

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tindakan pencabutan gigi, operasi, dan insisi merupakan prosedur umum yang sering dilakukan dalam bidang ilmu bedah mulut, yang dapat menyebabkan terjadinya luka. Luka insisi merupakan luka yang dibuat dengan pisau bedah untuk membuka jaringan atau organ bagian dalam, dengan mempertimbangkan ukuran, letak, dan tujuan pembuatan luka tersebut. Inflamasi merupakan respon alami tubuh saat terjadi luka, jika luka tidak mendapatkan penanganan yang tepat dapat menyebabkan terjadinya infeksi, adanya infeksi tentu saja dapat mengganggu kesehatan. Upaya pertahanan paling pertama saat tubuh terjadi inflamasi yaitu mekanisme respon non spesifik (Yunda & Fajarningrum 2022, Horng dkk 2017).

Luka adalah rusaknya atau terputusnya sebagian atau seluruh jaringan tubuh, dimana dapat menimbulkan hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ, respon stress simpatik, perdarahan serta pembekuan darah, kontaminasi bakteri, dan kematian sel. Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan kronik (Rahmi 2019, Wibowo 2017). Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan bagian tubuh yang terluka, yaitu luka terbuka dan luka tertutup. Luka insisi termasuk dalam klasifikasi luka terbuka yaitu keadaan dimana darah keluar dari tubuh dan terlihat jelas adanya perdarahan. Luka insisi disebabkan oleh adanya kontak antara tubuh dengan benda-benda tajam, seperti pisau, silet, parang, dan sejenisnya. Luka insisi juga merupakan jenis luka yang paling sering dilakukan

dalam prosedur pembedahan di dunia medis. Luka insisi atau luka bedah operasi sering kali menimbulkan komplikasi seperti infeksi (Almadani dkk 2021).

Inflamasi merupakan respons terhadap cedera yang disebabkan oleh trauma fisik, kimia, atau invasi mikroorganisme. Respons pada area inflamasi dapat berupa perubahan sel dan vaskularisasi, timbulnya eksudat, serta terjadi perubahan jaringan (Mufimah 2018). Luka pada tubuh akan mengalami fase inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya kadar B endorfin disekresi oleh kelenjar pituitary yang kemudian mensupresi makrofag sehingga aktivitas makrofag yang dipengaruhi INF- γ menurun (Wang dkk 2022). Penurunan aktivitas makrofag menyebabkan aktivasi sitokin yang dilepaskan makrofag seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF mengalami penurunan. Sitokin-sitokin faktor pertumbuhan tersebut menyebabkan penyembuhan luka terhambat (Cañedo-Dorantes dan Cañedo-Ayala 2019).

Tumor Necrosis Factor (TNF- α) adalah sitokin inflamasi yang umumnya bekerja secara sinergis untuk memperkuat respon inflamasi. Salah satu faktor penting dalam penyembuhan luka fase akut pada 3 hari pertama adalah ekspresi TNF- α . TNF- α diekspresikan oleh neutrofil dan makrofag selama proses perbaikan luka. TNF- α berfungsi menginduksi perubahan lokal dan sistemik. TNF- α dapat ditemukan dalam kondisi inflamasi dan infeksi dalam serum maupun jaringan. TNF- α adalah salah satu sitokin inflamasi, menginisiasi serta mengaktivasi *sel polymorphonuclear* (PMN) untuk mencapai tempat inflamasi (Utariani dkk 2021). Penyembuhan luka dapat terhambat apabila ekspresi TNF- α terlalu tinggi dan berlangsung lama pada fase inflamasi karena dapat

mengganggu sintesis protein ekstraseluler matriks (ECM). Terdapat beberapa metode pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mengetahui kadar TNF- α pada fase inflamasi salah satunya yaitu pemeriksaan ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) (Aydin dkk 2025).

Teknik pemeriksaan ELISA merupakan salah satu dari teknik imunologi yang bertujuan untuk mengetahui atau mengukur kadar dari respon ekspresi protein dan status reaksi imun dari reaksi respon imun. Metode ELISA spesimen yang biasa dipakai berupa cairan misalnya serum atau hasil ekstraksi dalam bentuk infusi berbagai bahan. Perkembangan kemajuan teknologi, teknik ELISA telah banyak digunakan untuk berbagai bidang baik diagnostik dalam bidang medis, patologi tumbuhan, dan juga berbagai bidang industri (Santosa 2021).

Pemakaian bahan herbal sebagai pengganti obat kimia kini telah populer di kalangan masyarakat. Indonesia dikenal sebagai salah satu dari tujuh negara yang memiliki keanekaragaman hayati terbesar ke dua setelah Brazil, sehingga sangat berpotensi dalam mengembangkan obat herbal yang berbasis pada tanaman obat (Alviana dkk 2022). Salah satu bahan alami yang bisa digunakan dalam pengobatan luka, diantaranya bawang putih. Bawang putih merupakan salah satu tanaman yang mudah ditemukan di Indonesia selain harganya yang relatif murah, bawang putih juga mudah diaplikasikan sebagai obat. Ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) berpengaruh terhadap jumlah sel makrofag pada penyembuhan luka insisi. Bawang putih memiliki kandungan senyawa organosulfur yaitu *alliin*. Senyawa ini berfungsi sebagai agen anti agregasi sel platelet dan pemacu fibrinolisis, dua hal tersebut dapat mempengaruhi

terjadinya hemostasis pada fase inflamasi (Zugaro dkk 2023). Kandungan *alliin* dan *allicin* pada bawang putih digunakan sebagai suatu senyawa yang dapat memperlancar aliran pembuluh darah dalam fase inflamasi proses penyembuhan luka. Proses fagositosis dalam fase inflamasi yang berperan utama untuk memfagositosis bakteri adalah makrofag, dimana makrofag ikut bergerak bersama neutrofil untuk mencegah terjadinya infeksi. Secara tidak langsung, fungsi antibakteri pada kandungan *allicin* akan membantu beban kerja dari makrofag dalam membunuh agen penyebab infeksi (Poernomo & Ma'ruf 2020).

Berdasarkan kandungan *allicin* yang dapat digunakan sebagai antibakteri, maka sebagai alternatif bawang putih dapat dibuat dalam bentuk sediaan farmasi seperti sediaan topikal. Banyak penelitian yang meneliti ekstrak bawang putih sebagai bahan obat herbal untuk mempercepat penyembuhan luka dengan sediaan topikal. Penelitian yang dilakukan oleh Poernomo & Ma'ruf (2020) menyebutkan bahwa gel ekstrak bawang putih konsentrasi 60% efektif mengurangi jumlah sel makrofag pada luka insisi gingiva marmut. Menurut penelitian Reynata (2024) bahwa salep ekstrak bawang putih dengan konsentrasi 50% yang ditambahkan dengan minyak lemon efektif dalam meningkatkan kepadatan kolagen pada penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Minyak lemon ditambahkan untuk menghilangkan aroma yang menyengat dari salep ekstrak bawang putih agar nantinya dapat diterima oleh masyarakat sebagai sediaan salep yang nyaman dan efektif digunakan, terlebih lagi untuk luka yang berada di rongga mulut.

Minyak lemon (*Oleum citri*) adalah salah satu minyak asiri yang digunakan sebagai minyak aroma terapi untuk penyembuhan beberapa gangguan seperti sakit kepala, dan mual. Industri farmasi menggunakannya sebagai anti-nyeri, anti-infeksi dan obat anti bakteri. Fungsi minyak asiri sebagai pengharum juga digunakan untuk menutupi aroma tidak enak dari bahan lain, sebagai antiinflamasi, minyak lemon bekerja melalui kandungan bioaktif utamanya seperti limonene, citral, linalool, dan flavonoid yang mampu menekan reaksi inflamasi pada jaringan yang cedera. Senyawa tersebut dapat menghambat produksi dan pelepasan mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan prostaglandin yang biasanya meningkat pada fase inflamasi (Suryafly & Aziz 2019).

Salep adalah sediaan setengah padat yang ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir. Menurut Banne dkk (2024) sediaan salep mempunyai beberapa kelebihan seperti mudah diaplikasikan, mudah terdistribusi, sebagai pelindung untuk mencegah kontak permukaan kulit dengan rangsang kulit, stabil dalam penggunaan dan penyimpanan, dan sebagai efek proteksi terhadap iritasi mekanik, panas, dan kimia.

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis melakukan penelitian untuk menguji efektifitas pemberian salep ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) dengan konsentrasi 40%, 50% dan 60% yang ditambahkan dengan minyak lemon (*Oleum citri*) terhadap kadar TNF- α pada fase inflamasi luka insisi mencit (*Mus musculus*) dengan pemeriksaan ELISA.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti merumuskan permasalahan yaitu bagaimanakah efektifitas salep ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) dengan konsentrasi 40%, 50% dan 60% yang ditambahkan minyak lemon (*Oleum citri*) terhadap kadar TNF- α pada fase inflamasi luka insisi mencit (*Mus musculus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dari efektifitas salep ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) konsentrasi 40%, 50% dan 60% yang ditambahkan minyak lemon (*Oleum citri*) terhadap ekspresi TNF- α pada fase inflamasi luka insisi mencit (*Mus musculus*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan dari efektivitas salep ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) konsentrasi 40%, 50% dan 60% yang ditambahkan dengan minyak lemon (*Oleum citri*) dibandingkan dengan efektifitas sediaan salep ekstrak bawang putih tanpa minyak lemon dengan konsentrasi 50% terhadap ekspresi TNF- α pada fase inflamasi luka insisi mencit (*Mus musculus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian sejenis yang memanfaatkan bawang putih (*Allium sativum L.*) dan minyak lemon (*Oleum citri*) sebagai bahan obat herbal.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang nantinya dapat digunakan sebagai pedoman pembuatan sediaan herbal pada khususnya mengenai efektifitas salep ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) terhadap ekspresi TNF- α pada fase inflamasi sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut menjadi suatu produk.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bawang Putih

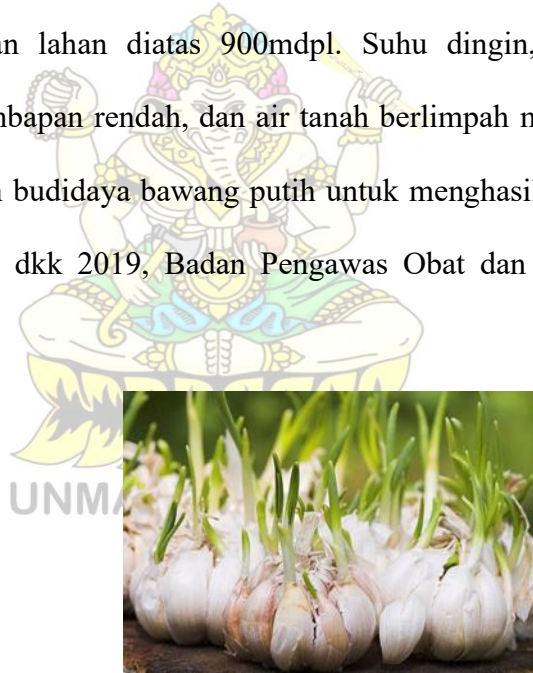
2.1.1 Deskripsi dan Morfologi

Bawang putih secara ilmiah dikenal sebagai "*Allium Sativum*" merupakan tanaman umbi yang sangat aromatik dimana telah banyak dibudidayakan selama ribuan tahun, bawang putih sangat terkenal di Asia khususnya Asia Tengah dimanfaatkan sebagai bumbu dapur yang memiliki aroma dan rasa yang khas, serta manfaat yang menyehatkan. Akar tanaman bawang putih terletak di batang pokok, tepatnya di bagian dasar umbi atau pangkal umbi yang berbentuk cakram, akar dari bawang putih berupa akar serabut (monokotil). Umbi bawang putih terdiri dari beberapa siung dimana setiap siungnya dilapisi kulit tipis berwarna putih. Bawang putih tumbuh secara berkelompok dan berdiri tegak setinggi 30 -75cm, memiliki batang semu yang terbentuk dari pelepah-pelepah daun (Untari 2010).

Bawang putih memiliki daun yang berbentuk pita (pipih memanjang), dimana satu daun per ruas di sepanjang batang basal, daun hanya tumbuh diujung tanaman, panjang dari helai daunnya berkisar 200-1000mm. Kelopak bunga pada bawang putih berwarna hijau ketika usia tanaman masih muda dan menjadi coklat merah muda saat dewasa. Panjang dari kelopak bunga 3-5mm, bunga biasanya gugur sebelum tahap pembuahan terjadi, bunga dari bawang putih, berupa bunga majemuk, bertangkai dan berbentuk bulat dan menghasilkan biji untuk berkembangbiakan secara

generatif. Bawang putih memiliki biji berwarna hitam mirip dengan biji bawang merah namun ukurannya lebih kecil (Yudiyanto dkk 2021).

Bawang putih banyak ditanam pada daerah pegunungan yang mendapat paparan sinar matahari yang cukup baik, bawang putih tumbuh subur di daerah beriklim subtropis dengan sinar matahari dalam kurun 17 jam selama musim panas (Cahyo Mardiyanto dan Nurlaily 2020). Jenis tanah yang dibutuhkan, yaitu bertekstur sedang, aliran air yang baik, dan derajat keasaman tanah (pH) antara 5,6—6,8. Bawang putih dapat tumbuh subur pada daerah yang memiliki suhu dingin, kurang dari 25°C dan ketinggian lahan diatas 900mdpl. Suhu dingin, sinar matahari banyak, kelembapan rendah, dan air tanah berlimpah merupakan faktor penting dalam budidaya bawang putih untuk menghasilkan umbi yang besar (Andari dkk 2019, Badan Pengawas Obat dan Makanan 2016) (Gambar 2.1).



Gambar 2. 1 Bawang putih (Badan Pengawas Obat dan Makanan 2016)

2.1.2 Taksonomi

Bawang putih termasuk dalam genus *Allium* yang memiliki ribuan spesies. Bawang putih, bawang merah, bawang prei, dan bawang kucai merupakan beberapa dari ribuan spesies dalam genus *Allium* yang sering dibudidayakan oleh orang (Andari Titisari 2019). Menurut Badan POM

(2016) secara taksonomi bawang putih dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Sub divisi	: <i>Spermatophytina</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Bangsa	: <i>Asparagales</i>
Suku	: <i>Amaryllidaceae</i>
Marga	: <i>Allium</i>
Jenis	: <i>Allium sativum L.</i>

2.1.3 Nama Lokal di Berbagai Daerah Indonesia

Bawang putih menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (2016) mempunyai nama yang berbeda-beda di setiap wilayah Indonesia seperti berikut Sumatera: lasun, bawang mentar, lasuna, palasuna, dasun putieh, dan bawang handak. Jawa bawang bodas, bawang putih, dan bawang. Madura: ghabang pote. Bali: kesuna. Nusa Tenggara: langasuna, lesune, ncuna, dan lansuna mawira. Kalimantan: bawang basihong, uduh bawang, bawang putih, dan bawang pulak. Sulawesi: lasuna mawuru, lasuna mabida, yantuna mopusi, lasuna moputi, dll. Kepulauan Maluku: laisona maboteik, kosai boti, bawa da era, bawa bobudo, dan bawa iso.

2.1.4 Manfaat Bawang Putih

Bawang putih memberikan aroma dan cita rasa khas pada masakan, sehingga perannya dalam masakan sangat penting dan tidak bisa digantikan. Sejak ribuan tahun lalu, manfaat bawang putih tidak hanya sebagai penyedap alami dalam masakan, tetapi juga berkhasiat sebagai

herbal untuk mengatasi berbagai penyakit akibat kandungan senyawa aktif *alisin* yang dimiliki oleh bawang putih dalam umbinya. Kandungan nutrisi dari bawang putih dapat terbilang lengkap untuk memenuhi kebutuhan harian tubuh. Bawang putih juga terkenal sebagai pengusir hama dan penyakit tanaman yang baik (Andari dkk 2019).

Efektivitas bawang putih untuk mengobati berbagai penyakit sudah diketahui sejak berabad-abad silam. Bawang putih bahkan telah dipakai sejak zaman Mesir kuno untuk meningkatkan daya tahan tubuh dan mencegah berbagai penyakit. Bapak kedokteran dari Yunani yang hidup sekitar abad ke-4 SM, Hippocrates, menyebutkan bawang putih efektif untuk mengatasi infeksi, luka, kanker, lepra, dan gangguan pencernaan. Bawang putih berkhasiat sebagai antikolesterol, yang dibuktikan secara ilmiah oleh Divisi Kardiologi, California University dan Western Medical Center, Amerika Serikat. Hasil penelitian Dr. Yongxiang Zhang dari University of Tokyo, Jepang menyatakan bawang putih dapat membantu menurunkan kadar kolesterol, karena umbi bawang putih memiliki zat antikolesterol untuk mencegah penggumpalan darah (Andari dkk 2019, Badan Pengawas Obat dan Makanan 2016).

Bawang putih juga efektif menyembuhkan darah tinggi, mengonsumsi dua siung bawang putih yang dipotong halus setiap pagi dan sore selama dua minggu dapat menurunkan tekanan darah tinggi menjadi normal. Manfaat itu didapat lantaran kandungan asam amino *allisin*, yang bersifat antioksidan penyerap lemak (Andari dkk 2019).

2.1.5 Kandungan Kimiawi

Bawang putih memiliki berbagai kandungan zat yang menguntungkan bagi manusia, beberapa zat yang terkandung dalam bawang putih terbukti efektif mengobati berbagai penyakit dan menjaga kesehatan tubuh (Pritacindy dkk 2017). Hasil *skrining* fitokimia ekstrak bawang putih mengandung lebih dari 100 metabolit sekunder yang bermanfaat, diantaranya *allin*, *allinase*, *allisin*, *S-alilsistein*, *dialil sulfida* dan *alil metil trisulfide*, serta ekstrak etanol dan ekstrak air bawang putih mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, tanin, saponin, dan flavonoid (Kristiananda dkk 2022, Suryandari dkk 2022).

a. *Allicin*

Kandungan kimia dari umbi bawang putih per 100gram mengandung *allicin* sebesar 1,5%, dimana kandungan dari *allicin* dapat mencapai 82% dari keseluruhan kandungan organosulfur yang terdapat didalam umbi bawang putih (Pritacindy dkk 2017) (Untari 2010). *Allicin* adalah kandungan utama dari bawang putih yang mempunyai mekanisme kerja dengan cara menghambat *angiotensin converting enzyme*, *allicin* memiliki berbagai fungsi biokimia, seperti antikoagulan, antihipertensi, antimikroba, antibiotik, antiparasit, antimikotik, antivirus, antitumor, antioksidan, antipenuaan, detoksifikasi logam berat, fibrinolisis, hipolipidemik (penurun lemak) dan penguat imun, *allicin* terbukti dapat membunuh maupun menghambat proliferasi spektrum luas dari bakteri dan jamur (Fajar dkk 2022). Menurut Morgan dkk (2012)

allicin diproduksi pada kerusakan jaringan dari asam amino *alliin* non proteinogenik (*S-allylcysteine sulfoxide*) dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim *alliinase*.

b. Alkaloid

Alkaloid merupakan golongan senyawa metabolit sekunder yang memiliki sifat basa dengan satu atau lebih atom nitrogen yang umumnya berada dalam gabungan sistem siklik, pada alkaloid atom nitrogen ditemukan dalam kadar yang kecil dan harus dipisahkan dari campuran senyawa kompleks yang berasal dari jaringan tumbuhan. Zat aktif pada alkaloid berfungsi sebagai obat dan aktivator kuat bagi sel imun yang dapat menghancurkan bakteri, virus, jamur, dan sel kanker. Alkaloid mempunyai aktivitas antimikroba dengan menghambat esterase, DNA, RNA polimerase, dan respirasi sel serta berperan dalam interkalasi DNA (Bulla dkk 2020).

c. Flavanoid

Flavonoid salah satu kelompok senyawa fenolik diyakini memiliki sifat antioksidatif serta berperan dalam mencegah kerusakan sel dan komponen selulernya oleh radikal bebas reaktif. Bawang putih selain memiliki kandungan *allicin* juga mempunyai kandungan flavonoid yang dipercaya sebagai zat antibakteri (Redha 2013). Menurut Gulfranz dkk (2014) dalam (Purwantiningsih dkk 2019) flavonoid bekerja dengan cara mendenaturasi protein yang dimiliki oleh bakteri. Senyawa flavonoid memiliki macam-macam

aktivitas farmakologi seperti sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antidiabetes. Senyawa flavonoid dalam penyembuhan luka berperan untuk meningkatkan kecepatan kontraksi luka, meningkatkan deposisi kolagen, membentuk jaringan granulasi serta mempercepat epitelisasi (Safira 2023).

d. Tanin

Tanin termasuk golongan senyawa fenol yang memiliki berat molekul besar yang terdiri dari gugus hidroksi dan beberapa gugus seperti karboksil untuk membentuk kompleks kuat yang efektif dengan protein dan beberapa makromolekul. Tanin terdiri dari dua jenis yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis, kedua jenis tanin ini dapat ditemukan dalam tumbuhan, tetapi yang paling dominan terdapat dalam tanaman adalah tanin terkondensasi (Hidjrawan 2018). Senyawa tanin bersifat sebagai antibakteri mempunyai kemampuan untuk menghambat fungsi pada membran dan dinding sel bakteri, kemampuan antibakteri yang dimiliki oleh tanin diduga karena tanin dapat mengkerutkan dinding sel sehingga mengganggu permeabilitas sel itu sendiri dan menyebabkan kerusakan dinding sel (Amalia dkk 2017).

e. Saponin

Saponin merupakan senyawa dalam bentuk glikosida yang tersebar luas pada tumbuhan, menurut Guclu dan Mazza (2007) saponin memiliki efek positif yang berguna bagi tubuh. Efek positif saponin jika dilihat dari segi kesehatan dapat berfungsi sebagai

antioksidan, aktivitas menghambat karies gigi dan agregasi trombosit, selain itu saponin merupakan senyawa yang mempunyai efek anti inflamasi, analgesik, anti fungsi dan sitotoksik (Hendra dkk 2018).

2.2 Luka

2.2.1 Definisi Luka

Luka adalah terputusnya kontinuitas jaringan yang disebabkan oleh cedera atau tindakan pembedahan. Luka diklasifikasikan berdasarkan struktur anatomis, sifat, proses penyembuhan, dan lama penyembuhan. Luka terbuka dan luka tertutup merupakan bentuk luka sesuai dengan penyebabnya. Luka tertutup ditandai dengan pendarahan internal dan luka terbuka yang ditandai dengan adanya laserasi pada kulit dengan pendarahan eksternal seperti pada luka insisi (Ronald 2015, Yunda & Fajarningrum 2022).

Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan kronik. Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat sembuh kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang waktu 8-12 minggu, penyebab utama dari luka akut adalah cedera mekanis karena faktor eksternal, dimana terjadi kontak antara kulit dengan permukaan yang keras atau tajam, luka tembak, dan luka pasca operasi. Luka kronik merupakan luka dengan proses penyembuhan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan kadang dapat menyebabkan kecacatan, penyebab terjadinya luka kronik adalah kegagalan pemulihan

karena kondisi fisiologis, seperti diabetes melitus (DM), kanker, infeksi terus-menerus, dan rendahnya tindakan pengobatan yang diberikan (Purnama & Ratnawulan 2017). Tubuh secara normal berusaha memperbaiki jaringan yang rusak dengan cara menimbulkan respon terhadap cedera yang dikarakteristik dengan adanya bengkak, kemerahan, panas, nyeri, dan kerusakan fungsi.

Menurut Awaluddin dkk (2020) luka sering digambarkan berdasarkan bagaimana cara mendapatkan luka itu dan menunjukkan derajat luka seperti sebagai berikut :

a. Luka berdasarkan tingkat kontaminasi / cara mendapatkannya :

1) Luka bersih (*Clean Wounds*)

Luka bedah takterinfeksi dimana tidak terjadi proses peradangan (inflamasi) dan infeksi pada sistem pernafasan, pencernaan, genital dan urinari tidak terjadi. Luka bersih biasanya menghasilkan luka yang tertutup.

2) Luka bersih terkontaminasi (*Clean-contaminated Wounds*)

Merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau perkemihan dalam kondisi terkontrol dan kontaminasi tidak selalu terjadi.

3) Luka terkontaminasi (*Contaminated Wounds*)

Termasuk luka terbuka, fresh, luka akibat kecelakaan dan operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik atau kontaminasi dari saluran cerna, pada kategori ini juga termasuk insisi akut dan inflamasi nonpurulen.

4) Luka kotor atau infeksi (*Dirty or Infected Wounds*)

Terdapatnya mikroorganisme pada luka.

b. Luka berdasarkan kedalaman dan luasnya antara lain:

- 1) Stadium I : luka superfisial, yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.
- 2) Stadium II : Luka '*Partial Thicknees*' yaitu hilangnya kulit secara keseluruhan sampai jaringan subkutan yang dapat meluas tetapi tidak mengenai otot.
- 3) Stadium III : luka '*Full Thickness*' yaitu hilangnya kulit secara keseluruhan sampai jaringan subkutan yang dapat meluas tetapi tidak mengenai otot.
- 4) Stadium IV : luka yang telah mencapai lapisan otot, tendon dan tulang dengan adanya destruksi/kerusakan yang luas.

2.2.2 Luka Insisi

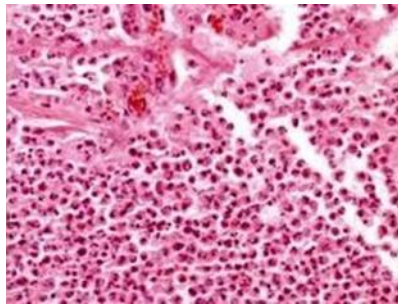
Luka insisi atau luka bedah operasi seringkali menimbulkan komplikasi infeksi dengan presentase 14%-16%, saat terjadi luka insisi maka akan terjadi pengikisan pada membran sel (Nurma & Sulistyoning 2019). Luka insisi adalah jenis luka yang memiliki ciri berupa tepi yang lurus dan teratur, biasanya terjadi akibat trauma atau kontak langsung dengan benda tajam yang menyentuh tubuh. Luka ini umumnya berbentuk memanjang dengan tepi yang rata, sementara jaringan kulit di sekitarnya tetap utuh tanpa kerusakan (Poernomo & Ma'ruf 2020). Luka insisi dapat dikelompokkan menjadi luka kronis bila mengalami

keterlambatan penyembuhan atau menunjukkan tanda-tanda infeksi karena terkontaminasi bakteri (Samirana dkk 2022).

2.2.3 Proses Penyembuhan Luka Pada Fase Inflamasi

Penyembuhan luka merupakan suatu proses kompleks dan dinamis karena terjadi suatu aktivitas bioseluler dan biokimia yang saling berkesinambungan, ketika terjadi luka, tubuh akan merespons dengan memperbaiki jaringan yang rusak melalui pembentukan komponen baru yang memiliki fungsi serupa dengan jaringan normal (Samirana dkk 2022). Proses kompleks pada saat penyembuhan luka melibatkan berbagai tahapan penting seperti pembekuan darah, respons inflamasi akut dan kronis, neovaskularisasi, proliferasi sel, hingga apoptosis, yang semuanya dimediasi oleh beragam sel, sitokin, matriks, dan faktor pertumbuhan. Proses penyembuhan luka memiliki 3 fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan maturasi (*Remodelling*) (Khila Firani dkk 2015).

Proses inflamasi menyebabkan terjadi permeabilitas membran sel sehingga terjadi rubor (kemerahan) dan juga peradangan. Proses ini bertujuan agar sel darah putih dan trombosit membatasi kerusakan yang lebih serius juga mempercepat penyembuhan. Inflamasi disebabkan oleh pelepasan berbagai mediator yang berasal dari jaringan rusak, sel mast, leukosit dan komplemen. Mediator-mediator tersebut menyebabkan munculnya tanda– tanda inflamasi seperti kalor, dolor, rubor, tumor dan *functio laesa*, proses ini berlangsung pada hari pertama sampai hari ke lima (Misfa dkk 2024, Primadina dkk 2019) (Gambar 2.2).



Gambar 2. 2 Fase Inflamasi (Primadina dkk. 2019)

Fase inflamasi terdiri dari dua tahap, yaitu fase inflamasi awal (hemostasis) dan fase inflamasi akhir.

a. Fase Inflamasi Awal (Hemostasis)

Jaringan yang terluka memicu putusnya pembuluh darah dan pendarahan. Platelet mengalami penggumpalan dan membentuk bekuan, disertai vasokonstriksi dan retraksi pembuluh darah yang rusak. Kontak darah dengan kolagen dan matriks ekstraseluler memicu pelepasan trombosit. Trombosit mengekspresikan glikoprotein membran, lalu saling menempel membentuk bekuan. Agregasi trombosit menyebabkan vasokonstriksi selama 5–10 menit, memicu hipoksia, peningkatan glikolisis, dan penurunan pH. Tubuh merespons kondisi ini dengan vasodilatasi. Trombosit mengalami degranulasi, melepaskan sitokin, dan mengaktifkan jalur koagulasi intrinsik serta ekstrinsik. Netrofil bermigrasi ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi (Primadina dkk 2019).

Sitokin yang disekresikan oleh trombosit memiliki peran dalam menghasilkan faktor-faktor inflamasi dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan penting, beberapa di antaranya yaitu TGF- β , PDGF, IL-1, IGF-1, EGF, dan VEGF, serta berbagai sitokin dan

kemokin lainnya. Mediator ini berperan penting dalam proses penyembuhan luka dengan merangsang perbaikan sel, diferensiasi, dan memulai pemulihan jaringan yang mengalami kerusakan (Primadina dkk 2019).

b. Fase Inflamasi Akhir (Lag Phase)

Fase inflamasi dimulai segera setelah trauma dan berlangsung hingga hari kelima. Tujuan dari fase ini adalah membersihkan jaringan mati dan mencegah infeksi patogen, tercapainya hemostasis diikuti oleh invasi sel radang akut dan neutrofil ke area peradangan. Neutrofil menghancurkan debris dan bakteri, serta memicu respons inflamasi yang ditandai dengan pembengkakan, panas, kemerahan, nyeri, dan gangguan fungsi (Primadina dkk 2019).

Neutrofil, limfosit dan makrofag adalah sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsi utamanya adalah melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda-benda asing. Neutrofil menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 serta melepaskan protease untuk menguraikan sisa matriks ekstraseluler, setelah menjalankan fungsi fagositosis, neutrofil akan dihancurkan oleh makrofag atau mengalami kematian. Makrofag berperan penting dalam mencegah infeksi. Keberadaan neutrofil yang menetap terlalu lama pada luka dapat menghambat proses penyembuhan. Kondisi ini dapat menyebabkan luka akut berkembang menjadi luka kronis (Landén dkk 2016, Primadina dkk 2019).

Tabel 2. 1 Sitokin yang berperan dalam fase nflamasi (Primadina dkk 2019)

Sitokin	Sel Penghasil	Aktivitas Biologi
Sitokin pro-inflamasi		
TNF- α	Makrofag	• Meningkatkan PMN • Sintesis MMP
IL-1	Makrofag dan keratinosit	• Meningkatkan kemotaksis fibroblast dan keratinosit • Menigkatkan sintesis MMP
IL-6	Makrofag, keratinosit, PMN	• Meningkatkan proliferasi fibroblas
IL- γ	Makrofag dan limfosit-T	• Meningkatkan aktivitas makrofag dan PMN • Meningkatkan sintesis MMP • Menurunkan sintesis kolagen
Sitokin Anti Inflamasi		
IL-4	Limfosit-T, basophil, sel mast dan keratinosit	• Menurunkan sintesis TNF-α, IL-1, dan IL-6 • Meningkatkan proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen
IL-10	Limfosit-T dan makrofag	• Menurunkan sintesis TNF-α, IL-1, dan IL-6 • Menurunkan aktivitas makrofag dan PMN
IL-13	Limfosit-T, basofil, sel mast, dan sel Nk	• Menurunkan sintesis TNF-α, IL-1, TGF-β, dan Deposisi kolagen.

2.3 *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF- α)

2.3.1 Definisi TNF- α

TNF- α merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh makrofag tipe1, sitokin ini berperan dalam merangsang sel inflamasi, fibroblast, dan sel epitel. Proses penyembuhan luka memerlukan peranan dari mediator pro inflamasi seperti TNF- α , semakin tinggi kadar TNF- α pada luka menandakan proses inflamasi yang sedang berlangsung. TNF- α diproduksi oleh makrofag yang akan diaktifkan oleh sel T limfosit, antigen, sel NK, dan sel mast. TNF- α bekerja terhadap endotel dan leukosit, untuk menginduksi inflamasi akut kadar rendah, karena TNF- α merupakan pirogen yang kuat (Primadina dkk 2019).

TNF- α adalah protein homotrimer terdiri dari 157 asam amino, diproduksi oleh sel NK, limfosit T, dan makrofag aktif. TNF- α merangsang pembentukan berbagai molekul penyebab peradangan seperti sitokin dan kemokin. TNF- α umumnya tidak terdeteksi pada individu yang sehat, namun sering muncul saat terjadi inflamasi atau infeksi dalam serum atau darah. TNF- α berperan dalam proses inflamasi sistemik pada kondisi peradangan akut maupun sedang (Zhao dkk 2019).

TNF- α diproduksi dalam jumlah tinggi pada tahap awal luka untuk memicu apoptosis dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Produksi TNF- α yang berlebihan dapat menghambat proses pembentukan pembuluh darah baru dan mengganggu migrasi sel fibroblas sehingga memperlambat penyembuhan luka. Dua jenis TNF- α adalah bentuk terlarut (sTNF- α) dan bentuk transmembran (tmTNF- α) (Savira dkk

2020). TNF- α memiliki beberapa peran dalam proses peradangan, seperti meningkatkan aktivitas pro-trombotik dan merangsang molekul adhesi pada sel leukosit serta menginduksi sel endotel. TNF- α mengatur aktivitas makrofag dan respon imun jaringan melalui stimulasi faktor pertumbuhan dan sitokin lain. TNF- α juga bertindak sebagai pengatur proses hematopoiesis, pendukung proliferasi sel T dan B, serta pengaktif sel neutrofil dan makrofag. Fungsi lainnya yang menguntungkan termasuk keterlibatan dalam respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan parasit. Proses inflamasi hampir selalu memicu aktivasi makrofag jaringan dan masuknya monosit dari darah (Leung dan Cahill 2010).

2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar TNF- α

Penelitian yang dilakukan Primadina dkk (2019) membandingkan tikus sehat dan tikus dengan luka bahwa pada hari ke-3 dan ke-4 setelah cedera, kadar TNF- α diukur menggunakan metode ELISA, hasilnya menunjukkan bahwa kadar TNF- α pada tikus yang diberi perlakuan kadar tertinggi ditemukan pada hari ke-3 setelah trauma. Proses penyembuhan luka menyebabkan kadar TNF- α meningkat, peningkatan ini dapat memicu pelepasan molekul adhesi endotel seperti ICAM-1, yang membantu neutrofil menempel pada sel endotel sebelum bergerak ke ruang ekstrasvaskuler atau intrasel. Produk peradangan lainnya akan mendorong pergerakan neutrofil menuju jaringan yang mengalami cedera (Levi dkk 2018).

TNF- α diekspresikan di sel lemak dan sel stromavaskuler, ekspresi di lemak subkutan lebih besar dibanding jaringan lemak visceral. Ekspresi

TNF- α di jaringan lemak meningkat pada obesitas dan berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin. Aktivitas TNF- α pada resistensi insulin yaitu meningkatkan pelepasan asam lemak bebas / *Free Fatty Acid* (FFA) di *adipocytes*, blok sintesis adiponektin, yang memiliki aktivitas *insulin-sensitizing* dalam konsentrasi berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin. Keadaan obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah (Susantiningsih & Mustofan 2018).

Radiasi UV merupakan faktor lingkungan berbahaya yang memengaruhi struktur internal dan komposisi kulit. Paparan secara berulang terhadap sinar UV dapat mengaktifkan faktor transkripsi AP-1 dan NF- κ B, dimana meningkatnya ekspresi dan pelepasan sitokin proinflamasi pada keratinosit epidermal manusia serta fibroblas dermal. TNF- α sendiri dikaitkan dengan berbagai respons inflamasi pada kulit, radiasi UV dapat menyebabkan kerusakan pada DNA sehingga terjadi pelepasan molekul inflamasi dari *keratinosit epidermal* termasuk TNF- α . Paparan sinar UV meningkatkan sekresi TNF- α , memicu *tyrosinase* melalui pensinyalan *intraseluler* spesifik (Lee dkk 2019).

Ibu yang kurang memperhatikan asupan nutrisi selama kehamilan berisiko melahirkan anak dengan gangguan autism, kehamilan merupakan periode penting dalam perkembangan janin yang sangat sensitif terhadap pengaruh lingkungan. Kondisi ini dapat memicu terjadinya inflamasi pada bayi, yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin, termasuk TNF- α di dalam otak dan berpotensi menyebabkan

kerusakan jaringan otak. Penelitian yang dilakukan oleh Wei dkk (2013), menjelaskan kadar TNF- α pada anak autis lebih tinggi dibandingkan dengan anak normal maupun orang dewasa. Ekspresi TNF- α lebih tinggi pada anak-anak dengan spektrum autisme atau *Spectrum autisme Disorder* dibandingkan kondisi normal. Kadar TNF- α yang meningkat berkaitan dengan usia, terutama karena pada masa kanak-kanak sistem kekebalan tubuh belum berkembang sepenuhnya, infeksi yang terjadi selama kehamilan dapat mengganggu perkembangan anak, termasuk sistem saraf, yang dimulai sejak lahir dan dapat berlangsung sepanjang hidup (Angelidou dkk 2012).

2.4 Pemeriksaan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

2.4.1 Gambaran Umum Teknik ELISA

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan metode yang digunakan di laboratorium, khususnya dalam imunologi, untuk mendeteksi ekspresi protein, reaksi imunitas, dan respons imun. Teknik ini dimanfaatkan dalam imunologi untuk mengidentifikasi keberadaan antigen atau antibodi dalam sampel atau serum (Suci Amini dkk 2023). Metode ELISA biasanya menggunakan spesimen berupa cairan misalnya serum atau hasil ekstraksi dalam bentuk infusa berbagai bahan, spesimen berupa serum maka masuk kedalam ranah pemeriksaan serologik yang mempelajari reaksi antigen dan antibodi secara invitro. Pemeriksaan serologic sering dilakukan untuk menegaskan suatu diagnosis, pengamatan secara in vitro terhadap perubahan kompleks antigen-antibodi (Ag-Ab) sangat mungkin dapat dilakukan dengan berbagai

metode termasuk ELISA dan sangat membantu dalam menegakkan diagnosis dan pengembangan penelitian. Teknik ELISA merupakan teknik biokimia yang telah banyak diterapkan pada berbagai sampel seperti manusia, tikus, tumbuhan, dan lainnya, serta berperan sebagai alat diagnostik di bidang medis maupun industri nonmedis (Santosa 2020).

Analisis interaksi antara antigen dan antibodi yang teradsorpsi secara pasif pada permukaan fase padat dengan menggunakan konjugat antibodi atau antigen yang dilabel enzim. Enzim ini akan bereaksi dengan substrat dan menghasilkan warna. Warna yang timbul dapat ditentukan secara kualitatif dengan pandangan mata atau kuantitatif dengan pembacaan nilai absorbansi pada ELISA *plate reader* (Crowther 2001). Kelebihan metoda ELISA dibandingkan dengan metode imun lainnya adalah penggunaan antibodi dengan spesifitas yang tinggi sehingga akurasi bahan atau analit yang ditemukan sangat dapat diandalkan, selain itu metode pemeriksaan ELISA memiliki teknik pengerjaan yang relatif sederhana, ekonomis, dan memiliki sensitivitas yang cukup tinggi (Santosa 2020).

2.4.2 Jenis-Jenis Metode Pemeriksaan ELISA

Teknik ELISA dapat dibagi dua yaitu teknik kompetitif dan non kompetitif. Kompetitif menggunakan gabungan antara antibodi-enzim atau antigen -enzim. Non kompetitif menggunakan antibodi primer dan sekunder. Teknik ELISA telah banyak digunakan, seiring dengan kebutuhan deteksi antigen atau antibodi secara sensitif dan spesifik.

Menurut Santosa (2020) berikut beberapa contoh inovasi dari teknik ELISA :

a. *ELISA Direct*

Teknik *ELISA direct* adalah teknik yang paling sederhana, dimana teknik ini biasanya untuk mengukur antigen pada sampel dengan menggunakan antibodi monoclonal yang spesifik. Antigen dari sampel yang dicari dimasukkan pada microtiter sehingga antigen tersebut dapat menempel pada dinding microtiter, biasanya microtiter dibilas untuk menghilangkan antigen yang tidak menempel pada dinding microtiter tersebut. Teknik *ELISA direct* memiliki kekurangan seperti cukup mahal, kurang sensitive (penurunan imunoreaktivitas antibodi) dan tidak memiliki fleksibilitas enzim, sedangkan kelebihan dari teknik *ELISA direct* yaitu hanya 1 antibodi sehingga cepat dan reaksi silang dapat dihindari.

b. *ELISA Indirect*

Teknik *ELISA indirect* yang dicari adalah antibodi sehingga diperlukan antigen yang spesifik. Antigen spesifik (*monoclonal*), antibodi yang dicari pada sampel, antibodi sekunder yang berlabel enzim, substrat, dan *stop solution*. Teknik *ELISA indirect* memiliki kekurangan seperti metode imobilisasi antigen non spesifik dan waktu pengujian relatif lama, sedangkan kelebihanannya banyak menghasilkan produk variasi dari antibodi sekunder dan lebih sensitif.

c. *ELISA Sandwich*

Teknik *ELISA sandwich* mirip dengan *ELISA* langsung karena sama-sama mendeteksi antigen. *ELISA sandwich* tidak memerlukan antigen yang telah dimurnikan, tetapi menggunakan antibodi primer untuk mengikat antigen dan antibodi sekunder yang membawa enzim. Teknik ini sangat sensitif dan cocok untuk mendeteksi antigen dalam jumlah kecil pada sampel yang banyak mengandung kotoran. Kekurangan dari teknik ini yaitu, sulit menemukan dua antibodi yang bisa mengenali bagian berbeda dari antigen, dan hanya bisa digunakan untuk antigen yang punya banyak epitope (*multivalent*). Kelebihannya, bisa mendeteksi antigen dengan kadar sangat rendah, tidak perlu pemurnian, dan sangat selektif terhadap antigen yang dicari. Tingkat kepekaan *ELISA sandwich* dipengaruhi oleh jumlah antibodi primer yang menempel pada pelat, kekuatan ikatan antibodi dengan antigen, dan pengembangan dari teknik *ELISA* langsung.

d. *ELISA Biotin Sterptavidin* (Jenis *ELISA* Modern)

Teknik *ELISA sandwich* telah dikembangkan menjadi bentuk *ELISA* yang lebih modern, yang tidak hanya mendeteksi keberadaan antigen, tetapi juga antibodi. Metode ini memiliki tingkat sensitivitas yang cukup tinggi, meskipun prinsip kerjanya serupa dengan *ELISA sandwich*, teknik ini menggunakan antigen sebagai pengikat (primer) dan sebagai detektor (sekunder) secara opsional,

terutama ketika antibodi dalam sampel tidak bereaksi dengan enzim penanda.

e. *Multiplex immunoassay*

Multiplex immunoassay merupakan hasil pengembangan prinsip teknik ELISA, dimana tujuannya untuk menguji berbagai analit secara simultan dalam satu sampel pada waktu yang sama. Teknik ini memberikan keuntungan berupa kemampuan mengukur marker yang diinginkan secara bersamaan. Kekurangannya terletak pada kebutuhan alat yang lebih canggih dan biaya lebih tinggi dibandingkan ELISA konvensional.

f. *ELISA Competitive*

Teknik ELISA kompetitif adalah bentuk lanjutan dari metode ELISA yang digunakan untuk mendeteksi adanya antigen atau antibodi. Cara kerjanya melibatkan penambahan zat pesaing yang akan bereaksi dengan antigen atau antibodi dalam sumuran mikro (*microtiter*). Teknik ELISA kompetitif menunjukkan sensitivitas yang tinggi karena adanya spesifisitas antara antibodi dan antigen. Keunggulan dari metode ini adalah sampel yang mengandung antibodi atau antigen dapat langsung digunakan tanpa melalui proses pemurnian.

2.5 Hubungan Bawang Putih terhadap Ekspresi TNF- α pada Fase

Inflamasi

Bawang putih telah dikenal luas sejak ribuan tahun lalu di berbagai belahan dunia, baik sebagai bahan masakan maupun sebagai obat

tradisional, tumbuhan ini mengandung senyawa organosulfur yang diketahui memiliki beragam manfaat. Kandungan *allicin* yang terdapat dalam bawang putih memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, disertai dengan beberapa kandungan lain seperti *sativine*, *scordinin*, *Gurwitchrays* yang bisa mempercepat pertumbuhan sel, kandungan sulfur pada bawang putih mudah menguap bila terkena udara sehingga menimbulkan respon panas tetapi dapat mempercepat proses pengeringan luka (Yuswardi Wiratma dkk 2017).

Allicin (allyl 2 propenethiosulfinate atau diallyl thiosulfinate) adalah komponen bioaktif utama yang telah lama dikenal memiliki aktivitas anti-inflamasi dapat ditemukan dalam ekstrak air bawang putih. Flavonoid dari golongan flavonol, flavon, dan isoflavon memiliki aktivitas anti-inflamasi, dan mengeluarkan aktivitas anti-inflamasinya melalui penurunan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan down-regulation dari beberapa mediator inflamasi melalui penghambatan kunci jalur pensinyalan inflamasi. Proses fagositosis dalam fase inflamasi, yang berperan utama untuk memfagositosis bakteri adalah makrofag, yang ikut bergerak bersama neutrofil untuk mencegah terjadinya infeksi (Poernomo & Ma'ruf 2020, Salsabila & Busman 2021).

Senyawa aktif dalam bawang putih juga mempunyai kemampuan menekan pertumbuhan mikroorganisme pada fase inflamasi, *allicin* meningkatkan aktivitas enzim *glutathione peroxidase* sehingga menurunkan produksi oksigen reaktif dan akhirnya menurunkan produksi mediator inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Mardjiati dkk (2017)

allicin juga terbukti mampu menurunkan produksi makrofag dengan cara menekan aktivitas fosfatase. Makrofag yang menurun akan berpengaruh pada TNF- α yang produksinya bersumber dari makrofag. Senyawa *allicin* mencegah pelepasan TNF- α melalui pengurangan degradasi I κ Ba. Jalur *nuclear transcription factors-kappa B* (NF- κ B) menjadi terhambat. NF- κ B berfungsi merangsang distribusi TNF- α , IL-1, IL-8. *Allicin* menghambat jalur NF- κ B yang diperkirakan menurunkan produksi sitokin, TNF- α termasuk salah satu sitokin yang produksinya mengalami penurunan (Carolyn dkk. 2021).

2.6 Salep

2.6.1 Definisi Salep

Sediaan semisolid atau semipadat dalam bidang farmasi merupakan produk yang digunakan secara topikal, yaitu diaplikasikan pada permukaan kulit atau membran mukosa, dengan tujuan untuk memberikan efek lokal maupun sistemik. Umumnya, sediaan ini berperan sebagai media penghantar obat topikal, berfungsi sebagai emolien, serta membentuk lapisan oklusif. Sediaan semisolid ini memiliki formulasi yang terdiri dari 2 fase yaitu fase minyak dan fase air, beberapa bentuk jenis sediaan semisolid yang diaplikasikan pada kulit diantaranya seperti salep, pasta, dan krim (Nurdianti & Setiawan 2022).

Salep adalah sediaan setengah padat yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar. Bahan obatnya harus larut atau terdispersi homogen dalam basis salep yang cocok formulasi salep dibutuhkan adanya suatu basis salep, basis salep sendiri merupakan zat pembawa yang bersifat inaktif dari sediaan topikal dapat berupa bentuk cair atau

padat yang membawa bahan aktif untuk berkontak dengan kulit (Novita & Hayati 2017). Salep memiliki beberapa kekurangan, antara lain sifatnya yang hidrofilik atau mudah mengikat air, serta teksturnya yang berminyak dapat meninggalkan noda pada pakaian, sulit dicuci, dan sukar dibersihkan dari kulit, selain itu, salep kurang cocok digunakan sebagai basis untuk antibiotik atau bahan yang tidak stabil terhadap air. Salep juga memiliki sejumlah kelebihan, seperti berfungsi sebagai media penghantar zat obat untuk pengobatan kulit, sebagai pelumas, pelindung kulit dari kontak langsung dengan larutan berbasis air dan zat iritatif, serta sebagai obat luar (Nurdianti & Setiawan 2022).

2.6.2 Basis Salep

Basis salep merupakan salah satu hal yang harus diperhatikan dalam pembuatan salep. Basis salep yang digunakan dalam sebuah formulasi obat harus bersifat inert dengan kata lain tidak merusak ataupun mengurangi efek terapi dari obat yang dikandungnya (Novita & Hayati 2017). Menurut Yamlean dkk (2018) basis salep yang digunakan sebagai pembawa dibagi dalam 4 kelompok yaitu :

a. Dasar salep berminyak

Dasar salep yang berbahan hidrokarbon (minyak) tidak mengandung air, sehingga hanya dapat mencampur bahan yang mengandung air dalam jumlah sangat terbatas. Salep berbasis minyak umumnya digunakan untuk memberikan efek melembapkan (*emolien*), dimana jenis salep ini dapat bertahan lama di permukaan kulit, mencegah penguapan air dari kulit ke udara, dan sulit

dibersihkan dengan air. Komponen utama dari salep berminyak adalah zat-zat hidrofobik seperti vaselin, parafin cair, minyak nabati, dan silikon.

b. Dasar salep absorpsi

Jenis dasar salep ini bisa digunakan untuk melembapkan kulit, meskipun tidak memberikan lapisan pelindung setebal salep yang berbahan lemak. Salep ini juga sulit dibersihkan dengan air, didalam bidang farmasi, dasar salep ini berguna untuk mencampurkan bahan yang mengandung air ke dalam salep yang berbahan minyak atau lemak. Dasar salep absorpsi meliputi minyak hidrofil seperti adeps lanae dan hidrofilik petrolatum.

c. Dasar salep tercuci oleh air

Dasar salep ini mudah dibersihkan dengan air karena berupa campuran minyak dalam air. Salep ini bisa hilang dari kulit dan pakaian hanya dengan dicuci air. Bentuknya mirip krim dan bisa dicampur atau diencerkan dengan air atau cairan lain yang mengandung air.

d. Dasar salep larut air

Dasar salep yang larut dalam air biasanya disebut *greaseless* karena tidak mengandung bahan berlemak. Dasar salep ini sangat mudah melunak dengan penambahan air maka larutan air tidak efektif dicampurkan ke dalam dasar salep ini.

2.7 Minyak Lemon (*Oleum citri*)



Gambar 2. 3 *Citrus limon* (Suryafly dan Aziz 2019)

Indonesia adalah negara tropis di mana berbagai jenis jeruk sering ditemukan dan dibudidayakan dari dataran rendah hingga dataran tinggi. Jeruk lemon atau sitrun atau limun adalah sejenis jeruk yang banyak tumbuh di daerah beriklim tropis dan sub-tropis serta tidak tahan akan cuaca dingin, memiliki pohon berukuran sedang dengan ketinggian mencapai 6m. Tumbuhan ini cocok untuk daerah beriklim kering dengan musim dingin yang relatif hangat. Suhu ideal untuk sitrun agar dapat tumbuh dengan baik adalah antara 15-30 °C (60-85 °F) (Suryafly & Aziz 2019) (Gambar 2.7).

Kulit jeruk mengandung minyak atsiri yang terdiri dari berbagai golongan senyawa seperti *terpen*, *sesquiterpen*, *aldehida*, *ester* dan *sterol*. Kulit jeruk mengandung berbagai senyawa yang bervariasi tergantung pada jenis jeruknya, sehingga aroma yang dihasilkan juga berbeda, meski begitu, senyawa utama yang paling banyak ditemukan adalah *limonene*. Rincian komponen minyak kulit jeruk adalah sebagai berikut: *limonene* 94%, *mirsen* 2%, *linalol* 0,5%, *oktanal* 0,5%, *dekanal* 0,4%, *sitronelal* 0,1%, *neral* 0,1%, *geranial* 0,1%, *valensen* 0,05%, β -*sinensial* 0,02%, dan α -*sinensial* 0,01%. *Limonene* merupakan sebuah hidrokarbon yang diklasifikasikan sebagai siklus terpena. *Limonene*

adalah cairan berwarna dengan bau yang sangat kuat dari jeruk. Dinamakan *limonene* karena diambil nama dari lemon sebagai kulit dari jeruk, seperti berbagai jenis buah jeruk, mengandung banyak sekali senyawa kimia ini (*limonene*) (Mujdalipah dkk 2020).

Minyak atsiri adalah zat cair yang mudah menguap dan memiliki aroma khas, biasanya diperoleh dari tumbuhan. Salah satu jenis minyak atsiri yang sering digunakan dalam aromaterapi adalah minyak lemon. Minyak ini bermanfaat untuk mengurangi stres karena memiliki efek menenangkan, sehingga dapat membantu meredakan kelelahan mental, sakit kepala, kegelisahan, rasa gugup, dan ketegangan saraf. Minyak atsiri lemon bisa membantu menyegarkan pikiran dengan cara merangsang perasaan positif dan mengurangi emosi negatif, bahan minyak mentah ini diperoleh dari berbagai bagian tanaman seperti daun, bunga, buah, biji, kulit biji, batang dan akar (Suryafly & Aziz 2019, Priambodo dkk 2017).

2.8 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian ilmiah. Sebanyak 40% studi menggunakan mencit sebagai model laboratorium. Mencit, yang memiliki nama ilmiah *Mus musculus*, adalah hewan pengerat kecil yang termasuk hewan animalia famili *Muridae*. Mencit memiliki ukuran tubuh yang kecil, dengan panjang tubuh sekitar 7-10cm dan berat badan sekitar 12-30gram. Berbulu putih, telinga mencit besar dan lancip, sedangkan matanya kecil dan berwarna hitam. Ekornya panjang dan tipis, sekitar setengah dari panjang tubuhnya (Ariyanto dkk 2014) (Gambar 2.8).



Gambar 2. 4 Mencit (*Mus musculus*) (Ariyanto dkk 2014)

Mencit dapat hidup mencapai umur 1-3 tahun, mencit liar atau mencit rumah adalah hewan semarga dengan mencit laboratorium. Pemeliharaan hewan ini relatif mudah, walaupun dalam jumlah yang banyak. Pemeliharaannya ekonomis dan efisien dalam hal tempat dan biaya. Mencit laboratorium mempunyai berat badan yang hampir sama dengan mencit liar, yaitu 18-20gram pada umur 4 minggu dan 30-40gram pada umur 6 minggu atau lebih. Mencit memiliki variasi genetik cukup besar serta sifat anatomis dan 27 fisiologinya terkarakterisasi dengan baik (Yusuf dkk 2022). Klasifikasi mencit menurut Riskana (1999) adalah sebagai berikut :

Kindom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Class	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus Musculus</i>

Mencit (*Mus musculus*) adalah hewan mamalia yang memiliki kesamaan fisiologis dan biokimia dengan manusia. Hewan ini memiliki kemampuan fisik yang unik, salah satunya adalah dapat melompat secara vertikal hingga setinggi 25cm. Mencit sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian karena sistem reproduksi, pernapasan, dan peredaran darahnya memiliki kemiripan dengan sistem yang dimiliki manusia. Salah satu keuntungan penggunaan mencit sebagai hewan uji karena mencit memiliki sistem reproduksi yang singkat dan keturunan yang dihasilkan banyak (Yusuf dkk 2022).

