atau disebabkan oleh tujuan tertentu secara sengaja, seperti luka sayatan (luka operasi) yang mengganggu aktivitas sehari-hari sehingga sangat dibutuhkan perawatan luka yang efektif. Luka insisi ini termasuk dalam luka bersih atau aseptik yang biasanya tertutup oleh sutura atau jahitan setelah seluruh pembuluh darah yang luka terikat (Mukti dkk. 2021). Oleh karena itu, sangat penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka.

Penyembuhan luka merupakan proses kompleks penggantian struktur seluler dan lapisan jaringan yang rusak dan tidak berfungsi. Luka akut mengalami tahap-tahap penyembuhan yang terlihat jelas dalam waktu 21 sampai 28 hari. Luka kronis tidak memiliki perkembangan normal melalui fase-fase penyembuhan, sehingga penyembuhan tidak tampak dalam waktu 28 hari. Proses penyembuhan luka meliputi fase inflamasi sebagai bentuk reaksi terhadap luka dan melibatkan banyak mediator, salah satunya, interleukin-1Beta (IL-1 β). Ekspresi IL-1 β merupakan salah satu polipeptida sitokin yang diproduksi dalam proses inflamasi, dan berperan penting dalam respon imun, yaitu sebagai mediator inflamasi. Sebagai sitokin pro inflamasi, ekspresi IL-1 β

akan meningkat ketika jaringan kulit mengalami kerusakan yang disebabkan oleh luka dan IL-1 β akan meningkatkan ekspresi faktor adhesi pada sel endotel yang akan mengaktifkan diapedesis sel radang ke lokasi luka untuk melawan agen infeksi. Respon inflamasi akut terjadi ketika sel-sel yang merespon lingkungan inflamasi tidak mampu menghilangkan patogen sehingga menyebabkan fase inflamasi yang berkepanjangan dan mengganggu proses penyembuhan luka (Rosyidah dkk. 2022). Proses penyembuhan luka yang berkepanjangan dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti lokasi luka, mediator sistemik, jenis cedera, atau penyakit yang mendasarinya. Salah satu mediator sistemik yang berperan dalam penyembuhan luka ialah neutrofil dimana neutrofil melepaskan mediator (TNF- α , IL-1 dan IL-6) untuk memperkuat respon inflamasi, menstimulasi VEGF dan IL-8 untuk merespon perbaikan selama penyembuhan luka (Trinh dkk. 2022).

Penyembuhan luka terkait proses inflamasi tersebut dilakukan secara terapeutik dengan obat antiinflamasi. Namun, beberapa toksisitas yang terkait dengan obat-obatan ini, obat-obatan herbal mungkin menjadi alternatif yang lebih baik dalam mengobati inflamasi. Saat ini, tanaman herbal digunakan secara tradisional untuk mengobati luka. Metabolit tanaman memiliki sifat regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. Tanaman mengandung konsentrasi tinggi polifenol, yang telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang luar biasa, dan fitokimia, yang dapat digunakan untuk mengobati berbagai kerusakan kulit (Paswan dkk. 2023).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman obat yang memiliki efek antiinflamasi, antibakteri, antioksidan, analgesik dapat memberikan

pengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka insisi. Penelitian yang dilakukan oleh Marlinawati dkk. (2023) menunjukkan penggunaan gel ekstrak daun pepaya (*Carica Papaya*) mengandung papain, alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, polifenol, dan zat gizi mikro seperti vitamin A, C, dan E3, 4 meningkatkan jumlah makrofag dalam penyembuhan luka. Selain itu, penambahan konsentrasi gel ekstrak daun pepaya dapat menurunkan ekspresi IL-1 β dan meningkatkan ekspresi Col1A1 (Marlinawati dkk. 2023). Penelitian lain yang dilakukan oleh Sayed dkk. (2022) menunjukkan bahwa jus buah delima mampu menghambat ekspresi IL-1 β yang diinduksi oleh mitogen activated protein (MAP) dimana jus buah delima dapat mencegah respon inflamasi yang menyebabkan kerusakan oksidatif. Selain itu, sifat antioksidan dari jus buah delima diketahui berperan penting dalam memodulasi sinyal sel inflamasi pada sel kanker yang disebabkan oleh fitokimia polifenolnya (Sayed dkk. 2022).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Arribas-López dkk. (2022) menjelaskan bahwa daun pegagan (*Centella Asiatica*) yang mengandung flavonoid, asam caffeoylquinic, dan triterpenoid ursane yang bersifat terapeutik mampu meningkatkan proses penyembuhan luka. Efek antiinflamasi yang disebabkan oleh daun pegagan mampu menurunkan ekspresi IL-1 β , IL-6 dan TNF- β . Selain itu, daun pegagan terbukti mengurangi peradangan dengan menghambat aktivitas lipoksigenase (LOX) (Arribas-López dkk. 2022).

Uraian hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa tanaman herbal mampu menjadi alternatif dalam proses penyembuhan luka. Dalam penelitian ini, peneliti tertarik menggunakan potensi daun sawo manila (*Manilkara zapota L.*)

yang memiliki kandungan antioksidan dan antiinflamasi tergolong tinggi. Berdasarkan uji fitokimia, bahwa sawo manila memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin yang penting dalam proses penyembuhan luka, yang di jelaskan dari beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

Hasil penelitian oleh Alsareii dkk. (2023) menjelaskan bahwa pemberian ekstrak gel sawo manila terhadap pemulihan penyembuhan luka baik in-vitro maupun in-vivo. Pada penyembuhan luka in vivo, kontraksi luka secara signifikan terlihat pada hewan yang diobati dengan 5%,10% ekstrak sawo manila dan Povidone-Iodine pada hari ke-4 dibandingkan dengan hewan yang tidak diobati, dinyatakan pada hari kedelapan, 10% ekstrak sawo manila dan Povidone-Iodine telah menunjukkan pemulihan luka yang signifikan ($p < 0,001$). Sedangkan pada penyembuhan luka in vitro, hasil studi migrasi sel sawo manila dan asam askorbat telah menunjukkan jarak migrasi sel tertinggi masing-masing sebesar 15,74 dan 22,69 μm (Alsareii dkk. 2023).

Hasil penelitian (Rivas-Gastelum dkk. 2023) menjelaskan bahwa ekstrak sawo manila dapat menjadi alternatif aktivitas antiinflamasi. Setelah mencapai puncaknya pada enam jam, kinerjanya lebih baik daripada obat standar, natrium diklofenak 100 mg/kg, dengan penghambatan 92,75%. Efek ekstrak lebih signifikan pada fase kedua, mengonfirmasi mekanisme aksinya sebagai agen reduktif prostaglandin (PG), enzim penghambat sintesis jalur siklooksigenase, yang diproduksi selama respon peradangan (Rivas-Gastelum dkk. 2023).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Gam dkk. (2024) menunjukkan bahwa ekstrak sawo manila tidak memiliki efek sitotoksik dan efektif terhadap bakteri dan jamur. Dalam penelitian ini, keamanan ekstrak etanol sawo manila ditentukan dengan menggunakan uji toksisitas dermal akut. Ekstrak tersebut ditemukan aman pada dosis 2000 mg/kg; setelah 14 hari pengamatan, hewan tidak menunjukkan tanda-tanda reaksi kulit, peradangan, eritema, iritasi, atau kemerahan. Selain itu, penelitian sebelumnya mengevaluasi ekstrak kulit sawo manila untuk sitotoksitas terhadap sel normal (Gam dkk. 2024).

Sebagaimana telah diuraikan dalam hasil penelitian sebelumnya, penggunaan ekstrak dari tanaman herbal masih menghadapi sejumlah hambatan, khususnya terkait kestabilan formulasi dan efisiensi penetrasi senyawa metabolit ke dalam jaringan. Salah satu cara yang dinilai efektif menurut Christian dkk. (2022) untuk mengatasi hambatan tersebut adalah melalui pengembangan formulasi nanoemulgel. Dalam penelitiannya, ditemukan bahwa sediaan nanoemulgel yang diformulasikan dengan ekstrak daun cantigi (*Vaccinium varingiaefolium miq.*) memiliki sifat antioksidan yang tinggi serta kestabilan fisikokimia yang baik. Sediaan ini berpotensi besar untuk digunakan dalam produk kosmetik karena viskositasnya yang rendah, yang berkontribusi pada peningkatan daya sebar dan kemampuan penetrasi ke dalam kulit. Selain itu, formulasi ini dinyatakan aman serta tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Christian dkk. 2022).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Saryanti dkk. (2022) menunjukkan CMC-Na sebagai agen pembentuk gel dalam nanoemulsi ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) dengan konsentrasi 5% memberikan pengaruh

terhadap karakteristik fisik sediaan, khususnya pada kekuatan adhesi, kemampuan sebar, serta tingkat viskositasnya, dibandingkan nanoemulsi ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) dengan konsentrasi 3% dan 4% (Saryanti dkk. 2022).

Penelitian lain oleh Sari dkk. (2025) juga mengungkapkan formulasi sediaan nanoemulgel dari ekstrak resin jernang (*daemonorops draco (wild.)*) konsentrasi 5% efektif untuk penyembuhan luka bakar pada tikus putih jantan (*rattus norvegicus*), dibandingkan formulasi sediaan nanoemulgel dari ekstrak resin jernang (*daemonorops draco (wild.)*) konsentrasi 1% dan 3%. Pada penelitiannya juga dijelaskan nanoemulgel dengan konsentrasi yang berbeda tidak mempengaruhi sifat fisik nanoemulgel tetapi memiliki efek penyembuhan luka bakar yang berbeda, dengan konsentrasi terbaik yaitu ekstrak resin jernang 5% (Sari dkk. 2025).

Berdasarkan hasil-hasil penelitian di atas, dapat diketahui bahwa sediaan nanoemulgel memiliki kemampuan untuk meningkatkan penyerapan dan efektivitas senyawa metabolit, karena sifatnya yang dapat memperluas daya sebar dan memaksimalkan penetrasi ke dalam jaringan. Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa penggunaan nanoemulgel dengan ekstrak tanaman herbal pada rentang konsentrasi 1% hingga 5% menunjukkan hasil paling efektif pada konsentrasi 5%. Merujuk pada penelitian tersebut, peneliti tertarik untuk mengembangkan formulasi nanoemulgel pada konsentrasi yang lebih tinggi, yakni 5%, 6%, dan 7% dengan mengkombinasikan senyawa metabolit dari kandungan ekstrak daun sawo manila (*Manilkara zapota L.*), yang diketahui mengandung berbagai metabolit aktif dengan aktivitas antioksidan

dan antiinflamasi, yang berperan dalam mempercepat regenerasi jaringan dan mendukung proses penyembuhan luka, termasuk luka insisi.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik dan memutuskan untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak nanoemulgel daun sawo manila (*Manilkara zapota L.*) terhadap panjang luka dan ekspresi IL-1 β pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh konsentrasi pemberian ekstrak nanoemulgel daun sawo manila (*Manilkara zapota L.*) terhadap panjang luka dan ekspresi IL-1 β pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah tersebut, maka yang menjadi tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis dan menguji hal-hal berikut.

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak nanoemulgel daun sawo manila (*Manilkara zapota L.*) terhadap panjang luka dan ekspresi IL-1 β pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3.1 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh ekstrak nanoemulgel sawo manila (*Manilkara zapota L.*) dengan konsentrasi 5%, 6%, dan 7% terhadap panjang luka dan ekspresi IL-1 β pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang ingin dicapai dalam penelitian ini, diharapkan dapat memberi kegunaan sebagai berikut.

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas pemahaman tentang pemberian ekstrak nanoemulgel sawo manila (*Manilkara zapota L.*) memengaruhi panjang luka dan penurunan ekspresi IL-1 β pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Dengan adanya penelitian ini akan memberikan respon positif terhadap penggunaan sawo manila sebagai pengobatan alternatif luka insisi.

1.4.1 Manfaat Praktis

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi terkait pengaruh ekstrak nanoemulgel sawo manila (*Manilkara zapota L.*) memengaruhi panjang luka dan penurunan ekspresi IL-1 β pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) ke masyarakat sebagai obat alternatif penyembuhan luka.

BAB II

PENDAHULUAN

2.1 Luka

2.1.1 Definisi Luka

Luka didefinisikan sebagai suatu kondisi patologis yang ditandai dengan rusaknya atau hilangnya jaringan tubuh, khususnya pada lapisan epitel maupun mukosa, yang terjadi akibat terganggunya sistem proteksi fisiologis atau homeostasis tubuh. Etiologi dari kondisi luka dapat dikategorikan menjadi dua jenis, yaitu luka yang terjadi secara terencana dan yang terjadi tanpa disengaja. Luka yang direncanakan biasanya dibuat untuk tujuan pengobatan, sedangkan luka yang tidak direncanakan muncul akibat kejadian tak terduga atau kecelakaan (Fiandri. 2020). Kerusakan jaringan tersebut tidak hanya mengganggu kontinuitas struktur anatomi, tetapi juga berdampak pada terganggunya fungsi fisiologis di area yang terdampak. Akibatnya, area luka menjadi lebih rentan terhadap infeksi karena kehilangan fungsi protektif kulit dan jaringan dermal, yang pada akhirnya memfasilitasi kolonisasi mikroorganisme patogen (Liu dkk. 2022).

2.1.2 Klasifikasi Luka

Luka dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis berdasarkan kriteria yang berbeda, menurut Mahmuda (2019) National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) luka dibagi menjadi empat stadium yaitu:

- a. Stadium I: ditandai oleh adanya perubahan yang tampak pada permukaan kulit jika dibandingkan dengan kulit normal. Perubahan tersebut meliputi

perbedaan suhu (kulit terasa lebih hangat atau lebih dingin), perubahan konsistensi jaringan (menjadi lebih keras atau lebih lunak), serta munculnya sensasi tidak normal seperti nyeri atau gatal.

- b. Stadium II: menunjukkan adanya kerusakan parsial pada lapisan kulit, yang dapat mencakup epidermis, dermis, atau keduanya. Pada tahap ini, luka biasanya tampak sebagai abrasi, luka superfisial, lepuhan, atau lesi berbentuk cekungan dangkal.
- c. Stadium III: menggambarkan kehilangan seluruh lapisan kulit, disertai kerusakan jaringan subkutan atau yang lebih dalam, namun belum mencapai jaringan fascia. Luka pada stadium ini tampak sebagai ulkus yang dalam.
- d. Stadium IV: merupakan tingkat kerusakan paling parah, di mana kulit mengalami kehilangan total, disertai destruksi jaringan yang meluas hingga melibatkan otot, tulang, atau tendon.

Menurut Taylor & Kieser. (2016) jenis-jenis luka dapat dibedakan sebagai berikut:

- a. Luka lecet (*Vulnus Excoriasi*): Luka yang mengenai permukaan paling luar dari kulit, umumnya hanya merusak lapisan epidermis, yaitu bagian terluar dari struktur kulit. Karena lapisan epidermis tidak memiliki pembuluh darah, jenis luka ini biasanya tidak menimbulkan perdarahan.
- b. Luka laserasi (*Lacerated Wound*): Luka robekan atau retakan pada jaringan tubuh yang disebabkan oleh penggunaan benda atau kekuatan tumpul secara langsung.

- c. Luka memar (*Contusion Wound*): merupakan hasil perdarahan dari pembuluh darah kecil di kulit yang merembes ke jaringan lunak di lapisan kulit yang lebih dalam atau ke jaringan lemak bawah kulit (subkutan).
- d. Luka sayat (*Vulnus scissum*): luka yang melibatkan pembelahan atau pengirisan lapisan kulit oleh benda tajam yang memiliki tepi linier seperti pisau, atau titik tajam seperti pecahan kaca atau tepi logam bergigi. Ciri-ciri luka sayat adalah memiliki sayatan luka yang lebih panjang daripada kedalamannya.
- e. Luka bakar (*Vulnus Combustion*): luka bakar dapat terjadi dalam berbagai keadaan, tentunya panas sebagai penyebab utama luka bakar, selain daripada itu luka bakar dapat disebabkan oleh radiasi pengion, radiasi elektromagnetik, bahan kimia dan oleh karena aliran listrik.
- f. Luka tembak (*Penetrating Wound*): luka dimana proyektil yang ditembakkan (peluru) telah masuk menembus tetapi tidak keluar dari tubuh sehingga terjadi perforasi. Luka tembak memiliki ciri-ciri seperti bagian kulit memiliki bentuk bulat atau oval dikelilingi oleh daerah abrasi yang disebut “*abration collar*” atau “*circumferential marginal abrasion*”.
- g. Luka majemuk: meskipun cedera individual dapat berupa salah satu jenis yang dijelaskan diatas, dalam beberapa kasus juga terdapat jenis luka yang memiliki manifestasi klinis gabungan diantara luka lecet, laserasi, memar, sayat dan bakar. Contohnya jika seseorang mengalami luka tusuk pisau, luka yang dominan adalah luka sayat, namun mungkin terdapat abrasi di sekitar tepi luka yang disebabkan oleh ketidakrataan permukaan sisi bilah pisau.

Klasifikasi menurut Aminuddin dkk. (2020) luka dapat dibedakan berdasarkan penampilan klinis seperti:

- a. Nekrotik (hitam): Terdapat *eschar* yang mengeras dan berwarna hitam, menunjukkan adanya jaringan mati yang tidak dapat diperbaiki dan perlu perawatan lebih lanjut.
- b. Sloughy (kuning): Jenis jaringan ini terdiri dari jaringan mati yang berbentuk fibrous dan berwarna kuning, yang menunjukkan proses dekomposisi.
- c. Granulasi (merah): Jaringan granulasi yang berwarna merah dan sehat, menandakan adanya proses penyembuhan yang baik serta pembentukan jaringan baru yang vital untuk regenerasi.
- d. Epitelisasi (Pink): Proses epitelisasi terjadi ketika lapisan epitel baru mulai terbentuk di atas permukaan luka, memberikan tampilan berwarna pink yang menandakan bahwa penyembuhan berlangsung dengan baik.
- e. Terinfeksi (kehijauan): Terdapat tanda-tanda klinis yang menunjukkan adanya infeksi, seperti rasa nyeri, peningkatan suhu pada area yang terlibat, pembengkakan, kemerahan, serta peningkatan eksudat yang berwarna kehijauan, yang semuanya memerlukan evaluasi dan penanganan medis segera.

Menurut Sari dkk. (2024), Central of Disease Control (CDC) menetapkan klasifikasi menjadi 4 status luka yaitu

- a. Luka kelas 1: Jenis luka ini dianggap bersih atau tidak terinfeksi, di mana tidak terdapat tanda-tanda peradangan, dan luka tersebut menunjukkan karakteristik klinis sebagai luka yang tertutup.

- b. Luka kelas 2: Luka ini dikategorikan sebagai luka bersih yang terkontaminasi, di mana tidak ada kontaminasi yang signifikan. Luka kelas 2 biasanya terjadi akibat prosedur pembedahan.
- c. Luka kelas 3: Jenis luka ini merupakan luka terkontaminasi yang ditandai dengan adanya gambaran luka terbuka. Pada jenis luka ini, terdapat tanda-tanda peradangan akut meskipun tidak ditemukan nanah.
- d. Luka kelas 4: Luka ini ditandai dengan adanya infeksi yang kotor dan biasanya disebabkan oleh pengelolaan luka traumatis yang tidak tepat, menunjukkan adanya nekrosis jaringan, yang sering kali disebabkan oleh mikroorganisme.

Berdasarkan durasi penyembuhan atau waktu terjadinya, luka dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori: luka akut dan luka kronis. Luka akut merupakan luka yang muncul secara mendadak akibat kecelakaan, operasi, atau trauma, yang biasanya langsung mendapatkan perawatan dan dapat sembuh dengan baik jika tidak ada komplikasi (Sari dkk. 2024). Proses penyembuhan luka akut akan sesuai dengan durasi fisiologi proses penyembuhan luka yaitu 0-21 hari tergantung pada ukuran, kedalaman, dan tingkat kerusakan jaringan (Faswita & Wahyuni. 2022) . Di sisi lain, luka kronis adalah Luka yang tidak mengalami proses penyembuhan secara optimal atau terus berulang lebih dari dua minggu, umumnya terjadi akibat gangguan sirkulasi darah besar (makroangiopati) yang memicu insufisiensi vaskular dan disertai dengan kerusakan saraf atau neuropati (Fuadi & Yanto. 2022).

2.1.3 Luka Insisi

Luka insisi umumnya terjadi akibat paparan benda tajam, seperti pisau bedah, pisau, pecahan kaca, atau lembaran logam, yang mengakibatkan sayatan pada permukaan kulit. Jenis luka ini umumnya menyebabkan kehilangan jaringan yang minimal, sehingga tepinya tampak jelas dan terdefinisi. Kedalaman luka dapat bervariasi, mulai dari yang dangkal hingga cukup dalam (Sari dkk. 2024).

Luka insisi terbentuk ketika arah sayatan sejajar dengan serabut elastis atau otot, sehingga menghasilkan luka berbentuk celah. Jika arah sayatan tegak lurus terhadap serabut elastis atau otot, luka akan tampak terbuka lebar, sedangkan jika arahnya miring terhadap jaringan tersebut, luka cenderung terlihat tidak simetris. Ciri khas luka insisi meliputi tepi dan permukaan yang rata, sudut luka yang tajam, tidak adanya jembatan jaringan, serta rambut yang terpotong (Putri dkk. 2022). Luka jenis ini dapat berkembang menjadi luka kronis apabila penyembuhannya terhambat atau muncul gejala infeksi akibat kontaminasi bakteri (Wilantari dkk. 2019).

2.1.4 Definisi Penyembuhan Luka

Pada saat terjadi luka, tubuh mengaktivasi mekanisme biologis yang bertujuan untuk merekonstruksi jaringan yang mengalami kerusakan melalui pembentukan struktur baru yang bersifat fungsional (Purnama dkk. 2017). Penyembuhan luka adalah proses biologis yang berlangsung secara kompleks dan bertahap, yang melibatkan reaksi seluler dan biokimia baik pada tingkat lokal maupun sistemik (Primadina dkk. 2019).

Proses perbaikan sel atau penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh tingkat kedalaman luka pada jaringan. Tahapan awalnya dimulai dari pembersihan sisa jaringan mati (debris) di area luka, dilanjutkan dengan pembentukan jaringan baru hingga mencapai permukaan yang rata, dan akhirnya terjadi penutupan luka. Luka dikatakan telah sembuh apabila jaringan kulit telah kembali berfungsi secara optimal, baik ketika pemulihannya baru mencapai 20% maupun sudah mencapai 80% (Faswita & Wahyuni. 2022).

Proses penyembuhan luka normal merupakan hasil dari keseimbangan antara pembentukan dan penguraian jaringan, yang berlangsung melalui serangkaian tahapan saling terkait. Tahapan ini mencakup mikrosirkulasi serta pengangkutan oksigen, respons imun dan peradangan, perubahan metabolisme, serta regulasi sistem neuroendokrin. Proses ini melibatkan berbagai tingkat organisasi biologis, mulai dari keberadaan beragam jenis sel seperti fibroblas, neutrofil, dan makrofag, hingga mediator antar sel seperti sitokin, hormon, serta faktor pertumbuhan. Selain itu, turut berperan pula berbagai produk biologis seperti kolagen dan proteoglikan, serta enzim seperti matriks metalloproteinase (MMP). Luka dinyatakan sembuh secara optimal apabila struktur anatomi jaringan, fungsi fisiologis, dan tampilan visualnya telah kembali seperti semula dalam rentang waktu yang wajar (Primadina dkk. 2019).

2.1.5 Proses Penyembuhan Luka

Secara fisiologis, tubuh memiliki kemampuan untuk memperbaiki kerusakan pada jaringan, proses ini dikenal sebagai penyembuhan luka.

Penyembuhan merupakan suatu proses yang rumit, melibatkan interaksi terkoordinasi antara berbagai sistem imun dan biologis. Proses ini mencakup serangkaian langkah yang berkaitan dengan kemunculan berbagai jenis sel di dasar luka selama fase-fase penyembuhan yang berbeda (Gonzalez dkk. 2016).

Berdasarkan proses penyembuhannya (Wijaya dkk. 2018) mengkategorikan menjadi tiga yaitu:

- a. Penyembuhan primer (*healing by primary intention*): terjadi ketika tepi luka dapat saling menyatu kembali, dengan permukaan yang bersih dan tanpa kehilangan jaringan.
- b. Penyembuhan sekunder (*healing by secondary intention*): terjadi ketika sebagian jaringan hilang. Proses penyembuhan dimulai dengan pembentukan jaringan granulasi di bagian dasar luka dan sekitarnya.
- c. Penyembuhan tersier (*Delayed primary healing*): proses penyembuhan yang berlangsung secara lambat, sering kali disertai dengan infeksi, dan memerlukan penutupan luka secara manual.

2.1.6 Tahap Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka secara umum terdiri dari empat tahapan yang berlangsung secara berurutan namun saling tumpang tindih, yaitu fase hemostasis (inflamasi awal), inflamasi akhir, proliferasi, dan remodelling. Fase hemostasis terjadi segera setelah luka, yakni dalam rentang waktu nol hingga beberapa jam, di mana tubuh bekerja untuk menghentikan perdarahan. Selanjutnya, fase inflamasi berlangsung pada hari pertama hingga hari ketiga pasca-luka, ditandai dengan respons imun yang bertujuan

mengeliminasi patogen dan jaringan yang rusak. Fase berikutnya adalah fase proliferasi, yang berlangsung antara hari keempat hingga hari ke-21, di mana jaringan baru mulai dibentuk melalui aktivitas selular seperti fibroblas dan keratinosit. Terakhir, fase remodelling atau pematangan jaringan berlangsung dari sekitar hari ke-21 hingga satu tahun setelah luka, yang mencakup reorganisasi dan penguatan struktur jaringan yang telah terbentuk (Landén dkk. 2016).

a. Fase Hemostasis



Gambar 2.1 Fase inflamasi (Primadina dkk. 2019).

Fase inflamasi dalam proses penyembuhan luka terdiri dari dua tahap utama, yaitu fase awal yang dikenal sebagai fase hemostasis, dan fase lanjutan yang disebut fase inflamasi akhir. Ketika terjadi kerusakan jaringan, pecahnya pembuluh darah di area luka akan memicu terjadinya pendarahan. Sebagai respons pertama, tubuh segera mengaktifkan jalur koagulasi baik intrinsik maupun ekstrinsik guna menghentikan aliran darah. Aktivasi ini menyebabkan trombosit atau platelet berkumpul dan membentuk bekuan darah melalui mekanisme vasokonstriksi, yakni penyempitan pembuluh darah yang robek, disertai proses retraksi atau pengerutan ujung pembuluh yang rusak, serta aktivasi respon hemostatik (Primadina dkk. 2019). Proses hemostasis dipicu oleh kontak langsung

darah dengan kolagen dan komponen matriks ekstraseluler yang terekspos akibat luka. Interaksi tersebut memacu trombosit untuk melepaskan kandungan internalnya dan mengekspresikan glikoprotein pada permukaan membrannya. Ekspresi ini memungkinkan trombosit saling melekat satu sama lain, membentuk agregat yang disebut bekuan darah. Bekuan tersebut berfungsi sebagai matriks sementara (*provisional matrix*), yaitu struktur awal yang bertindak sebagai *scaffolding* atau kerangka bagi sel-sel imun yang akan bermigrasi ke lokasi luka selama fase inflamasi (Landén dkk. 2016).

Sebagai konsekuensi dari proses agregasi trombosit, pembuluh darah di sekitar area luka akan mengalami penyempitan atau vasokonstriksi yang berlangsung selama kurang lebih 5 hingga 10 menit. Penyempitan ini menyebabkan berkurangnya suplai oksigen ke jaringan (hipoksia), yang pada gilirannya memicu peningkatan aktivitas glikolisis anaerob dan penurunan pH jaringan. Kondisi asam ini kemudian mendorong terjadinya vasodilatasi, yakni pelebaran kembali pembuluh darah, sebagai respons fisiologis tubuh untuk memulihkan aliran darah. Setelah fase ini, sel-sel imun seperti leukosit bersama dengan trombosit akan bermigrasi menuju lokasi luka, di mana sebelumnya telah terbentuk matriks sementara (*scaffold*) sebagai tempat berpijak dan penunjang bagi aktivitas perbaikan jaringan (Landén dkk. 2016).

Selain akibat dari pelebaran pembuluh darah, pergerakan leukosit dan trombosit menuju area luka juga didorong oleh aktivasi *membrane-associated kinase*. Aktivasi enzim ini meningkatkan permeabilitas membran

sel terhadap ion kalsium (Ca^{2+}), yang selanjutnya menginduksi aktivasi enzim proteolitik seperti kolagenase dan elastase. Enzim-enzim ini memainkan peran penting dalam mendegradasi jaringan ikat dan membuka jalan bagi migrasi sel ke dalam matriks sementara (*scaffold*) yang telah terbentuk sebelumnya (Primadina dkk. 2019). Setibanya di area matriks tersebut, trombosit akan mengalami proses degranulasi, yaitu pelepasan isi granula intraselulernya, termasuk berbagai jenis sitokin. Sitokin-sitokin ini berfungsi sebagai sinyal kimiawi yang mengaktifkan jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, serta menarik sel-sel netrofil untuk bermigrasi ke lokasi luka. Kehadiran netrofil menandai dimulainya fase inflamasi, yang berperan penting dalam membersihkan jaringan yang rusak dan patogen dari area luka (Landén dkk. 2016).

Trombosit yang telah mengalami aktivasi di lokasi luka tidak hanya berperan dalam membentuk bekuan darah, tetapi juga berfungsi sebagai sumber utama berbagai sitokin penting. Sitokin-sitokin yang disekresikan oleh trombosit ini memiliki peran penting dalam mengatur respons inflamasi dengan merangsang produksi mediator inflamasi lainnya serta melepaskan sejumlah faktor pertumbuhan. Di antara faktor-faktor tersebut termasuk *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *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), bersama dengan berbagai jenis sitokin dan kemokin lainnya (Primadina dkk. 2019).

Mediator biologis ini sangat penting dalam proses regenerasi jaringan, karena mereka berperan dalam mengaktivasi sel-sel penyembuh luka, mendorong diferensiasi sel, serta menginisiasi perbaikan jaringan yang rusak. Keseluruhan aktivitas ini merupakan bagian integral dari proses penyembuhan luka yang kompleks dan dinamis, di mana trombosit berfungsi tidak hanya sebagai komponen hemostatik, tetapi juga sebagai regulator imun dan perbaikan jaringan (Landén dkk. 2016).

b. Fase Inflamasi Akhir

Pada fase inflamasi, aktivasi sel-sel imun bawaan, seperti neutrofil dan makrofag, menjadi elemen kunci dalam proses ini, karena sel tersebut bertugas melakukan fagositosis terhadap debris jaringan dan mikroba, serta mengatur lingkungan luka agar siap memasuki fase perbaikan berikutnya. Fase ini tidak berlangsung secara terpisah, melainkan terjadi hampir bersamaan dengan fase hemostasis. Oleh karena itu, fase inflamasi kerap dianggap sebagai tahap awal dalam proses penyembuhan luka (Landén dkk. 2016).

Fase inflamasi dimulai seketika setelah jaringan mengalami luka dan dapat berlangsung hingga hari kelima setelah trauma terjadi (Landén dkk. 2016). Begitu proses hemostasis selesai dan perdarahan berhasil dikendalikan, sistem imun segera merespons dengan mengirimkan sel-sel radang akut, khususnya neutrofil, ke area luka. Sel-sel ini bertugas menginvasi jaringan yang mengalami peradangan untuk membersihkan sisa-sisa jaringan mati (debris) serta menghancurkan bakteri atau patogen yang masuk. Aktivitas neutrofil ini menandai dimulainya fase inflamasi,

yang ditunjukkan oleh lima gejala klinis khas yang dikenal sebagai *cardinal signs of inflammation*, yaitu pembengkakan (*tumor*), peningkatan suhu lokal (*kalor*), kemerahan (*rubor*), rasa nyeri (*dolor*), dan hilangnya fungsi normal jaringan (*functio laesa*). Neutrofil, bersama dengan limfosit dan makrofag, merupakan sel imun pertama yang mencapai lokasi luka. Masing-masing berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh. Kehadiran dan aktivitas sel-sel ini sangat vital dalam menciptakan kondisi yang mendukung regenerasi jaringan dan mempercepat proses penyembuhan (Primadina dkk. 2019).

Berbagai agen kemotaktik berperan penting dalam mengarahkan migrasi sel imun ke lokasi luka. Di antara agen-agen tersebut termasuk molekul yang berasal dari patogen seperti *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP) dan molekul yang dilepaskan oleh sel tubuh yang rusak atau mati, yang dikenal sebagai *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP) (Landén dkk. 2016). Selain itu, senyawa lain seperti faktor komplemen, histamin, prostaglandin, dan leukotrien juga berkontribusi dalam proses kemotaksis ini. Molekul-molekul sinyal tersebut dikenali oleh reseptor khusus pada permukaan sel imun yang disebut *Toll-Like Receptors* (TLRs). Setelah pengenalan oleh TLRs, rangsangan dari agen kemotaktik ini kemudian diteruskan melalui aktivasi jalur transduksi sinyal intraseluler, terutama jalur *Nuclear Factor kappa B* (NF- κ B) dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Kedua jalur ini berperan sentral dalam mengatur ekspresi gen yang berhubungan dengan inflamasi, sintesis sitokin, serta aktivasi dan diferensiasi sel imun, yang keseluruhannya berkontribusi pada

respons imun tubuh terhadap kerusakan jaringan maupun invasi mikroba (Primadina dkk. 2019).

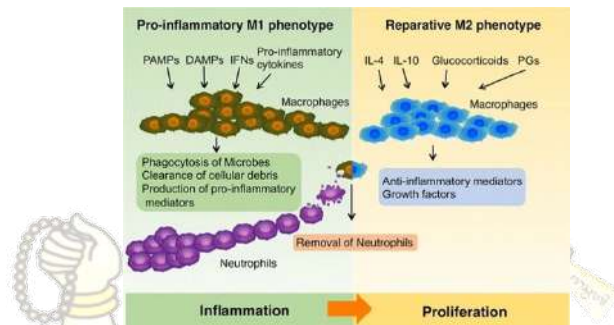
Aktivasi jalur transduksi sinyal seperti NF- κ B dan MAPK akan memicu transkripsi berbagai gen yang mengkode sitokin dan kemokin pro-inflamasi. Molekul-molekul ini memiliki peran penting dalam merekrut leukosit ke lokasi cedera, mendorong proses ekstrasvasasi yakni perpindahan leukosit dari dalam pembuluh darah melalui dinding endotel menuju matriks sementara (*scaffold*) di jaringan luka. Di lokasi tersebut, leukosit mengeluarkan sejumlah mediator yang berfungsi menarik sel-sel imun lainnya untuk melakukan fagositosis terhadap sisa jaringan mati, bakteri, serta debris seluler. Selain itu, mereka juga melepaskan sitokin yang memicu fase proliferasi, yaitu proses regenerasi jaringan baru (Landén dkk. 2016).

Dalam dua hari pertama setelah luka terjadi, jenis leukosit yang paling dominan ditemukan di area luka adalah neutrofil. Sel ini mulai bermigrasi ke lokasi cedera dalam waktu 24 hingga 36 jam pasca-luka. Perannya sangat penting sebagai lini pertahanan awal, di mana neutrofil melakukan fagositosis terhadap mikroba dan jaringan rusak. Tak hanya itu, neutrofil juga mensekresikan sitokin pro-inflamasi utama seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), *Interleukin-1 beta* (IL-1 β), dan *Interleukin-6* (IL-6), serta mengeluarkan enzim protease yang membantu dalam degradasi sisa matriks ekstraseluler (Landén dkk. 2016). Setelah menyelesaikan tugas fagositiknya, neutrofil akan mengalami apoptosis dan kemudian dibersihkan melalui proses fagositosis oleh makrofag, atau mati secara alami. Meskipun

keberadaan neutrofil sangat penting dalam tahap awal untuk mencegah infeksi, kehadiran neutrofil yang terlalu lama di jaringan luka dapat berdampak negatif. Akumulasi neutrofil yang berkepanjangan dapat mengganggu keseimbangan penyembuhan dan memicu inflamasi kronis, yang pada akhirnya menyebabkan luka akut berpotensi berubah menjadi luka kronis yang sulit sembuh (Primadina dkk. 2019).

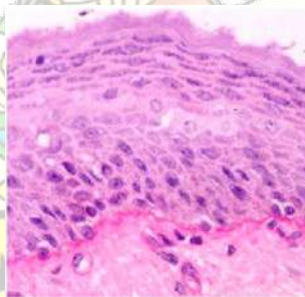
Pada sekitar hari ketiga setelah cedera terjadi, monosit mulai bermigrasi ke lokasi luka dengan bantuan mediator kimiawi berupa *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1). Setelah mencapai area luka, monosit ini mengalami diferensiasi menjadi makrofag, yaitu sel fagositik yang memainkan peran sentral dalam proses penyembuhan jaringan. Awalnya, makrofag bertugas membersihkan sisa jaringan mati dan mikroorganisme patogen melalui fagositosis. Namun, seiring waktu, makrofag ini mengalami transisi fenotip menjadi makrofag tipe M2 atau *efferoctytic macrophages*, yang berperan dalam fase resolusi inflamasi. Makrofag M2 tidak hanya berfungsi sebagai agen anti-inflamasi dengan mensekresikan sitokin seperti *Interleukin-4* (IL-4), *Interleukin-10* (IL-10), dan *Interleukin-13* (IL-13), tetapi juga sebagai regulator utama regenerasi jaringan. Mereka menghasilkan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang penting, yang mendukung proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), serta mempercepat keseluruhan proses perbaikan luka. Pada tahap ini, makrofag mulai menggantikan peran sel-sel polimorfonuklear (seperti neutrofil) sebagai populasi sel dominan di lokasi luka. Proses ini turut difasilitasi oleh platelet dan molekul-molekul

sinyal lainnya, yang menarik monosit dari sirkulasi darah untuk kemudian dimatangkan menjadi makrofag setibanya di jaringan yang rusak (Landén dkk. 2016).



Gambar 2.2 Makrofag M1 dan M2 (Landén dkk. 2016).

c. Fase Proliferasi



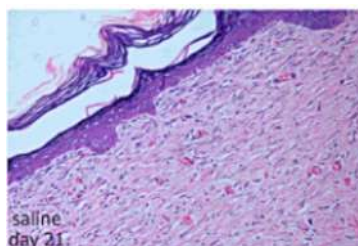
Gambar 2.3 Fase Proliferasi (Primadina dkk. 2019).

Peralihan dari fase inflamasi menuju fase proliferasi merupakan titik kritis dalam rangkaian proses penyembuhan luka. Momen transisi ini menandai berakhirnya respon imun awal dan dimulainya fase regeneratif, di mana fokus tubuh beralih dari mengeliminasi patogen serta jaringan rusak menjadi membangun kembali struktur jaringan yang hilang melalui pembentukan sel baru, vaskularisasi, dan pemulihan integritas jaringan (Landén dkk. 2016). Fase proliferasi berlangsung bersamaan dengan proses migrasi serta perbanyakan sel basal, yang umumnya terjadi dalam kurun waktu dua hingga tiga hari setelah terjadinya cedera (Purnama dkk. 2017). Fase ini dapat berlangsung hingga hari ke-14 setelah terjadinya cedera. Pada

tahap ini, matriks sementara (*scaffold*) awal yang sebelumnya didominasi oleh keberadaan trombosit dan makrofag secara bertahap mengalami pergantian. Pergantian tersebut terjadi melalui proses migrasi aktif sel fibroblas ke area luka, yang kemudian diikuti dengan sintesis dan deposisi matriks ekstraseluler baru. Matriks yang dihasilkan oleh fibroblas ini berfungsi sebagai fondasi struktural bagi perkembangan jaringan granulasional dan mendukung fase pemulihan jaringan secara keseluruhan (Primadina dkk. 2019).

Tahap ini merupakan bagian krusial dari proses regenerasi jaringan dan melibatkan beberapa mekanisme penting, yaitu pembentukan pembuluh darah baru (*neoangiogenesis*), pengembangan jaringan granulasi yang kaya akan sel-sel fibroblas dan komponen matriks ekstraseluler, serta proses re-epitelisasi di mana sel-sel epitel baru bermigrasi dan menutupi permukaan luka (Purnama dkk. 2017).

d. Fase Remodeling



Gambar 2.4 Fase Remodeling (Primadina dkk. 2019).

Fase maturasi, yang juga dikenal sebagai fase remodeling, dimulai sekitar hari ke-21 pasca luka dan dapat berlanjut hingga satu tahun setelah luka terjadi. Tujuan utama dari tahap akhir penyembuhan luka ini adalah untuk memperkuat serta menyempurnakan integritas struktural jaringan baru yang telah terbentuk di area luka. Selama fase ini, jaringan mengalami

reorganisasi kolagen, peningkatan kekuatan tarik, serta proses pematangan epitel. Selain itu, terjadi juga pembentukan jaringan parut sebagai bagian dari mekanisme tubuh dalam menggantikan jaringan asli yang rusak dengan jaringan pengisi yang lebih stabil secara fungsional, meskipun tidak identik secara anatomis (Primadina dkk. 2019).

Tegangan mekanis pada jaringan luka, bersama dengan pengaruh sitokin seperti *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β), berperan penting dalam mendorong diferensiasi sel fibroblas menjadi miofibroblas. Sel-sel miofibroblas ini ditandai dengan ekspresi *alpha-smooth muscle actin* (α -SMA), yang memungkinkannya berkontraksi untuk membantu menutup luka secara fisik. Setelah proses penyembuhan jaringan selesai dan struktur luka telah stabil, miofibroblas tidak lagi dibutuhkan dan akan mengalami apoptosis sebagai bagian dari mekanisme alami tubuh dalam menyelesaikan fase perbaikan jaringan (Landén dkk. 2016).

Dalam tahap ini, komposisi kolagen di dalam matriks ekstraseluler (ECM) mengalami perubahan. Kolagen tipe III, yang diproduksi lebih awal dan lebih cepat selama proses penyembuhan, secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I. Kolagen tipe I memiliki kekuatan tarik yang jauh lebih tinggi, namun proses deposisinya membutuhkan waktu yang lebih lama (Landén dkk. 2016). Pada normal, sekitar 80% kolagen terdiri dari tipe I, sedangkan 20% sisanya adalah kolagen tipe III. Rasio ini penting dalam memberikan kekuatan tarik (tensile strength) yang optimal bagi jaringan kulit. Seiring berjalannya fase remodeling, diameter serat-serat kolagen mengalami peningkatan, dan kolagen tipe III secara perlahan tergantikan

oleh kolagen tipe I. Proses penggantian ini dimediasi oleh enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresikan oleh berbagai jenis sel, termasuk fibroblas, makrofag, dan sel endotel. Menariknya, pada jaringan granulasi yang terbentuk selama fase proliferasi, ekspresi kolagen tipe III cukup tinggi, mencapai sekitar 40%, sebelum akhirnya dikurangi saat struktur jaringan menjadi lebih matang dan kuat (Primadina dkk. 2019).

Dengan berjalannya fase akhir penyembuhan luka, jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk serta aliran darah menuju area tersebut secara bertahap menurun. Kondisi ini menghasilkan lingkungan jaringan yang matang, ditandai dengan rendahnya vaskularisasi dan jumlah sel (avaskular dan aseluler). Meskipun proses penyembuhan berhasil menutup luka dan membentuk jaringan pengganti, beberapa struktur jaringan yang kompleks seperti folikel rambut dan kelenjar keringat umumnya tidak dapat diregenerasi setelah mengalami kerusakan berat. Akibatnya, jaringan yang telah sembuh tidak mampu sepenuhnya mengembalikan kekuatan struktural seperti semula, dan hanya dapat mencapai sekitar 80% dari kekuatan tarik (*tensile strength*) jaringan asli sebelum terjadinya luka (Landén dkk. 2016). Tingkat kekuatan akhir yang tercapai sangat bergantung pada letak luka di tubuh serta lamanya waktu yang dibutuhkan dalam proses perbaikan dan remodelling jaringan. Faktor-faktor ini menentukan seberapa optimal integritas struktural jaringan dapat dipulihkan setelah luka (Primadina dkk. 2019).

2.1.7 Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Penyembuhan Luka

Menurut (Sari dkk. 2024), meskipun gangguan dalam proses penyembuhan luka jarang ditemukan, terdapat sejumlah faktor yang dapat memengaruhi setiap tahapan penyembuhannya. Faktor-faktor ini berpotensi mempercepat ataupun memperlambat proses regenerasi jaringan. Bahkan, luka yang muncul akibat prosedur pembedahan pun tidak luput dari pengaruh berbagai faktor tersebut. Faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka seperti,

a. Lingkungan luka kering

Luka yang berada dalam kondisi kering cenderung sembuh lebih lambat dan terasa lebih nyeri. Menjaga kelembapan luka mampu mempertahankan kadar air, proses migrasi sel epidermis akan meningkat dan mempercepat pembentukan jaringan epitel baru.

b. Infeksi atau terdapat bakteri yang abnormal

Luka yang terinfeksi menunjukkan tanda-tanda seperti keluarnya nanah, eksudat, pengerasan jaringan (indurasi), kemerahan (eritema), atau demam.

c. Maserasi

Paparan terus-menerus terhadap urin atau feses dapat merusak keutuhan kulit. Oleh karena itu, penting untuk memberikan edukasi mengenai cara merawat kulit secara tepat sebagai bagian dari penanganan yang efektif terhadap kulit dan luka.

d. Nekrosis

Jaringan mati atau tidak hidup (nekrosis) dapat menghambat proses pemulihan luka. Umumnya, jaringan nekrotik ini harus dibuang terlebih dahulu agar proses perbaikan dan penyembuhan dapat berlangsung optimal.

e. Tekanan

Tekanan yang terus-menerus atau terlalu besar di area luka dapat menyebabkan gangguan aliran darah ke jaringan kapiler. Hal ini menghambat sirkulasi darah ke area sekitar luka dan memperlambat proses penyembuhan.

f. Trauma dan edema

Luka yang sering mengalami cedera ulang atau kehilangan suplai darah akibat pembengkakan (edema) akan sulit sembuh atau bahkan tidak sembuh sama sekali.

g. Oksigenasi

Oksigen berperan krusial dalam aktivitas metabolik sel dan pembentukan energi yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka. Keadaan kekurangan oksigen ini akan memengaruhi produksi sitokin dan faktor pertumbuhan oleh makrofag, keratinosit, serta fibroblas.

h. Nutrisi

Asupan nutrisi yang memadai sangat penting dalam mempercepat proses penyembuhan luka, karena berbagai zat gizi seperti karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan mineral memiliki peran langsung dalam proses regenerasi jaringan.

i. Usia

Penyembuhan luka cenderung melambat pada individu yang berusia lanjut. Hal ini disebabkan oleh penipisan lapisan epidermis serta melambatnya proses inflamasi, migrasi sel, dan proliferasi, yang semuanya berperan penting dalam regenerasi jaringan. Selain itu, seiring dengan pertambahan usia, aktivitas metabolisme sel juga mengalami penurunan. Di samping itu, proses penyembuhan luka pada lansia juga bisa terhambat oleh adanya penyakit penyerta yang umum muncul pada kelompok usia ini.

j. Tipe tubuh

Komposisi tubuh seseorang memiliki pengaruh terhadap kecepatan penyembuhan luka. Sebagai contoh, pada pasien dengan kelebihan berat badan (obesitas), proses ini bisa terganggu karena aliran darah ke jaringan lemak tidak optimal. Sebaliknya, individu dengan tubuh yang sangat kurus bisa mengalami hambatan dalam penyembuhan karena keterbatasan cadangan oksigen dan nutrisi.

k. Penyakit kronis

Berbagai kondisi medis kronis seperti penyakit jantung koroner, gangguan pada pembuluh darah perifer, kanker, serta diabetes mellitus telah dikenal luas sebagai faktor penyebab utama terhambatnya proses penyembuhan luka. Gangguan-gangguan ini dapat memengaruhi sirkulasi darah, suplai oksigen, respon imun, hingga kemampuan regeneratif jaringan, sehingga memperlambat setiap fase dalam proses penyembuhan luka, mulai dari inflamasi hingga remodeling jaringan.

l. Imunosupresi dan terapi radiasi

Ketika sistem kekebalan ditekan akibat penyakit, penggunaan obat-obatan tertentu, atau faktor usia, proses penyembuhan luka bisa mengalami keterlambatan. Selain itu, terapi radiasi dapat menyebabkan perubahan kulit yang cukup signifikan, termasuk munculnya luka atau ulkus baik selama masa terapi maupun setelah perawatan selesai.

m. Nilai laboratorium

Pemeriksaan kadar hemoglobin diperlukan untuk mengetahui kemampuan darah dalam mengangkut oksigen. Selain itu, evaluasi fungsi hati, ginjal, dan kelenjar tiroid juga penting guna menentukan sejauh mana tubuh mampu memperbaiki luka.

n. Obat-obatan

Penggunaan obat-obatan tertentu dapat berdampak negatif pada proses penyembuhan luka. Misalnya, kortikosteroid, Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), terapi kemoterapi dan Obat penurun kadar gula darah berpotensi menghambat penyembuhan dan memengaruhi proses perbaikan luka.

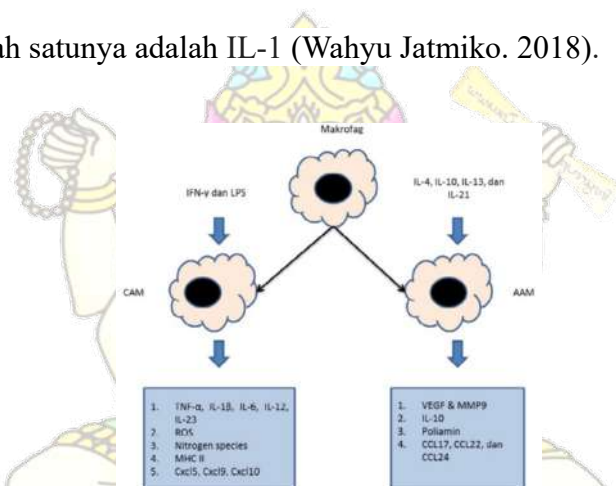
o. Merokok

Kandungan nikotin dalam rokok merangsang sistem saraf simpatis dan memicu pelepasan epinefrin, yang menyebabkan pembuluh darah menyempit (vasokonstriksi). Akibatnya, aliran darah ke jaringan menurun yang turut menghambat proses pemulihan luka.

2.2 Interleukin-1 β

Interferon- γ (IFN- γ) yang diproduksi oleh Limfosit T dapat merangsang makrofag untuk melepaskan sitokin (Rahmi. 2024). Sel makrofag dapat

diklasifikasikan menjadi dua yaitu tipe *Alternatively Activated Macrophage* (AAM) yang berperan sebagai aktivator dari respon imun tipe 2. AAM juga berperan sebagai anti-inflamasi, homeostasis dan penyembuhan. Tipe yang kedua adalah *Classically Activated Macrophage* (CAM) yang berperan sebagai aktivator respon imun tipe 1 dan memproduksi serta mensekresi sitokin pro-inflamasi salah satunya adalah IL-1 (Wahyu Jatmiko. 2018).



Gambar 2.5 Sel Makrofag tipe AAM dan CAM (Wahyu Jatmiko. 2018).

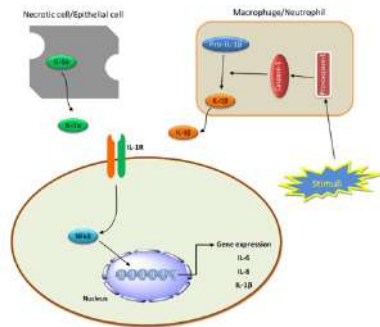
Interleukin-1 (IL-1) mempengaruhi hampir semua sel dan organ dan merupakan mediator patogen utama dari penyakit autoinflamasi, autoimun, infeksi, dan degeneratif (Mantovani dkk. 2018). Keluarga sitokin interleukin-1 (IL-1) mencakup berbagai protein yang berperan sebagai mediator proinflamasi maupun antiinflamasi (Yazdi & Ghoreschi. 2016). Interleukin-1 (IL-1) terdiri atas tujuh ligan yang memiliki aktivitas agonis, yaitu IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , dan IL-36 γ . Sistem regulasi ketat melalui antagonis reseptor, reseptor decoy, dan penghambat pensinyalan sangat penting untuk menjaga keseimbangan antara aktivasi sistem imun bawaan yang efektif dan pencegahan inflamasi berlebihan yang tidak terkendali (Mantovani dkk. 2018).

Interleukin- 1β (IL- 1β) juga dikenal sebagai leukocytic pyrogen, mediator leukocytic endogenous, faktor sel mononuklear, faktor pengaktif limfosit, dan nama lain protein sitokin yang pada manusia dikodekan oleh gen IL-1 merupakan salah satu faktor utama dalam respon inflamasi, berfungsi memicu demam dan mengaktifkan sistem imun melalui interaksi dengan reseptor IL-1 tipe 1. Karena sifat bioaktifnya yang kuat, mekanisme sekresinya diatur secara ketat (Fields dkk. 2019) (Yazdi & Ghoreschi. 2016). Interleukin-1 beta (IL- 1β) disintesis oleh berbagai jenis sel hematopoietik, termasuk monosit yang bersirkulasi dalam darah, makrofag pada jaringan, sel dendritik yang berada di kulit, serta mikroglia di sistem saraf pusat. Produksi IL- 1β ini dipicu oleh aktivasi berbagai sinyal imun, seperti Toll-like reseptor (TLR), komponen komplemen yang telah teraktivasi, sejumlah sitokin proinflamasi lain seperti TNF- α , maupun oleh IL-1 itu sendiri (Mantovani dkk. 2018).

Sintesis Interleukin- 1β (IL- 1β) dimulai dengan proses transkripsi yang menghasilkan bentuk tidak aktif (pro-IL- 1β), yang diinduksi oleh aktivasi *Tol Like Receptor* (TLR), TNF, atau reseptor IL-1 oleh IL- 1α maupun IL- 1β yang telah matang. Namun, agar IL- 1β dapat disekresikan dalam bentuk aktif, dibutuhkan aktivasi inflammasom sebagai sinyal kedua. Inflammasom merupakan kompleks protein di dalam sitoplasma yang, ketika teraktivasi, memicu aktivasi enzim inflamasi seperti caspase-1. Inflammasom, termasuk yang terbentuk oleh NLRP3 (*Nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing 3*), menimbulkan respon inflamasi setelah diaktifkan oleh pengikatan terhadap molekul penanda bahaya (DAMPs) atau patogen (PAMPs) (Wijdan dkk. 2025; Yazdi & Ghoreschi. 2016).

Inflamasom NLRP3, dapat diaktifkan oleh sejumlah pemicu seperti keluarnya ion kalium, disfungsi mitokondria, dan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Aktivasi ini menyebabkan penggabungan (oligomerisasi) dan perekrutan protein adaptor ASC (*apoptosis- associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain* - CARD). Tahapan ini kemudian memicu aktivasi caspase-1, yang juga dikenal sebagai enzim pengubah IL-1 β (IL-1 β -converting enzyme (ICE)) (Wijdan dkk. 2025). Enzim ini kemudian memproses pro-IL-1 β menjadi bentuk aktifnya untuk disekresikan ke lingkungan ekstraseluler (Yazdi & Ghoreschi. 2016).

Caspase-1 berperan dalam memotong pro-IL-1 β menjadi bentuk aktifnya. Setelah dilepaskan, IL-1 β akan berikatan dengan reseptor IL-1 tipe 1 (IL-1R1) bersama dengan protein aksesori IL-1R3, membentuk kompleks sinyal. Kompleks ini merekrut protein adaptor MyD88 (*Myeloid Differentiation Primary Response 88*), yang selanjutnya mengaktifkan kinase IRAK (*Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*) dan TRAF6 (*TNF Receptor-Associated Factor 6*), mengarah pada aktivasi jalur NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) dan MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Aktivasi jalur ini meningkatkan respons peradangan dengan memicu ekspresi sitokin proinflamasi, molekul adhesi, dan kemokin. Selain itu, dalam kondisi inflamasi yang kronis, IL-1 β bekerja sinergis dengan IL-6 dan TNF- α untuk mempertahankan respon inflamasi (Wijdan dkk. 2025).



Gambar 2.6 Skema pelepasan IL-1 β dan jalur pensinyalannya (Heydari dkk. 2021).

Interleukin-1 β (IL-1 β) memiliki peran penting dalam berbagai proses seluler, termasuk proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel (apoptosis). Dalam sistem saraf pusat, IL-1 β diketahui menginduksi ekspresi enzim *siklooksigenase-2* (COX-2), protein C-reaktif (CRP), serta berbagai jenis penghambat protease, yang secara keseluruhan memperkuat respon peradangan serta berkontribusi terhadap terjadinya hipersensitivitas dan persepsi nyeri (Gallenga dkk. 2019; Wijdan dkk. 2025). Selain itu, IL-1 β juga berfungsi dalam meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel. Setelah melewati permukaan endotel, sel inflamasi kemudian bermigrasi ke sub endotel, sehingga menyebabkan kerusakan endotel. Kerusakan lapisan endotel menyebabkan sel endotel menghasilkan molekul sel adhesi. Adanya hal ini menyebabkan akumulasi bakteri di daerah luka menjadi tidak terkontrol sehingga fase inflamasi berjalan lebih panjang dan menyebabkan proses penyembuhan luka lebih lama. Selain daripada itu ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel yang pada akhirnya memfasilitasi pergerakan berlebihan limfosit dan neutrofil menuju jaringan yang mengalami inflamasi (Gallenga dkk. 2019).

2.3 Sawo Manila

2.3.1 Definisi Pohon Sawo Manila

Tanaman sawo (*Manilkara zapota L.*) yang dikenal juga dengan nama sapodilla dalam bahasa Inggris, adalah tanaman yang berasal dari Amerika Tengah. Tanaman ini merupakan tanaman tropis yang tumbuh di hutan-hutan Amerika Tengah dan Meksiko. Berdasarkan data populasi salah satu sentra sawo terbesar di Indonesia ada di daerah Istimewa Yogyakarta (DIY). Tanaman ini bertumbuh besar dan rindang serta buahnya dapat tumbuh sepanjang tahun dan getahnya biasa disadap untuk diolah menjadi bahan dasar permen karet (Rozika & Purwanti. 2013).

Sawo manila umumnya dibudidayakan di wilayah dataran rendah, meskipun tanaman ini juga mampu tumbuh dengan baik hingga ketinggian sekitar 2.500 meter di atas permukaan laut. Tanaman ini cukup kuat terhadap kondisi kering, tingkat salinitas yang relatif tinggi, serta angin kencang, sehingga tanaman ini bisa tumbuh di Indonesia, yang kini menjadi salah satu wilayah utama penanaman sawo secara komersial (Pravin & Shashikant. 2019).

2.3.2 Morfologi Pohon Sawo Manila

Sawo manila merupakan jenis pohon yang mampu tumbuh tinggi, bahkan mencapai 30 hingga 40 meter. Batangnya memiliki percabangan rendah dengan permukaan kulit yang kasar, berwarna abu-abu gelap hingga coklat kehitaman. Daunnya bersifat tunggal dan tersusun secara berseling, umumnya terkonsentrasi di ujung ranting. Helai daun berwarna hijau tua mengkilap dengan permukaan yang sedikit berbulu dan tepi yang rata.

Bentuk daunnya bervariasi, mulai dari bulat telur memanjang hingga agak menyerupai bentuk lanset, dengan ukuran panjang antara 3,5 sampai 15 cm dan lebar berkisar antara 1,5 hingga 7 cm. Bagian pangkal dan ujung daun berbentuk seperti baji, sedangkan tangkai daunnya memiliki panjang antara 1 hingga 3,5 cm. Tulang daun utamanya tampak jelas menonjol di bagian bawah permukaan (Pravin & Shashikant. 2019).

2.3.3 Taksonomi Pohon Sawo Manila

Klasifikasi tanaman pohon sawo manila yaitu :

Kingdom : *Plantae (Tumbuhan)*

Divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledonae*

Ordo : *Ebenales*

Famili : *Sapotaceae*

Genus : *Manilkara*

Spesies : *Manilkara zapota*

2.3.4 Kandungan Daun Sawo Manila

Salah satu tanaman yang telah lama dimanfaatkan dalam praktik pengobatan tradisional adalah sawo manila (*Manilkara zapota*). Tanaman ini dikenal memiliki berbagai senyawa metabolit sekunder yang menjadikannya sering digunakan sebagai bahan alami dalam terapi tradisional. Daun sawo manila sendiri mengandung sejumlah senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, saponin, terpenoid, dan alkaloid. Kandungan senyawa tersebut berkontribusi secara signifikan dalam mendukung proses

penyembuhan luka (Octaviani & Syafrina. 2018). Saponin diketahui memiliki kemampuan sebagai senyawa antiseptik sekaligus pembersih, yang mampu menghentikan pertumbuhan mikroorganisme, sehingga membantu mencegah terjadinya infeksi yang lebih serius. Di samping itu, tanin memainkan peran sebagai agen antibakteri dan antijamur yang efektif dalam menghambat perkembangan patogen (Lovianie dkk. 2018).

Flavonoid berkontribusi signifikan terhadap proses perbaikan jaringan luka melalui sejumlah jalur biologis. Senyawa ini berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menetralkan radikal bebas, seperti *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Kedua jenis radikal bebas ini memang berperan dalam berbagai aktivitas fisiologis, termasuk pertahanan imun dan transmisi sinyal antar sel. Namun, apabila jumlahnya tidak terkendali, senyawa-senyawa reaktif tersebut dapat memicu stres oksidatif, yang berdampak pada kerusakan sel dan jaringan serta berpotensi menimbulkan penyakit degeneratif atau kronis (Arief & Widodo. 2018). Flavonoid juga menunjukkan aktivitas analgesik dengan mekanisme kerja yang serupa dengan aspirin, yaitu melalui penghambatan enzim cyclooxygenase (COX). Proses ini mengurangi stimulasi terhadap makrofag dalam memproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β . Penurunan kadar IL-1 β tersebut berdampak pada menurunnya sintesis molekul adhesi, yang berperan penting dalam proses infiltrasi sel polimorfonuklear (PMN) ke area luka. Beberapa jenis flavonoid bahkan diketahui secara spesifik mampu mengontrol pembentukan sitokin proinflamasi ini (Lara. 2021).

Terpenoid memainkan peran penting dalam mempercepat proses pemulihan luka karena sifatnya yang dikenal sebagai antioksidan, antimikroba, serta astringen. Sebagai senyawa antioksidan, terpenoid mampu menstabilkan radikal bebas yang reaktif, sehingga membantu mencegah kerusakan membran sel dan mendukung percepatan fase proliferasi dalam penyembuhan jaringan. Di samping itu, kemampuan antimikroba dan astringen yang dimiliki terpenoid juga berkontribusi dalam mempercepat penyusutan ukuran luka serta mempercepat proses epitelisasi, yaitu pembentukan kembali lapisan epitel untuk menutupi permukaan jaringan yang terluka (Yusuf dkk. 2025).

Senyawa alkaloid telah diketahui memiliki kemampuan untuk mempercepat proses perbaikan luka. Salah satu mekanismenya adalah dengan mendorong pergerakan fibroblas menuju area yang mengalami cedera. Fibroblas merupakan sel penting yang terlibat langsung dalam proses regenerasi jaringan. Semakin tinggi jumlah fibroblas yang bermigrasi ke daerah luka, maka semakin cepat pula berlangsungnya proses penyembuhan (Safani dkk. 2019).

2.4 Ekstrak

2.4.1 Definisi Ekstrak

Ekstrak merupakan sediaan konsentrat yang dihasilkan melalui proses ekstraksi zat aktif dari bahan simplisia tumbuhan atau hewan dengan menggunakan pelarut yang tepat, kemudian sebagian besar pelarut tersebut diuapkan hingga tersisa bentuk massa atau bubuk yang diolah sesuai dengan standar yang telah ditetapkan (Riyanto & Haryanto. 2023). Ekstraksi adalah

proses memisahkan suatu bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang tepat. Proses ini dilakukan hingga tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa di dalam pelarut dan di dalam sel tanaman (Pagalla dkk. 2024).

2.4.2 Metode Ekstraksi

Metode-metode esktraksi yang umum digunakan dalam pemisahan senyawa dari bahan alam meliputi:

- a. Ekstraksi padat-cair: proses ekstraksi dimana substansi yang akan diambil terdapat dalam campuran yang berwujud padat. Jenis ekstraksi ini paling sering digunakan dalam mengisolasi zat dari bahan alam (Kristanti 2019). Dalam proses ini pelarut akan berdifusi dari permukaan padatan, zat terlarut yang terdapat dalam pelarut akan berdifusi keluar dari permukaan padatan dan bercampur dengan pelarut yang tersisa (Aji dkk. 2017).
- b. Ekstraksi cara dingin: dilakukan tanpa pemanasan selama proses berlangsung, dengan tujuan agar senyawa yang diinginkan tetap terjaga dan tidak mengalami kerusakan. Beberapa contoh metode ekstraksi dingin antara lain :

- 1) Maserasi

Prinsip kerja metode ini dimulai dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah. Proses ekstraksi dihentikan setelah tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah ekstraksi selesai, pelarut dipisahkan dari sampel melalui proses penyaringan (Pagalla dkk. 2024).

2) Perkolasi

Pada metode perkolasi, serbuk sampel secara perlahan dibasahi di dalam perkolator, pelarut dituangkan ke bagian atas serbuk dan dibiarkan menetes perlahan ke bawah. Metode ini memerlukan jumlah pelarut yang banyak dan prosesnya memakan waktu (Pagalla dkk. 2024).

- c. Ekstraksi cara panas: melibatkan pemberian suhu tinggi selama proses ekstraksi berlangsung. Penggunaan pemanasan ini dapat mempercepat laju ekstraksi jika dibandingkan dengan metode ekstraksi dingin. Beberapa contoh metode ekstraksi yang menggunakan cara panas antara lain

1) Refluks

Ekstraksi menggunakan metode refluks biasanya menghasilkan rendemen yang lebih tinggi dibandingkan dengan metode maserasi dan soxhlet (Desmiaty dkk. 2019). Metode refluks dilakukan dengan menimbang 50 gram simplisia yang telah dihancurkan terlebih dahulu, kemudian dimasukkan ke dalam labu alat bulat dan ditambahkan 300 mL pelarut etanol 70%. Pelarut ditambahkan hingga seluruh sampel terendam, kemudian campuran dipanaskan pada suhu 70°C selama 4 jam. Setelah itu, campuran disaring untuk memisahkan ampas dari filtrat. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga menjadi ekstrak kental (Maryam dkk. 2023). Rendemen ekstrak dihitung dengan rumus berikut:

2) Soxhletasi

Metode ini dilakukan dengan menempatkan sampel ke dalam kertas saring, kemudian diletakkan di atas labu dan dibawah kondensor. Pelarut

yang sesuai dimasukan ke dalam labu, lalu suhu penangas diatur sedikit dibawah titik didih pelarut (suhu refluks) (Pagalla dkk. 2024).

- d. Ekstraksi cair-cair: metode pemisahan kimia-fisika yang memisahkan zat terlarut dari fase air menggunakan pelarut organik yang tidak bercampur dengan air. Proses ini dilakukan melalui kontak langsung secara terus-menerus atau bertahap. Ekstraksi cair-cair merupakan metode pemisahan yang efektif, terutama ketika larutan yang akan dipisahkan memiliki karakteristik fisika serupa. Prinsip dasar teknik ini melibatkan pengontakan larutan dengan pelarut lain yang tidak saling melarut (*immiscible*) dan memiliki perbedaan densitas, sehingga membentuk dua fasa terpisah setelah penambahan pelarut. Dalam kolom ekstraksi, tetesan cairan bergerak naik dan mengalami proses pecah atau bergabung. Fenomena ini meningkatkan luas permukaan kontak antar-cairan dan memperpanjang waktu interaksi antara kedua fasa, sehingga mempercepat proses transfer massa (Pagalla dkk. 2024).

2.5 Nanoemulgel

2.5.1 Definisi Nanoemulgel

Nanoemulsi merupakan campuran minyak dan air yang tidak homogen, untuk menjaga kestabilan, surfaktan atau emulsifier ditempatkan di antara kedua fase tersebut untuk menurunkan tegangan permukaan. Nanoemulsi mampu bertahan lebih lama dibandingkan dengan emulsi biasa, atau suspensi. Nanoemulsi memiliki viskositas yang rendah yang menyebabkan waktu retensi dan daya sebar menjadi kurang baik. Penggunaan agen

pengental yang tepat memungkinkan modifikasi nanoemulsi menjadi nanoemulgel, yang dapat meningkatkan viskositasnya (Donthi dkk. 2023).

Nanoemulgel merupakan sistem campuran di mana partikel-partikel kecil dari satu zat tersebar merata dalam zat lain yang terbentuk dari kombinasi emulsi dan gel. Komponen emulsi berfungsi melindungi obat dari degradasi enzimatik dan hidrolisis serta meningkatkan penetrasi bahan aktif ke dalam kulit. Selain mempercepat penetrasi obat melalui kulit, mempertahankan konsentrasi terapeutik obat dalam jangka waktu yang cukup juga sangat penting. Sementara itu, bagian gel berperan dalam meningkatkan viskositas dan daya sebar, sehingga memperpanjang waktu retensi dan menurunkan tegangan permukaan serta antar permukaan, yang pada akhirnya meningkatkan stabilitas. Nanoemulgel memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan sistem nano lainnya, seperti kapasitas muat obat yang tinggi, penetrasi dan difusi yang lebih baik, serta risiko iritasi kulit yang lebih rendah (Aithal dkk. 2020; Anand dkk. 2019). Salah satu keunggulan tambahan dari nanoemulgel adalah kemampuannya dalam menurunkan risiko efek samping yang kerap muncul pada formulasi tradisional, seperti iritasi kulit atau reaksi alergi. Nanoemulgel menjadi alternatif potensial terhadap hambatan dalam sediaan obat yang sulit ditangani dengan metode konvensional (Athallah dkk. 2024).

Nanoemulgel adalah bentuk sediaan topikal yang menggabungkan emulsi berukuran nano (1–100 nm) ke dalam matriks gel berbasis hidrofilik. Kehadiran fase minyak, surfaktan, serta ko-surfaktan dalam sediaan ini mampu mempercepat penetrasi bahan aktif ke dalam kulit, sehingga

mendukung peningkatan efisiensi terapi. Ukuran partikel memegang peran penting dalam efektivitas sistem pengantaran obat, terutama karena adanya hambatan berupa barier membran kulit. Partikel berukuran lebih kecil memiliki kemampuan yang lebih tinggi untuk melewati barier membran kulit tersebut, sehingga memungkinkan peningkatan efektivitas terapeutik (Imanto dkk. 2019).

2.5.2 Klasifikasi Nanoemulgel

Nanoemulgel merupakan sediaan yang terbentuk dari emulsi baik tipe minyak dalam air (M/A) maupun air dalam minyak (A/M) yang kemudian diintegrasikan ke dalam matriks gel. Gel ini dibuat dengan bantuan bahan pengental yang memungkinkan transformasi emulsi menjadi sediaan dengan konsistensi lebih pekat, partikel lebih kecil, stabilitas tinggi, serta tidak berminyak (Ojha dkk. 2022).

Pada fase air, air murni atau air yang telah disuling yang berperan dalam mengubah bentuk emulsi menjadi emulgel, dan pada fase minyak pemilihan komponen minyak harus menjamin bahwa fase minyak yang digunakan bersifat murni dan terlindungi dari kontaminan seperti peroksida, radikal bebas, serta asam lemak lainnya. Penentuan jenis minyak dalam nanoemulsi didasarkan pada struktur rantai hidrokarbonnya, dengan memperhatikan prinsip-prinsip emulsifikasi dan kestabilan konsistensi (Donthi dkk. 2023).

2.5.3 Formulasi Sediaan Nanoemulgel

Formulasi sediaan nanoemulgel melibatkan beberapa komponen utama dan tahapan pembuatan untuk menghasilkan nanoemulgel yang stabil dan

efektif, Ansari dkk. (2025) dan Donthi dkk. (2023) memformulasikan komponen penting dalam nanoemulgel, yang terdiri dari:

- a. Fase minyak (*Oil phase*): Pemilihan jenis dan jumlah minyak dalam nano-emulgel ditentukan oleh tujuan penggunaan formulasinya. Karakteristik seperti daya tembus, kestabilan, dan viskositas nano-emulsi sangat dipengaruhi oleh jenis dan jumlah lipid yang digunakan sebagai fase minyak. Pada aplikasi farmasi dan kosmetik, fase minyak umumnya terdiri dari lipid alami atau sintetis, kecuali bila minyak itu sendiri merupakan zat aktif. Hidrofobisitas minyak sangat penting dalam menciptakan emulsi yang stabil. Minyak dengan tingkat hidrofobisitas rendah justru meningkatkan proses emulsifikasi namun dapat menurunkan kelarutan senyawa lipofilik.
- b. Surfaktan: surfaktan berperan penting dalam stabilisasi nano-emulsi yang terdiri dari dua fase yang tidak dapat tercampur. Peran utamanya adalah menurunkan tegangan antarpermukaan, sehingga mencegah penggabungan droplet berukuran nano.
- c. Ko-surfaktan: ko-surfaktan berperan mendukung surfaktan utama dalam proses emulsifikasi minyak ke dalam fase air dengan menurunkan tegangan antar permukaan dan meningkatkan kestabilan emulsi. Kehadiran ko-surfaktan memberikan fleksibilitas pada lapisan antar permukaan serta memungkinkan terbentuknya tegangan. Interaksi antara surfaktan dan ko-surfaktan, serta pembagian obat ke dalam fase yang tidak saling larut, sangat mempengaruhi pelepasan obat dari sistem nano-emulgel.

- d. Gelling agent: berfungsi memberikan formulasi struktur agen pembentuk gel, agen pembentuk gel yang digunakan yaitu Karbopol, HPMC, dan tragakan.
- e. Pengawet: merupakan bahan kimia yang berfungsi untuk memperpanjang masa simpan dan sebagai pelindung.
- f. Antioksidan: merupakan senyawa kimia yang ditambahkan dalam formulasi untuk menghambat proses oksidasi pada berbagai komponen. Contoh zat ini antara lain butil hidroksi toluena dan askorbil palmitat.

2.5.4 Evaluasi Sediaan Nanoemulgel

Sebelum nanoemulgel digunakan, perlu dilakukan serangkaian pengujian terlebih dahulu untuk memastikan mutu, efektivitas, serta aspek keamanannya. Evaluasi ini berfungsi untuk menilai karakteristik fisikokimia maupun kestabilan dari sediaan yang telah diformulasikan. Beberapa jenis pengujian yang umum dilakukan meliputi uji organoleptik, pH, daya sebar, viskositas, homogenitas, serta daya lekat. Keseluruhan tahapan ini bertujuan untuk menjamin bahwa produk yang dihasilkan memenuhi standar kualitas dan dapat digunakan secara aman serta optimal.

- a. Uji Organoleptik: Uji ini menggunakan pancaindra manusia sebagai alat utama untuk menilai sifat fisik dari sediaan, seperti warna, bau, rasa, tekstur, dan tampilan visual secara umum. Meskipun sering diterapkan dalam industri makanan dan minuman, metode ini juga relevan dalam evaluasi kosmetik dan farmasetikal untuk mengamati penerimaan dan kenyamanan pemakaian oleh pengguna akhir.

- b. Uji pH : Pengujian pH bertujuan untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasaan produk. Nilai pH yang ideal penting untuk menjamin stabilitas dan kompatibilitas sediaan dengan kulit. Pengukuran dilakukan menggunakan pH meter atau kertas indikator, dengan kisaran skala dari 0 (sangat asam) hingga 14 (sangat basa), dan titik netral pada angka 7.
- c. Uji Daya Sebar: Uji ini mengukur seberapa luas sediaan seperti gel mampu tersebar saat diaplikasikan pada permukaan. Parameter utama yang dinilai termasuk diameter sebaran serta kecepatan penyebaran. Hasil dari uji ini berkaitan erat dengan kenyamanan pengguna dan efektivitas penyerapan bahan aktif ke kulit.
- d. Uji Viskositas : Uji viskositas dilakukan untuk menilai tingkat kekentalan sediaan, yang akan berpengaruh terhadap kemudahan aplikasi, stabilitas selama penyimpanan, serta aliran bahan saat digunakan. Viskositas yang terlalu rendah dapat menyebabkan sediaan terlalu cair, sedangkan yang terlalu tinggi bisa menyulitkan pemakaian.
- e. Uji Homogenitas: Homogenitas mengacu pada keseragaman distribusi bahan aktif maupun eksipien di seluruh bagian sediaan. Pemeriksaan ini dapat dilakukan melalui observasi visual, pengamatan mikroskopik, atau analisis laboratorium terhadap sampel yang diambil dari berbagai bagian produk untuk memastikan tidak terjadi pemisahan fase.
- f. Uji Daya Lekat: Uji daya lekat bertujuan untuk mengevaluasi kemampuan sediaan dalam mempertahankan kontak dengan permukaan kulit atau jaringan target. Kemampuan adhesi yang baik sangat penting dalam

meningkatkan waktu kontak sediaan dengan kulit, sehingga memperbesar peluang penetrasi obat dan efektivitas terapeutiknya (Damayanti dkk. 2019).

2.6 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)



Gambar 2.7 Tikus wistar (inotiv 2021).

Rattus, atau tikus, merupakan salah satu hewan yang paling umum digunakan dalam penelitian ilmiah. Tikus dianggap cocok untuk berbagai penelitian karena kemudahan dalam pemeliharaan serta telah banyak diketahui sifat biologis dan fisiologisnya. Umumnya, tikus memiliki masa hidup hingga sekitar 3,5 tahun dan mengalami pertumbuhan berat badan sekitar 5 gram setiap hari. Dibandingkan spesies tikus lainnya, tikus laboratorium cenderung memiliki kematangan seksual yang lebih cepat, tidak terikat pada musim kawin tertentu, dan memiliki kemampuan reproduksi yang tinggi (Rejeki dkk. 2019).

Dibandingkan dengan mencit, tubuh tikus lebih besar dan tingkat kecerdasannya lebih tinggi. Tikus dewasa dapat mencapai bobot hingga 450 gram. Jenis yang paling sering digunakan dalam penelitian adalah tikus putih, karena sifatnya yang relatif jinak, mudah diperlakukan dalam prosedur laboratorium, tidak terlalu sensitif terhadap cahaya, dan cenderung tidak hidup berkelompok. Aktivitas tikus jenis ini juga tidak terlalu terganggu oleh kehadiran manusia di sekitarnya. Meski demikian, tikus bisa menjadi agresif bila diperlakukan dengan kasar atau mengalami kekurangan nutrisi, bahkan

dapat menyerang. Tikus memiliki banyak kemiripan biologis dengan manusia, terutama dalam sistem reproduksi, sistem saraf, serta kerentanannya terhadap berbagai penyakit seperti kanker, diabetes, dan gangguan kecemasan. Kesamaan tersebut disebabkan oleh kemiripan struktur DNA dan ekspresi genetik, di mana sekitar 98% gen yang dimiliki manusia memiliki padanannya pada gen tikus (Rejeki dkk. 2019).

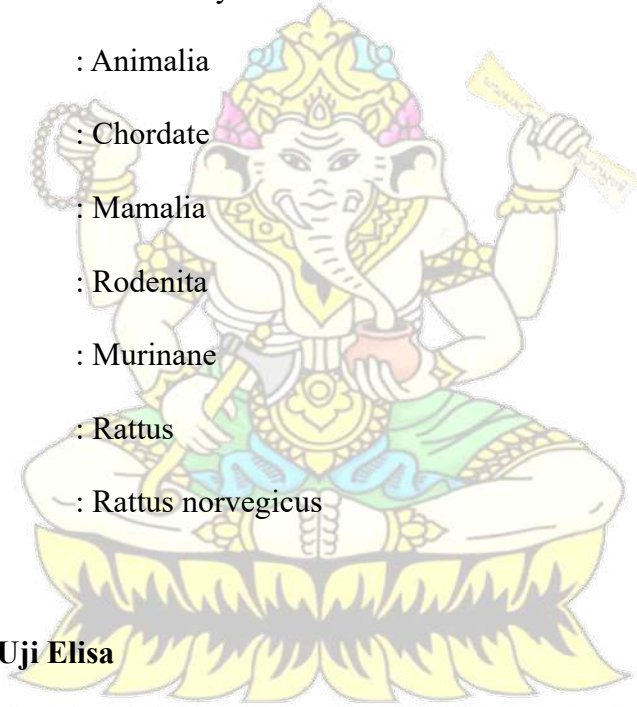
Hewan ini tergolong satwa liar dengan ciri morfologi berupa kepala, tubuh, dan leher yang ditutupi oleh rambut. Tikus memiliki kepala yang cukup lebar, telinga panjang, bibir dan daun telinga yang lentur, serta ekor yang tampak bersisik. Secara umum, tikus memiliki rentang hidup antara dua hingga tiga tahun, dengan fase reproduksi aktif yang berlangsung sekitar satu tahun. Masa kehamilan pada spesies ini berkisar antara 20 hingga 22 hari. Tikus mencapai kedewasaan seksual dalam rentang usia 40 hingga 60 minggu, memiliki periode kawin selama sekitar dua minggu, dan mengalami siklus estrus setiap 4 hingga 5 hari. Tikus memiliki kemampuan sensorik yang sangat baik dalam hal pendengaran, penciuman, dan perabaan, meskipun ketajaman penglihatannya relatif rendah. Di bagian belakang mata, terdapat kelenjar hardarian yang menempati sebagian ruang orbita dan bertugas menghasilkan lipid serta pigmen porfirin, yang memiliki sifat fluoresens ketika terkena cahaya ultraviolet. Sekresi dari kelenjar ini cenderung meningkat saat tikus mengalami kondisi stres atau menderita penyakit (Rejeki dkk. 2019).

Susunan gigi tikus mencakup satu gigi seri di bagian atas dan bawah, tanpa gigi taring maupun premolar, serta tiga gigi molar pada rahang atas dan bawah. Ciri khas dari gigi serinya adalah warna kuning-oranye, dengan gigi seri bawah

berukuran sekitar tiga kali lebih panjang dibandingkan gigi seri atas. Tikus bernapas melalui hidung, perkembangan testis dimulai sejak usia 3-4 minggu, dan mereka memiliki enam pasang kelenjar mamma yang terletak simetris di sepanjang garis tengah tubuh (Rejeki dkk. 2019).

Klasifikasi sistem orde tikus yaitu:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordate
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodenita
Famili	: Murinane
Genus	: Rattus
Spesies	: Rattus norvegicus



2.7 Uji Elisa

2.7.1 Definisi Uji Elisa

Uji *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) merupakan suatu metode imunologi yang secara luas diaplikasikan dalam penelitian dasar sains, kajian aplikasi klinis, serta prosedur diagnostik. Prinsip dasar teknik ini bertumpu pada interaksi spesifik antara antigen yakni protein target dengan antibodi primer yang dirancang untuk mengenali antigen tersebut. Keberadaan antigen dalam sampel dikonfirmasi melalui aktivitas katalitik dari antibodi yang telah dikonjugasikan dengan enzim terhadap substrat tertentu yang ditambahkan ke dalam reaksi. Hasil reaksi enzimatik ini kemudian menghasilkan produk yang dapat diidentifikasi secara kualitatif melalui inspeksi visual atau diukur secara kuantitatif dengan bantuan

instrumen seperti luminometer atau spektrofotometer (Hayrapetyan dkk. 2023).

Uji *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yang bertujuan untuk mendeteksi antibodi, maka permukaan mikrotiter plate dilapisi (coated) dengan antigen spesifik. Sebaliknya, apabila yang ingin dideteksi adalah antigen, maka pelapisan dilakukan menggunakan antibodi yang sesuai. Keunggulan utama dari metode ini dibandingkan dengan teknik imunologi lainnya terletak pada penggunaan antibodi yang memiliki spesifisitas tinggi, sehingga hasil deteksi terhadap analit menjadi lebih akurat dan dapat diandalkan, pada metode ini spesimen yang biasa dipakai berupa cairan misalnya serum atau hasil ekstraksi dalam bentuk infusa berbagai bahan (Santosa. 2020).

2.7.2 Klasifikasi Uji Elisa

Terdapat beragam jenis metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yang telah dikembangkan secara spesifik untuk menyesuaikan dengan tujuan dan kebutuhan analisis molekuler dalam berbagai bidang penelitian serta didasarkan pada reaksi antara antigen dan antibodi yang telah dikonjugasikan dengan enzim tertentu. Menurut Santosa (2020) Uji Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) dibagi menjadi dua yaitu kompetitif dan non kompetitif. ELISA dengan teknik kompetitif yaitu menggunakan konjugat antibodi-enzim atau antigen-enzim. Sedangkan ELISA dengan teknik non kompetitif menggunakan antibodi primer dan sekunder di konjugasikan dengan enzim yang berfungsi sebagai signal.

Menurut Hayrapetyan dkk. (2023) Uji Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) dibagi atas:

- a. Metode ELISA Langsung (*Direct ELISA*) : Pada teknik ELISA langsung, proses dimulai dengan melapisi mikrotiter plate menggunakan antigen target, diikuti inkubasi pada suhu 37 °C selama satu jam atau semalaman pada suhu 4 °C. Setelah itu, plate dicuci untuk menghilangkan antibodi yang tidak terikat dan dilakukan tahap blocking menggunakan protein seperti Bovine Serum Albumin (BSA) atau ovalbumin guna mencegah ikatan non-spesifik yang bisa menghasilkan hasil positif palsu. Setelah blocking, antibodi primer yang telah dikonjugasikan dengan enzim ditambahkan dan diinkubasi lagi selama satu jam.
- b. ELISA Tidak Langsung (*Indirect ELISA*) dan Sandwich ELISA: ELISA tidak langsung hampir serupa dengan metode langsung, namun melibatkan dua antibodi: antibodi primer yang mengenali antigen, dan antibodi sekunder yang terkonjugasi enzim dan spesifik terhadap antibodi primer. Teknik ini lebih sensitif dan fleksibel karena dapat menggunakan berbagai antibodi primer, meskipun ada risiko reaktivitas silang antar antibodi sekunder. Sementara itu, ELISA sandwich dimulai dengan pelapisan antibodi penangkap ke dalam plate, yang kemudian mengikat antigen dan dilanjutkan dengan antibodi deteksi serta antibodi sekunder yang berlabel enzim. Metode ini dikenal paling sensitif, namun membutuhkan waktu lebih lama dan biaya lebih besar karena perlunya pasangan antibodi yang cocok.
- c. ELISA Kompetitif: berbeda dengan metode lainnya, ELISA kompetitif digunakan untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen tertentu dalam serum

uji. Dua antibodi digunakan: antibodi yang terkonjugasi enzim dan antibodi dalam serum pasien (jika positif). Keduanya bersaing untuk berikatan dengan antigen di plate. Warna yang muncul menandakan hasil negatif karena antigen terikat oleh antibodi berlabel enzim. Jika tidak ada perubahan warna, berarti antibodi dalam serum telah berikatan dengan antigen. Meskipun sensitivitasnya rendah dan tidak cocok untuk sampel encer, metode ini memiliki keunggulan berupa kebutuhan pemurnian sampel yang rendah dan kemampuan mengukur antigen dalam rentang luas serta antigen kecil dengan variabilitas rendah.

