

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap individu memiliki hak asasi mengenai kesehatan gigi dan mulut. Kesehatan gigi dan mulut merupakan gambaran keadaan mulut, gigi, dan struktur di dalam rongga mulut dalam kondisi sehat yang memungkinkan individu untuk melakukan fungsi penting seperti makan, bernapas, dan berbicara. Rongga mulut merupakan tempat masuknya mikroorganisme yang menyebabkan infeksi dan memengaruhi kesehatan umum. Kesehatan gigi dan mulut adalah salah satu aspek yang akan memengaruhi kualitas individu. Jika gigi dan mulut sehat maka individu menjadi lebih percaya diri, mampu bersosialisasi, dan bekerja tanpa rasa sakit.

Di Indonesia, penyakit gigi dan mulut menjadi keluhan terbanyak dari masyarakat dan menduduki penyakit peringkat pertama. Pada tahun 2022 mencapai 3,5 miliar orang di seluruh dunia mengalami penyakit gigi dan mulut (Anonim 2023). Di dalam rongga mulut terdiri dari mukosa yang memiliki fungsi sebagai pelindung rongga mulut dari trauma, penyakit, dan agen karsinogenik. Hal tersebut bagi sebagian orang tidak berbahaya tapi untuk sebagian orang bisa menjadi komplikasi (Langlais dkk. 2017).

Salah satu penyakit gigi dan mulut yang sering terjadi pada mukosa adalah ulkus. Ulkus pada mukosa mulut dapat disebabkan oleh trauma, defisiensi nutrisi, manifestasi kelainan sistemik, dan keganasan. Ulkus yang disebabkan oleh trauma disebut dengan ulkus traumatikus. Ulkus traumatikus disebabkan karena adanya trauma fisik, kimia, iatrogenik, dan termal (Regezi

dkk. 2017). Ulkus pada mukosa ditandai dengan adanya hilangnya epitelium permukaan akibat dari rusaknya permukaan jaringan yang lebih dalam dari jaringan sekitarnya. Trauma pada mukosa mulut yang menimbulkan ulkus akan memberikan rasa nyeri dan ketidaknyamanan pasien (Anindita dkk. 2013). Di dalam rongga mulut ulkus traumatikus dapat terjadi pada mukosa yang berkeratin atau mukosa tidak berkeratin (Glick 2015).

Ulkus traumatikus akan menimbulkan lesi atau luka pada rongga mulut. Ulkus traumatikus merupakan lesi tunggal dan *multiple* yang memiliki bentuk tepi yang tidak beraturan yang dikelilingi daerah yang eritema dan ditutupi oleh pseudomembran yang berwarna putih kekuningan yang terdiri dari eksudat fibrin. Secara klinis, ulkus traumatikus merupakan inflamasi pada mukosa rongga mulut yang bersifat akut atau kronis (Regezi dkk. 2017). Saat terjadi ulkus traumatikus pada mukosa mulut maka akan memicu respon inflamasi tubuh untuk memperbaiki kerusakan dan melawan infeksi. Proses penyembuhan luka mengalami empat fase yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Ulkus traumatikus akan sembuh dalam waktu 7-10 hari tanpa meninggalkan jaringan parut setelah faktor penyebabnya dihilangkan (Cawson 2002). Terapi ulkus traumatikus dapat sembuh sendiri dan hanya perlu diamati. Namun, proses penyembuhannya ulkus traumatikus dapat dibantu oleh obat-obatan yang dapat mengurangi reaksi inflamasi yang akan muncul sehingga proses penyembuhan lebih cepat.

Adapun obat-obat sintesis dapat digunakan untuk mempercepat proses penyembuhan seperti klorheksidin, povidon iodine, atau kortikosteroid topikal (Teixeira dkk. 2019). Golongan kortikosteroid topikal yang sering digunakan

adalah *triamcinolone acetonide*. *Triamcinolone acetonide* merupakan obat kortikosteroid yang memiliki efek dapat mengurangi tanda dan gejala inflamasi pada mukosa oral (Sharma & Garg 2018). Efek samping mungkin terjadi saat penggunaan *triamcinolone acetonide* adalah rasa pahit pada mulut. Selain pengobatan sintetis, masyarakat juga sering menggunakan bahan dari alam sebagai pengobatan alternatif. Pengobatan yang menggunakan bahan alam memiliki kelebihan yaitu menimbulkan efek samping yang ringan.

Indonesia memiliki potensi sumber daya alam yang melimpah dan berkhasiat. Masyarakat Indonesia memanfaatkan potensi sumber daya alam sebagai obat herbal untuk mengatasi masalah kesehatan. Hal tersebut berkaitan dengan pola hidup kembali kepada alam (*back to nature*) untuk mencari sumber pengobatan yang aman, alami, tidak berdampak buruk bagi kesehatan, dan ramah lingkungan (Sutana 2020). Penggunaan obat herbal di Indonesia merupakan bagian dari budaya bangsa dan banyak dimanfaatkan oleh masyarakat lokal pada umumnya. Masyarakat lokal yang tinggal pada suatu tempat dalam jangka panjang, dapat menjadi aset dalam upaya pengelolaan dan konservasi tanaman obat.

Obat herbal di Indonesia sudah ada sejak lama. Salah satunya terbukti dengan adanya Lontar Usada Bali. Pada Lontar Usada Bali terdapat Lontar Taru Premana yang membahas mengenai jenis tumbuhan yang digunakan dalam pengobatan tradisional di Bali (Arsana 2019). Salah satu tanaman obat yang digunakan adalah daun cemcem (*Spondias pinnata (L.f) Kurz*). Masyarakat Bali memanfaatkan daun cemcem (*Spondias pinnata (L.f) Kurz*) sebagai minuman tradisional yang berguna untuk meningkatkan nafsu makan

dan juga dapat dimanfaatkan sebagai bumbu tambahan dalam pengolahan makanan (Ariati dkk. 2025). Pada tahun 2020 penggunaan obat tradisional menjadi populer di masyarakat, khususnya di Bali dengan persentase penggunaan sebesar 60,36% (Anonim 2020).

Daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz) memiliki kandungan senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin, saponin, dan fenol. Senyawa aktif tersebut memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba, dan penyembuhan luka (Jain dkk. 2014; Bakti dkk. 2022) yang efektif untuk mengobati berbagai masalah kesehatan, seperti luka bakar, sakit kulit, batuk, disentri, dan luka. Senyawa tersebut dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka dengan mengatur respon inflamasi dan meningkatkan regenerasi jaringan. Bagian dari tanaman cemcem seperti akar dan buahnya dapat juga digunakan untuk mengatasi masalah kesehatan seperti rematik dan laringitis (Poojary dkk. 2018; Panda dkk. 2014). Ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Phorphyromonas gingivalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella typhi* (Bakti dkk. 2022; Wulansari & Armayanti 2018). Salah satu aspek yang penting dalam penyembuhan luka adalah mengatur jumlah dan aktivitas sel neutrofil.

Salah satu tahap utama dalam respon peradangan adalah akumulasi sel-sel inflamasi, terutama neutrofil di area luka. Neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan pertama tubuh terhadap infeksi dan berperan dalam pembersihan jaringan yang rusak. Namun, jika jumlah neutrofil terlalu banyak atau berlangsung terlalu lama, hal ini dapat memperburuk peradangan dan

memperlambat penyembuhan luka (Agustian dkk. 2016). Oleh karena itu, suatu terapi yang dapat mengatur jumlah neutrofil dan mengurangi peradangan berlebih akan sangat bermanfaat dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Salah satu obat antiinflamasi dapat digunakan secara topikal pada luka adalah sediaan berupa gel.

Gel yang digunakan untuk terapi lesi di mukosa menggunakan gel topikal. Gel topikal dapat memberikan sifat adsorpsi yang baik karena dapat berpenetrasi langsung ke daerah mukosa atau kulit (Sulastri dkk. 2016). Penggunaan gel dapat memberikan efek terapeutik langsung pada area luka, meningkatkan penyerapan zat aktif ke dalam kulit, dan merangsang proses penyembuhan. Sediaan gel memungkinkan distribusi merata dan mudah digunakan tanpa meninggalkan residu yang mengganggu. Pada penelitian sebelumnya mengenai ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata (L.f) Kurz*) pada konsentrasi 20%, 40% dan 60% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella typhi* (Wulansari & Armayanti 2018).

Berdasarkan uraian di atas, penulis akan melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas dari pemakaian gel konsentrasi 40% dan 60% dari ekstrak daun cemcem terhadap jumlah neutrofil ulkus traumatikus pada tikus wistar jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat muncul suatu rumusan masalah, yaitu:

Apakah pemberian gel ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz) efektif menurunkan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pemberian gel ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz) efektif menurunkan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pemberian gel ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz) konsentrasi 40% dan 60% terhadap menurunkan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Diharapkan penelitian ini memberikan dasar ilmiah dalam menambah wawasan dan informasi para akademisi, khususnya di bidang kedokteran gigi, serta menambah literatur penelitian tentang pengaruh pemberian gel ekstrak daun cemcem sebagai pengobatan herbal dalam penyembuhan ulkus traumatikus.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian dijadikan pertimbangan sebagai bahan acuan untuk membuat suatu inovasi baru pengobatan herbal dengan pemanfaatan daun cemcem dalam bentuk sediaan gel untuk penyembuhan ulkus traumatikus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Traumatikus

2.1.1 Definisi Ulkus Traumatikus

Ulkus merupakan manifestasi patologis dari hilangnya struktur epitel mukosa mulut yang melebihi membran basalis. Pada mukosa mulut, ulkus dapat disebabkan oleh trauma, defisiensi nutrisi, manifestasi kelainan sistemik, dan keganasan. Ulkus yang disebabkan oleh trauma disebut dengan ulkus traumatikus. Ulkus traumatikus disebabkan karena adanya trauma fisik, kimia, iatrogenik, dan termal (Regezi dkk. 2017). Trauma pada mukosa mulut yang menimbulkan ulkus akan memberikan rasa nyeri dan ketidaknyamanan pasien (Anindita dkk. 2013). Di dalam rongga mulut ulkus traumatikus dapat terjadi pada mukosa yang berkeratin atau mukosa tidak berkeratin. Mukosa yang berkeratin seperti palatum, gingiva, dan lidah sedangkan mukosa yang tidak berkeratin seperti mukosa bukal, mukosa labial, dan dasar mulut (Glick 2015).

Ulkus traumatikus memiliki bentuk dan ukuran yang tergantung pada penyebab trauma yang terjadi. Ulkus memiliki ukuran dari milimeter hingga sentimeter. Ulkus traumatikus merupakan lesi tunggal yang memiliki bentuk tepi yang tidak beraturan yang dikelilingi daerah yang eritema, dan ditutupi oleh pseudomembran yang berwarna putih kekuningan yang terdiri dari eksudat fibrin. Secara klinis, ulkus traumatikus merupakan inflamasi pada mukosa rongga mulut yang bersifat akut atau kronis (Regezi dkk. 2017). Ulkus traumatikus yang bersifat akut menimbulkan rasa sakit

dan memiliki bentuk ulkus yang bervariasi tergantung dari penyebab trauma ulkus sedangkan ulkus traumatikus yang bersifat kronis menimbulkan rasa sakit yang ringan atau individu tidak merasakan sakit dan individu tidak mengetahui penyebab trauma (Umayah dkk. 2021).

2.1.2 Etiologi Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus memiliki etiologi yang bervariasi. Berikut beberapa faktor penyebab terjadinya ulkus traumatikus, yaitu:

a. Trauma fisik



Gambar 2. 1 Ulkus traumatikus akibat alat ortodontik (Scully 2013).

Trauma fisik disebabkan karena terdapat gigi yang tajam atau patah yang melukai mukosa, kontak antara mukosa dengan makanan atau gigi yang tajam, tergigit saat makan atau berbicara, kebiasaan menggigit pipi, penggunaan alat-alat kedokteran gigi seperti tepi plat gigi tiruan dan alat ortodontik. Lesi tersebut biasanya ditemukan pada area tepi lidah, mukosa pipi, dan mukosa bibir.

b. Trauma kimiawi.



Gambar 2. 2 Ulkus traumatikus pada lidah (Regezi dkk. 2017)

Trauma kimia diakibatkan oleh adanya iritasi kimiawi pada mukosa mulut yang dapat berasal dari tablet aspirin, krim sakit gigi yang diletakkan pada gigi yang sakit, dan iritasi akibat penggunaan pasta gigi akan menyebabkan ulkus traumatikus pada mukosa mulut.

c. Trauma iatrogenik

Ulkus pada mukosa mulut juga dapat disebabkan oleh faktor iatrogenik. Trauma yang disebabkan oleh praktisi kesehatan secara tidak sengaja disebut dengan trauma iatrogenik. Contoh dari faktor iatrogenik yaitu, pada saat dokter gigi mengaplikasikan etsa gigi yang mengenai mukosa, penggunaan bur yang mengenai jaringan lunak, dan penggunaan *cotton roll* atau *saliva ejector* sehingga menimbulkan ulkus pada mukosa mulut.

d. Trauma termal



Gambar 2. 3 Ulkus traumatikus akibat *pizza burn* pada mukosa palatal (Glick, M 2015).

Ulkus traumatikus dari termal diakibatkan karena makan dan minuman yang panas dan juga dapat disebabkan karena bahan cetakan gigi termoplastik (Regezi dkk. 2012). Ulkus pada rongga mulut dapat dilihat pada pasien yang mengalami kemoterapi untuk kanker kepala dan leher, biasanya pada karsinoma sel skuamosa yang memerlukan radiasi dosis tinggi yaitu sebesar 60-70 Gy, ulkus sering muncul pada daerah yang terkena sinar. Jenis trauma yang menjadi penyebab ulkus

traumatikus dapat diketahui saat dilakukan pemeriksaan riwayat penyakit atau pemeriksaan klinis.

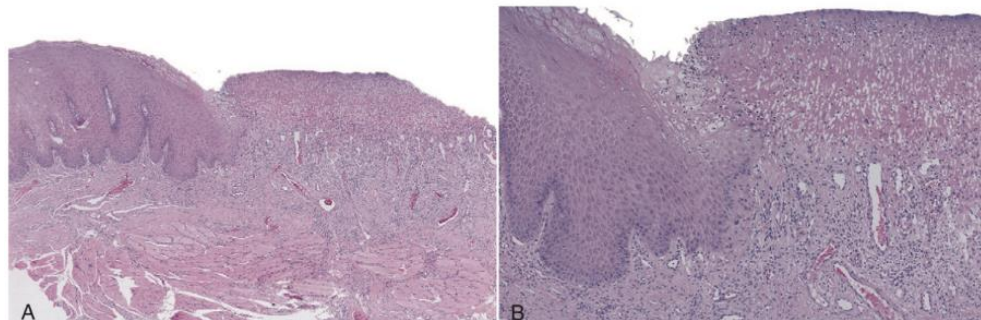
2.1.3 Gambaran Klinis Ulkus Traumatikus



Gambar 2. 4 Ulkus traumatikus pada lateral lidah (Regezi dkk. 2017)

Ulkus traumatikus memiliki gambaran klinis berupa lesi yang bervariasi dari segi bentuk dan ukuran. Bentuk lesi dari ulkus traumatikus biasanya berbentuk bulat hingga sabit dengan dasar berwarna merah atau putih kekuningan dan dikelilingi eritema. Durasi, intensitas, dan tipe trauma yang menyebabkan ukuran dari lesi bervariasi. Secara klinis, ulkus traumatikus dapat dibedakan menjadi ulkus traumatikus akut dan kronis. Ulkus traumatikus akut memiliki gambaran klinis berupa dasar ulkus yang berwarna putih kekuningan dan dibatasi margin eritema. Ulkus traumatikus kronis memiliki gambaran klinis berupa dasar putih kekuningan dan adanya indurasi pada bagian margin. Rasa sakit yang dirasakan individu dipengaruhi oleh kedalaman dan lokasi ulkus di rongga mulut. Ulkus traumatikus akan sembuh dalam waktu 7-10 hari tanpa meninggalkan jaringan parut setelah faktor penyebabnya dihilangkan (Laskaris 1994; Lewis dkk. 2012; Cawson 2002).

2.1.4 Histopatologi Ulkus Traumatikus



Gambar 2. 5 Ulkus traumatikus menunjukkan fibrin menutupi dasar jaringan granulasi yang meradang (Regezi dkk. 2017).

Ulkus traumatikus akut memiliki histopatologi yang menggambarkan hilangnya permukaan epitel yang digantikan oleh jaringan fibrin. Pada jaringan fibrin tersebut terkandung neutrofil. Pada dasar ulkus terdapat kapiler yang melebar dan terbentuk jaringan granulasi. Regenerasi epitel dimulai dari tepi ulkus, dengan sel-sel yang bermigrasi ke dasar jaringan granulasi dan di bawah bekuan fibrin sedangkan ulkus traumatikus kronis memiliki dasar jaringan granulasi dengan jaringan parut yang terbentuk lebih dalam. Regenerasi epitel kadang tidak terjadi karena trauma yang berulang atau faktor lokal yang tidak menguntungkan. Hal ini berkaitan dengan ekspresi molekul adhesi (integrin) yang tidak sesuai atau matriks ekstraseluler yang tidak memadai sebagai reseptor integrin keratinosit (Regezi dkk. 2012).

2.1.5 Patogenesis Ulkus Traumatikus

Saat terjadi ulkus traumatikus pada mukosa rongga mulut akan terjadi vasokonstriksi sebagai respon trauma, terjadi vasodilatasi dan aliran darah yang meningkat ke daerah trauma. Pada saat bersamaan, terjadi pelepasan histamin dari sel mast yang menyebabkan meningkatnya

permeabilitas kapiler dan aliran limfatik. Setelah itu, terjadi perubahan fase seluler berupa marginisasi leukosit di sepanjang dinding kapiler karena aliran darah melambat (Langkir 2015).

Setelah proses sel radang menyebabkan terjadinya eksudasi cairan yang berlanjut setelah 24 jam. Eksudasi cairan menyebabkan sel neutrofil dan makrofag meningkat. Pada fase awal, sel neutrofil mendominasi pembentukan eksudat cairan setelah itu akan didominasi dengan makrofag. Makrofag memiliki fungsi sebagai fagositosis pada organisme patalogis. Makrofag dapat melepas faktor pertumbuhan dan substansi lain yang mengawali dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi (Koh & Dipietro 2011).

Pada trauma, semi permeabilitas diperoleh dari pembuluh darah kecil sehingga aliran darah dan emigrasi leukosit berhenti. Hal itu menyebabkan terjadinya proses yang meradang kembali kedalam keadaan normal atau disebut dengan *remodelling* (Price & Wilson 2006). Epitel rongga mulut dapat mengalami regenerasi sel dikarenakan terjadinya pembelahan sel mitosis yang bermigrasi dan menggantikan sel yang mengalami luka. Pada saat tubuh mengalami luka, secara fisiologis tubuh akan merespon sehingga terjadi proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka ditandai dengan peningkatan infiltrasi sel inflamasi, vaskularisasi, densitas sel epitel, fibroblas, serat kolagen, angiogenesis, dan kontraksi luka (Miles dkk. 1993)

2.1.6 Terapi Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus akan sembuh dalam waktu 7-10 hari tanpa meninggalkan jaringan parut setelah faktor penyebabnya dihilangkan (Cawson 2002). Terapi ulkus traumatikus dapat sembuh sendiri dan hanya perlu diamati namun proses penyembuhannya dapat dibantu oleh obat-obatan seperti klorheksidin, povidon iodine, atau kortikosteroid topikal (Teixeira dkk. 2019). Golongan kortikosteroid topikal yang sering digunakan adalah *triamcinolone acetonide*. Penggunaan obat-obatan bertujuan untuk membantu mempercepat penyembuhan luka, mengurangi gejala seperti rasa nyeri, dan bertindak sebagai antiseptik atau antibakteri. Namun, berbagai penelitian menyatakan bahwa obat tersebut berpotensi menimbulkan efek samping dalam penggunaan jangka panjang (Regezi dkk. 2017).

2.2 Proses Penyembuhan Luka pada Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus merupakan lesi atau luka pada mukosa mulut yang disebabkan oleh trauma. Luka merupakan terganggunya struktur atau fisiologi integument yang memerlukan respon perbaikan jaringan normal atau tidak normal. Luka adalah kerusakan kontinuitas kulit, mukosa membran dan tulang atau organ tubuh yang lain (Velnar dkk. 2009). Luka akan menimbulkan efek pada tubuh seperti fungsi organ yang mengalami gangguan, adanya respon stres simpatis, pendarahan, pembekuan darah, kontaminasi bakteri, dan kematian sel. Luka berdasarkan waktunya dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu luka akut dan luka kronis. Pada saat terjadi luka, tubuh secara normal berusaha memperbaiki jaringan yang rusak dengan cara menimbulkan respon

terhadap cedera atau disebut dengan inflamasi. Inflamasi pada tubuh ditandai dengan adanya kalor (panas), rubor (kemerahan), tumor (bengkak), dolor (nyeri), dan *functio laesa* (gangguan fungsi) (Katzung 2014; Dorland 2006).

Proses penyembuhan luka merupakan proses biologis yang berkaitan dengan pertumbuhan dan regenerasi jaringan. Pada rongga mulut, proses penyembuhan luka memiliki proses yang unik dikarenakan terjadi pada rongga mulut yang memiliki saliva yang mengandung mikroorganisme (Shah dkk. 2020). Berdasarkan cara penyembuhannya terdiri dari dua jenis proses penyembuhan luka, yaitu penyembuhan primer dan penyembuhan sekunder. Penyembuhan primer adalah penyembuhan luka yang terjadi pada insisi luka dengan tepi yang dekat sehingga pembentukan jaringan parut terjadi seminimal mungkin sedangkan penyembuhan sekunder adalah penyembuhan luka yang kasar dan bercelah dengan banyak kerusakan jaringan sehingga proses penyembuhan lebih lambat dengan pembentukan jaringan parut yang lebih banyak. Proses penyembuhan luka melalui empat tahap secara berurutan dan saling tumpang tindih, yaitu (Katzung 2014; Dorland 2006):

a. Fase hemostasis

Fase hemostatis merupakan fase awal saat terjadi luka. Saat terjadi luka, darah akan keluar dari kulit dan mengalami kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler yang akan menimbulkan reaksi hemostatis. Reaksi hemostatis pada tubuh akan memicu trombosit atau platelet mengekspresikan membran sel sehingga trombosit akan beragregasi menempel dan membentuk massa (*clotting*). Massa pada trombosit akan mengisi cekungan pada luka membentuk matriks provisional sebagai

scaffold untuk migrasi sel. Agresi trombosit menyebabkan pembuluh darah mengalami vasokonstriksi selama 5 sampai dengan 10 menit. Hal tersebut mengakibatkan tubuh menjadi hipoksia, meningkatnya glikolisis, dan menurunnya pH yang akan direspon dengan vasodilatasi. Vasodilatasi pada pembuluh darah mengakibatkan terjadinya migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold* (Landen dkk. 2016; Wasdorp 2021).

Selain itu, kinase membran memicu migrasi leukosit/trombosit dengan meningkatkan permeabilitas Ca^{2+} dan mengaktifkan kolagenase/elastase. Sel trombosit mengalami degranulasi saat tiba di matriks. Sitokin bertindak sebagai pemicu untuk mengaktifkan dua bagian utama, yaitu bagian intrinsik dan ekstrinsik. Aktivasi kedua jalur ini secara berantai menyebabkan sel-sel neutrofil terstimulasi untuk bergerak atau berpindah (*bermigrasi*) menuju dan masuk ke dalam matriks (lingkungan atau jaringan sekitarnya). Sitokin yang dilepaskan oleh sel trombosit memiliki peranan dalam mengeluarkan Faktor-faktor inflamasi melepaskan berbagai faktor pertumbuhan kuat termasuk TGF- β , PDGF, IL-1, IGF-1, EGF, dan VEGF bersamaan dengan sitokin dan kemokin (Werner 2003).

b. Fase inflamasi

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari ke-5 setelah trauma. Tujuan utama fase ini adalah menghilangkan jaringan nekrotik dan mencegah kolonisasi atau infeksi oleh mikrobial patogen (Gutner 2007). Setelah hemostasis tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan

bakteri. Dengan adanya neutrofil maka dimulai respon peradangan yang ditandai dengan tumor, calor, rubor, dolor, dan *functio laesa*. Neutrofil, limfosit, dan makrofag adalah sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsi utama dari neutrofil, limfosit, dan makrofag adalah melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda-benda asing. Agen kemotaktik seperti produk bakteri, yaitu DAMP (*Damage Associated Molecules Pattern*), PAMP (*Pathogen Spesific Associated Molecules Pattern*), histamin, dan prostaglandin akan ditangkap oleh reseptor TLRs (*toll like receptor*) dan merangsang aktivasi jalur signalling intraseluler yaitu jalur NF κ B dan MAPK. Pengaktifan jalur ini akan menghasilkan ekspresi gen yang terdiri dari sitokin dan kemokin proinflamasi yang menstimulasi leukosit untuk ekstrasvasasi keluar dari sel endotel ke matriks provisional (Landen dkk. 2016).

Leukosit akan melepaskan banyak faktor untuk menarik sel yang akan memfagosit debris, bakteri, jaringan yang rusak serta pelepasan sitokin yang akan memulai proliferasi jaringan. Leukosit yang terdapat pada luka di dua hari pertama adalah neutrofil yang biasanya terdeteksi pada luka dalam 24 jam sampai dengan 36 jam setelah terjadi luka. Sel neutrofil membuang jaringan mati dan bakteri dengan fagositosis. Neutrofil mensekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa (Landen dkk. 2016).

Setelah berfungsi sebagai fagosit, neutrofil dieliminasi dari luka, biasanya dengan dimakan oleh makrofag atau melalui kematian sel.

Meskipun penting untuk pencegahan infeksi, kehadiran neutrofil yang berkepanjangan dapat menghambat penyembuhan luka dan mengubah luka akut menjadi luka kronis. Pada hari ketiga, monosit berubah menjadi makrofag dan memasuki luka. Makrofag melakukan fagositosis untuk menghilangkan bakteri dan jaringan mati, melepaskan sitokin anti-inflamasi, serta membantu proses penyembuhan (Gutner 2007).

c. Fase Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga hari ke-14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblas dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler. Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan 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. Tujuan fase proliferasi ini adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Terdapat tiga proses utama dalam fase proliferasi, antara lain (Gutner 2007; Landen dkk. 2016):

1. Neoangiogenesis

Angiogenesis merupakan proses alami terbentuknya pembuluh darah baru di dalam tubuh, baik dalam keadaan normal maupun patologis. Ketika terjadi kerusakan jaringan, angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi jaringan dan organ yang terkena

dengan membentuk pembuluh darah baru sebagai pengganti pembuluh darah yang rusak (Frisca dkk. 2009). Pada angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler-kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil di sekitarnya. Pembuluh darah kapiler terdiri atas sel-sel endotel dan perisit. Kedua jenis sel ini menyimpan informasi genetik untuk struktur kapiler dan jaringannya (Kalangi 2011).

Pada proliferasi terjadi angiogenesis yang disebut juga sebagai neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru. Pembentukan pembuluh darah baru biasanya terlihat berwarna merah karena terbentuknya kapiler-kapiler di daerah itu. Selama angiogenesis, sel endotel memproduksi dan mengeluarkan sitokin. Beberapa faktor pertumbuhan terlibat dalam angiogenesis antara lain *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), angiopoetin, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan TGF- β . Setelah pembentukan jaringan cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebihan akan mati dalam dengan proses apoptosis (Gutner 2007).

2. Fibroblas

Fibroblas memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Matriks ekstraselular inilah yang menjadi komponen yang paling keliatan pada skar di kulit. Dengan berjalannya waktu, matriks ekstraselular akan digantikan oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Kolagen ini tersusun atas 33% glisin, 25% hidroksiprolin, dan selebihnya berupa air, glukosa, dan galaktosa. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh

kolagen tipe I pada fase maturasi. Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* / (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF)-2, angiopoietin-1, dan thrombospondin akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis (Gurtner 2007).

3. Re-epitelisasi

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 dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Sel keratinosit akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit 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, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (Velnar 2009).

d. Fase *remodelling*

Fase *remodelling* ini berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut. Segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan

proses re-epitelisasi usai, fase ini pun segera dimulai. Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan remodeling kolagen. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- β menjadi myofibroblas, yakni fibroblas yang mengandung komponen mikofilamen aktif intraselular. Myofibroblas akan mengekspresikan α -SMA (*α -Smooth Muscle Action*) yang akan membuat luka berkontraksi. Matriks intraselular akan mengalami maturasi dan asam hyaluronat dan fibronectin akan di degradasi. Sekitar 80% kolagen pada kulit adalah kolagen tipe I dan 20% kolagen tipe III yang memungkinkan terjadinya *tensile strength* pada kulit. Diameter serat kolagen akan meningkat dan kolagen tipe III pada fase ini secara gradual digantikan oleh kolagen tipe I dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresi oleh fibroblas, makrofag & sel endotel. (Gurtner GC 2007; Velnar 2009) sedangkan pada jaringan granulasi mengekspresikan kolagen tipe 3 sebanyak 40% (Velnar 2009).

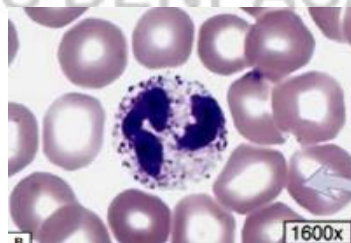
Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya. Setidaknya terdapat tiga prasyarat kondisi lokal agar proses penyembuhan luka dapat berlangsung dengan normal, yaitu: semua jaringan di area luka dan sekitarnya harus vital, tidak terdapat benda asing, tidak disertai kontaminasi eksekutif atau infeksi. Saat kadar produksi dan degradasi kolagen

mencapai keseimbangan dan terjadi fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka. Fase ini dapat berlangsung hingga 1 tahun lamanya atau lebih, tergantung dari ukuran luka dan metode penutupan luka yang dipakai. 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.

Kekuatan akhir yang dicapai tergantung pada lokasi terjadinya luka dan durasi lama perbaikan jaringan yang terjadi. Sintesis dan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler terjadi secara simultan dan biasanya terjadi keseimbangan antar kedua proses hingga 3 minggu setelah terjadinya luka sebelum akhirnya terjadi kestabilan. Penyembuhan luka dapat berhasil dengan baik apabila setiap fase penyembuhan yang terdiri dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* dilalui dengan baik (Velnar 2009).

2.3 Sel Neutrofil

2.3.1 Definisi Neutrofil



Gambar 2. 6 Sel neutrofil (Wangko & Karundeng 2014)

Sel neutrofil merupakan komponen sel darah putih granulosit terbanyak berkisar 60-70%. Neutrofil berbentuk lonjong *irregular* dengan diameter 12-15 μm pada sedian hapusan yang memiliki inti berlobus 2-5

lobus yang dihubungkan dengan benang kromatin halus. Neutrofil pada jaringan yang mengalami inflamasi yang tidak diberikan perlakuan memiliki jumlah 5-10 neutrofil (Zhang dkk. 2023). Neutrofil mengandung butiran tertentu dalam sitoplasma yang tidak dapat dipisahkan dengan mikroskop cahaya, sehingga sitoplasma berwarna merah muda pucat. Neutrofil adalah sel berumur pendek dengan waktu paruh 6-7 jam di dalam darah dan di dalam jaringan ikat bertahan hidup selama 1-4 hari (Soesilawati 2020).

Pada saat terjadi luka, sel radang akan melepaskan neutrofil. Neutrofil merupakan sel inflamasi yang berperan sebagai pertahanan pertama tubuh terhadap organisme asing. Sel nekrotik dan bakteri akan dicerna oleh neutrofil melalui enzim proteolitik (Dealy 2005). Reaksi inflamasi akan menimbulkan gejala klinis dan tanda seperti berwarna kemerahan karena kapiler melebar (rubor), rasa hangat (kalor), nyeri (dolor), pembengkakan (tumor), dan penurunan fungsi (*function laesa*) (Katzung 2014).

Eksudasi cairan (keluarnya cairan beserta sel radang neutrofil melalui membran luka) termasuk semua protein plasma (albumin, globulin, dan fibrinogen) akan keluar ke pembuluh darah dan berkumpul di dalam jaringan sekitar pembuluh darah, banyaknya produk radang di sekitar jaringan ditandai dengan neutrofil yang meningkat sehingga menimbulkan gejala pembengkakan atau biasa disebut dengan *oedema inflramatoir* atau edema. Hal ini menyebabkan penderita mengupayakan pengobatan (Kumar 2010).

2.3.2 Peran Neutrofil Pada Penyembuhan Luka

Fase inflamasi dimulai setelah adanya luka yang berlangsung selama 3-4 hari. Pada tahap ini, proses hemostasis dan fagositosis terjadi. Setelah luka terbentuk, maka terjadi vasokonstriksi yang menyebabkan pembekuan darah untuk menutupi area luka. Tahap berikutnya melibatkan vasodilatasi yang bertujuan meningkatkan aliran darah dan menyalurkan sel darah putih seperti neutrofil ke daerah luka yang bertujuan untuk menghancurkan bakteri. Hari kelima ke-5 proses penyembuhan luka telah melewati fase akhir inflamasi dan memasuki fase proliferasi. Pada fase peralihan dari fase inflamasi menuju fase proliferasi, neutrofil akan mengalami apoptosis dan ditelan oleh makrofag, proses ini memberikan sinyal penting bahwa proses peradangan berakhir (Reinke & Sorg 2012; Agustin dkk. 2016).

Neutrofil merupakan sel pertama yang mengalami infiltrasi ke area luka selama 72 jam awal dan berperan dalam mencegah kontaminasi berkembangnya menjadi infeksi. Melalui mekanisme kemotaksis, neutrofil bermigrasi ke lokasi luka dan melakukan fagositosis terhadap bakteri, debris, melepaskan protease, *reactive oxygen species* (ROS), dan *neutrophil extracellular traps* (NETs) untuk mengeliminasi patogen. Aktivitas tersebut krusial dalam menjaga sterilitas luka dan memfasilitasi kelanjutan proses penyembuhan. Namun, keberlanjutan aktivasi neutrofil dapat menginduksi kerusakan jaringan dan berkontribusi pada pembentukan luka kronis. Oleh karena itu, apoptosis neutrofil dan makrofag merupakan tahap yang

memastikan transisi yang tepat menuju tahap proliferasi (Wilgus dkk. 2013; Kolaczowska & Kubes 2013).

2.4 Cemcem

Pada Lontar Usada Bali terdapat Lontar Taru Premana yang membahas mengenai jenis tumbuhan yang digunakan dalam pengobatan tradisional di Bali. Pada lontar, salah satu tanaman obat yang digunakan adalah daun cemcem. Masyarakat bali memanfaatkan daun cemcem menjadi olahan minuman herbal tradisional yang dinamakan dengan loloh (Arsana 2019).



Gambar 2. 7 Daun cemcem (Sutana 2020)

2.4.1 Klasifikasi Cemcem

Tanaman *Spondias pinnata* (Lf) Kurz diklasifikasikan sebagai berikut (Saimah, 2010):

Kingdom	: plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Sapindales
Familia	: Anacardiaceae
Genus	: Spondias
Spesies	: <i>Spondias pinnata</i> (Lf) Kurz

2.4.2 Morfologi Cemcem

Cemcem merupakan tumbuhan yang berasal dari Indonesia. Cemcem memiliki nama latin *Spondias pinnata (Lf) Kurz*. Tanaman cemcem memiliki tinggi ± 20 m. Cemcem memiliki batang yang berbentuk tegak, bulat, berkayu, permukaan yang halus, percabangan simpodial, dan putih kehijauan. Daun cemcem memiliki majemuk, lonjong, menyirip ganjil, tersebar, pangkal runcing, ujung meruncing, pertulangan menyirip, tepi rata, panjang 5-8 cm, lebar 3-6 cm, berwarna hijau. Bunga majemuk, bentuk malai, di ketiak daun dan diujung cabang, panjang 24-40 cm, kelopak panjang ± 5 cm, ungu, benang sari delapan, kuning, mahkota empat sampai lima, lanset, putih, kekuningan. Buah buni, lonjong, berdaging, diameter ± 5 cm, berserat, hijau, kekuningan, biji bulat, berserat kasar-kasar, putih kekuningan, akar tunggang berwarna coklat tua (Sutana 2020).

2.4.3 Kandungan dan Manfaat Kegunaan Daun Cemcem sebagai Penyembuhan Luka

Tanaman cemcem atau kecemcem (*Spondias pinnata (Lf) Kurz*) merupakan tanaman yang sering digunakan oleh masyarakat Bali sebagai tanaman obat tradisional. Daun cemcem (*Spondias pinnata (Lf) Kurz*) memiliki kandungan senyawa aktif atau metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin, saponin, dan fenol. Senyawa aktif tersebut memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba, dan penyembuhan luka (Jain dkk. 2014; Bakti dkk. 2022) yang efektif untuk mengobati berbagai masalah kesehatan, seperti luka bakar, sakit kulit, batuk, disentri, dan luka. Senyawa tersebut dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka dengan

mengatur respon inflamasi dan meningkatkan regenerasi jaringan. Bagian dari tanaman cecem seperti akar dan buahnya dapat juga digunakan untuk mengatasi masalah kesehatan seperti rematik dan laringitis (Poojary dkk. 2018; Panda dkk. 2014). Masyarakat bali menggunakan daun cecem sebagai minuman tradisional atau dikenal dengan loloh. Loloh cecem dapat mengobati diabetes, sakit perut, dan urolitiasis (Sujarwo 2015).

Ekstrak daun cecem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella typhi* (Wulansari & Armayanti 2018). Selain itu, ekstrak daun cecem dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* (Bekti dkk. 2022). Untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder pada daun tanaman maka dilakukan uji fitokimia. Hasil uji fitokimia ekstrak daun cecem menghasilkan kandungan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin, saponin dan fenol. Kandungan senyawa alkaloid, fenol, dan flavonoid pada ekstrak daun cecem akan membentuk kompleks pada dinding sel bakteri yang menyebabkan penghambatan metabolisme dan kematian sel bakteri. Berikut senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada daun cecem, yaitu (Wulansari & Armayanti 2018; Bekti dkk. 2022):

a. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder terbanyak yang memiliki atom nitrogen, yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan. Senyawa alkaloid memiliki banyak efek farmakologi yaitu sebagai antiinflamasi, antimikroba, hepatoprotektor, antifungi, dan meningkatkan

efek antioksidan sel (Heinrich dkk. 2021). Senyawa alkaloid bersifat sebagai antifungi karena senyawa ini bekerja dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel jamur sehingga menyebabkan gagalnya proses pembentukan dinding sel secara utuh dan akan menyebabkan sel menjadi mati (Sari et al., 2022). Alkaloid bekerja sebagai antibakteri dengan cara mengganggu komponen pembentukan dinding sel bakteri sehingga lapisan dinding sel bakteri tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel bakteri (Olivia 2014). Mekanisme alkaloid sebagai antiinflamasi dengan cara pelepasan histamin oleh sel *mast*, mengurangi sekresi IL-1 oleh monosit dan PAF pada trombosit (Luliana dkk. 2017).

b. Flavonoid

Senyawa flavonoid memiliki beberapa aktivitas biologis seperti antibakteri, antioksidan, dan anti-inflamasi. Aktivitas antibakteri flavonoid dapat dilakukan dalam tiga cara, yaitu membunuh bakteri secara langsung, mengaktifkan antibiotik secara sinergis, dan melemahkan patogenitas bakteri. Flavonoid memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang melawan radikal bebas. Radikal bebas adalah molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada kulit terluarnya. Elektron yang tidak berpasangan dan sangat reaktif dari senyawa radikal bebas ini selanjutnya akan menetralkan diri dengan mengambil elektron dari molekul lain termasuk protein, lipid, karbohidrat, dan DNA. Radikal bebas didalam tubuh terbentuk secara alami sebagai bagian dari proses metabolisme. Radikal bebas dalam tubuh dapat

menyebabkan penyakit seperti kanker, penyakit jantung, stroke, dan penuaan dini (Amiani dkk, 2022).

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang mampu menangkal atau merendam efek negatif dari radikal bebas dengan cara mendonorkan salah satu elektronnya (Wahdaniah dkk, 2020). Flavonoid juga memiliki efek antioksidan yang mampu menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$. Flavonoid berperan sebagai antiinflamasi karena kemampuan dalam menghambat Enzim Siklooksigenase (COX2) dan Lipoksigenase (LOX) (Azizah dkk. 2024).

c. Terpenoid

Terpenoid merupakan kelompok terbesar dari metabolit sekunder. Minyak esensial pada tumbuhan merupakan komponen yang didominasi oleh terpenoid. Terpenoid memiliki karakteristik antifungi dengan menghambat enzim tertentu sehingga fungi tidak dapat berkembang biak (Nurlita dkk. 2024).

d. Tanin

Tanin memiliki fungsi sebagai antibakteri. Tanin merupakan golongan senyawa polifenol. Senyawa tanin memiliki sifat polar karena memiliki gugus hidroksil. Tanin juga berfungsi sebagai astringen yang membantu mengendapkan protein dan membentuk lapisan pelindung di atas luka, mengurangi iritasi dan inflamasi lokal (Nurkhasanah dkk. 2023).

e. Saponin

Saponin merupakan senyawa yang bersifat polar karena mempunyai gugus hidrofilik. Senyawa polar dapat larut pada pelarut polar seperti air.

Saponin juga memiliki sifat non-polar karena mempunyai gugus hidrofob yaitu aglikon (sappogenin). Pada saat dikocok gugus hidrofilik akan berikatan dengan air sedangkan gugus hidrofob akan berikatan dengan udara sehingga membentuk busa. Busa yang terbentuk pada senyawa saponin dikarenakan adanya glikosida yang membentuk busa dalam air dan terhidrolisis menjadi glukosa (Ariati dkk. 2025).

f. Fenol

Senyawa fenol bersifat polar sehingga mudah larut di dalam air. Senyawa fenol memiliki ciri utama yaitu cincin aromatik yang mengandung satu atau lebih hidroksil. Fenol berfungsi sebagai antibakteri karena aktivitas dari senyawa ini dapat memodifikasi permeabilitas membran sel bakteri, perubahan fungsi intraseluler yang disebabkan oleh ikatan hidrogen senyawa fenol dengan enzim atau dengan modifikasi kekakuan dinding sel sehingga kehilangan integritas karena interaksi yang berbeda dengan membran sel bakteri (Bekti dkk. 2022).

2.5 Ekstraksi

2.5.1 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi merupakan metode ekstraksi atau pemisahan senyawa dalam tanaman secara fisika atau menggunakan bahan padat atau cair dari suatu padatan. Sifat fisika merupakan titik didih dan titik lebur senyawa sedangkan sifat kimia meliputi polaritas dan kelarutan senyawa dalam pelarut (Nurani dkk. 2024). Ekstraksi merupakan salah satu cara dalam menemukan obat tradisional. Ekstrak tumbuhan obat dibuat dari simplisia dan harus memenuhi standar mutu. Adapun faktor yang memengaruhi standar mutu ekstrak yaitu

jumlah senyawa kimia, jenis senyawa kimia, metode ekstraksi, dan pelarut yang digunakan. Ekstrak memiliki tiga jenis yaitu ekstrak kering, ekstrak cair, dan ekstrak kental. Pada masing-masing ekstrak memiliki perbandingan kadar air seperti ekstrak cair mempunyai kadar air 30%, ekstrak kental mempunyai kadar air 5-30%, dan ekstrak kering mempunyai kadar air 5% (Voigt 1995).

2.5.2 Metode Ekstraksi

Metode pemilihan ekstraksi berkaitan dengan sifat, bahan, dan senyawa yang akan diisolasi. Adapun macam-macam metode ekstraksi yang dapat digunakan adalah sebagai berikut (Nurani dkk. 2024; Julianto 2019):

1. Metode dingin

a. Maserasi

Metode konvensional yang sering digunakan untuk mengekstraksi senyawa aktif dari tanaman dengan pelarut adalah maserasi. Metode maserasi digunakan untuk senyawa kimia tanaman yang tidak tahan panas (termolabil). Penyimpanan sampel pada metode maserasi berupa bentuk bubuk kasar yang berisi pelarut di dalam wadah yang tertutup. Metode maserasi dilakukan dalam waktu tertentu dan dilakukan pengadukan hingga komponen sampel tumbuhan larut. Ekstrak dari hasil maserasi selanjutnya disaring dan dipekatkan hingga diperoleh senyawa murni atau ekstrak pekat. Metode maserasi sering digunakan dalam kosmetik, farmasi untuk produksi produk alami, dan industri (Julianto 2019; Nurani dkk. 2024).

b. Perkolasi

Metode perkolasi menggunakan alat perkolator. Perkolator merupakan wadah sempit berbentuk kerucut terbuka di kedua ujungnya. Metode perkolasi dilakukan dengan cara membasahi sampel tumbuhan padat dengan sejumlah pelarut yang sesuai dan dibiarkan selama kira-kira 4 jam dalam wadah tertutup. Selanjutnya bagian atas perkolator ditutup. Pelarut ditambahkan hingga merendam sampel. Campuran sampel dan pelarut dapat dimaserasi lebih lanjut dalam wadah perkolator tertutup selama 24 jam. Saluran keluar perkolator kemudian dibuka dan cairan yang terkandung di dalamnya dibiarkan menetes perlahan. Pelarut dapat ditambahkan sesuai kebutuhan, sampai ukuran perkolasi sekitar tiga perempat dari volume yang diperlukan dari produk jadi (Nurani dkk. 2024).

2. Metode panas

a. Refluks dan destilasi uap

Sampel dan pelarut dimasukkan ke dalam labu yang terhubung ke kondensor saat menggunakan metode refluks. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Setelah terkondensasi, uap kembali ke dalam labu. Prosedur serupa digunakan dalam destilasi uap, yang sering mengekstraksi minyak esensial (campuran berbagai senyawa menguap). Uap mengembun selama pemanasan dan destilasi (terbagi menjadi dua komponen yang tidak saling bercampur) dikumpulkan dalam wadiah yang terhubung ke kondensor. Metode ini memiliki kekurangan berupa senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi (Seidel V 2006).

b. Soxhlet

Ekstraksi soxhlet hanya diperlukan apabila senyawa yang diinginkan memiliki kelarutan terbatas dalam pelarut, dan pengotor tidak larut dalam pelarut itu. Jika senyawa yang diinginkan memiliki kelarutan yang tinggi dalam suatu pelarut maka suatu penyaringan sederhana dapat digunakan untuk memisahkan senyawa dari zat yang tidak larut. Keuntungan dari sistem ini adalah proses ekstraksi cukup dilakukan dalam satu wadah dimana secara kontinyu pelarut yang terkondensasi akan menetes dan merendam sampel tumbuhan dan membawa senyawa terlarut ke labu penampung. Metode ini tidak dapat digunakan untuk senyawa termolabil karena pemanasan yang berkepanjangan dapat menyebabkan degradasi senyawa (Julianto 2019).

2.5.3 Pelarut Ekstraksi

Pelarut merupakan salah satu aspek penting dalam ekstraksi. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi tergantung pada jenis bahan tumbuhan. Pelarut yang sering digunakan yaitu alkohol, etil asetat, kloroform dan air. Alkohol berfungsi untuk menghilangkan kandungan klorofil dan impuritis. Pelarut yang baik digunakan adalah pelarut yang memiliki sifat toksisitas rendah, mudah pengaplikasikannya, dan penyimpanannya. Pelarut etanol dipilih dikarenakan dapat menarik sejumlah senyawa tanaman yang sifatnya polar serta etanol 96% digunakan karena mudah menguap dan kadar air yang tertinggal pada ekstrak sangat kecil (Trifani 2012).

2.6 Gel

2.6.1 Definisi Gel

Gel merupakan sediaan semi padat yang terdiri dari suspensi, dibuat dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase seperti gel aluminium hidroksida sedangkan gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar merata dalam terdispersi dalam cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik seperti karbomer. Sediaan gel yang ideal memiliki sifat *inert*, aman dan tidak bereaksi dengan komponen lain. Sediaan gel memiliki kelebihan yaitu mudah merata saat dioleskan di kulit, memberi sensasi dingin, penyerapan baik, tidak menimbulkan bekas, dan mudah digunakan. Pada gel diperlukan basis untuk menstabilkan dan kompatibilitas suatu sediaan, toksisitas yang rendah, dan meningkatkan waktu kontak dengan kulit. Gel yang digunakan untuk terapi lesi di mukosa menggunakan gel topikal. Gel topikal dapat memberikan sifat absorpsi yang baik karena dapat berpenetrasi langsung ke daerah mukosa atau kulit (Sulastri dkk. 2016; Afifah & Nurwaini 2018; Astuti dkk. 2017).

2.6.2 Bahan Pembentuk Gel

Eksipien merupakan komponen terbesar dari formulasi farmasi. *Gelling agent* merupakan salah satu eksipien yang digunakan untuk menstabilkan dan mengentalkan sediaan obat dan sediaan kosmetik. Pembentukan gel dalam *gelling agent* dapat memengaruhi sediaan polimer. Jenis polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel, yaitu polimer semi

sintetik, polimer sintetik, dan polimer alami. Polimer alami merupakan polimer yang disintesis oleh makhluk hidup. Polimer alami dapat ditemukan pada protein seperti gelatin dan polisakrida seperti pektin, *gellan gum*, natrium alginat, *xanthan gum*, dan keragen. Polimer semi sintetik merupakan polimer alami dengan modifikasi kimia, seperti metil selulosa, *hydroxypropyl cellulose* (HPC), *hydroxyethyl cellulose* (HEC), *sodium carboxymethyl cellulose* (Na CMC), dan *hydroxypropyl methyl cellulose* (HPMC). Polimer Sintetik merupakan polimer yang dibuat dalam kondisi *in vitro* atau polimer yang dibuat manusia, seperti *carbomer* dan *polyvinyl alcohol* (PVA) (Ogaji dkk. 2012).

2.7 Tikus Wistar

2.7.1 Definisi Tikus Wistar

Tikus merupakan hewan coba penelitian yang memiliki struktur kulit yang hampir mirip dengan manusia. Struktur kulit tikus terdiri dari lapisan dermis dan epidermis. Namun, batas epidermis dan dermis tidak teratur. Tikus yang digunakan dalam penelitian berusia 8-10 minggu dikarenakan sudah cukup dewasa dan ukuran organ pada tikus tidak kecil sehingga mudah untuk mengambil organ saat pembedahan hewan coba. Ukuran tikus yang memiliki berat badan yang cukup besar yaitu 200-250 gram menggambarkan tikus dalam keadaan sehat. Jenis tikus yang banyak diteliti yaitu tikus strain wistar (Deby 2015).



Gambar 2. 8 Tikus wistar jantan (Al-Hajj dkk. 2016)

2.7.2 Klasifikasi/Taksonomi Tikus Wistar

Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) diklasifikasikan sebagai berikut (Musser & Carleton 2005):

Kingdom : animalia

Phylum : chordata

Subphylum : vertebrata

Class : mammalia

Subclass : theria

Orde : Rodentia

Familia : muridae

Genus : rattus

Spesies : *Rattus norvegicus*

2.7.3 Morfologi Tikus Wistar

Tikus merupakan hewan pengerat yang termasuk anggota famili mamalia yang keberadaannya masih ada. Anggota spesies hewan pengerat saat ini ditempatkan ke dalam 300 keluarga, yang tersebar di 18 subfamili dan mencakup sebagian besar tikus dan mencit (Musser dan Carlton 2005). Hewan pengerat merupakan urutan mamalia hidup yang paling melimpah

dan diversifikasinya, mewakili sekitar 40% dari total jumlah spesies mamalia. Tikus memiliki sifat berkelompok dan beraktifitas di malam hari (nokturnal). Tikus dalam kelompok genus *rattus* dan ordo *Rendentia* memiliki ciri-ciri fisik umum berupa, bola mata tikus menonjol keluar dengan orbit sedikit, kelopak mata berkembang dengan baik dan memiliki bulu mata yang sangat halus dan pendek, telinga berbentuk bulat dan tegak, moncong runcing dengan kumis panjang (*vibrissae*), memiliki sepasang gigi seri depan, ekor panjang 85% dari panjang seluruh tubuh dan tidak memiliki bulu disepanjang ekor, ekornya lebih panjang secara proporsional tikus betina dibandingkan jantan, pertumbuhan bulu bersifat siklus dalam pola gelombang dan bulu menutupi seluruh permukaan tubuh kecuali ekor, hidung, bibir, permukaan palmar dan plantar kaki. Tikus *Rattus norvegicus* memiliki kemampuan beradaptasi yang baik pada berbagai kondisi iklim dengan beragam kebiasaan makan yang sangat dibantu oleh indra penciuman, pendengaran, dan sentuhan (Wati dkk. 2024)

Penelitian sering menggunakan tikus strain wistar (*Rattus norvegicus*) yang merupakan tikus albino. Tikus albino ini dikembangkan oleh Institut Wistar pada tahun 1906 para ahli yaitu Henry H. Donaldson dalam upaya untuk menstandarisasi produksi tikus albino strain wistar yang dapat diandalkan untuk penelitian. Melalui seleksi keturunan dan perkawinan silang, tikus Wistar berkembang menjadi *strain* yang stabil genetiknya, memberikan keandalan dalam penelitian ilmiah. *Rattus norvegicus* strain wistar memiliki karakteristik morfologi yaitu memiliki

kepala yang lebar, telinga yang panjang, ekor yang panjangnya proposional dengan tubuhnya (Wati dkk. 2024).

