BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan dunia kesehatan di Indonesia terus berkembang setiap tahunnya dengan cepat dan signifikan, terutama pada bidang pengobatan. Adanya perubahan sikap pada upaya penyelesaian masalah kesehatan yang sangat dipengaruhi oleh sektor tersebut pada bidang sains, ekonomi, dan teknologi yang mendominasikan sektor ini. Secara finansial bagi masyarakat kelas ekonomi menengah kebawah sangat berat untuk menanggung biaya kesehatan, sehingga jalan pengobatan tradisional menjadi alternatif bagi mereka daripada pengobatan modern. Pengobatan secara tradisional dianggap memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan metode pengobatan modern (Wahyuni dkk. 2021).

Masyarakat Indonesia mengkonsumsi berbagai macam obat tradisional yang dibuat dari bahan olahan sendiri. Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), pada September 2018 tercatat sebanyak 2.868 obat tradisional dan suplemen makanan sebagai obat tradisional jadi yang disetujui peredarannya di Indonesia (Fadhilah dkk. 2019). Masyarakat Indonesia secara turun temurun telah menggunakan bahan-bahan alami dari tumbuhan obat untuk mencegah atau menghambat penyakit. Pengetahuan ini berasal dari warisan leluhur yang terbukti bermanfaat, aman, dan empiris, serta diyakini lebih aman dibanding obat kimia (Sumarni dkk. 2019). Menurut WHO, obat herbal mencakup rempah-rempah, bahan herbal, sediaan herbal, dan produk

UNMAS DENPASAR

herbal jadi yang mengandung bahan aktif atau bagian dari tanaman (World Health Organization, 2019).

Cengkeh (*Syzygium Aromaticum L.*) banyak ditemukan di Indonesia dan merupakan salah satu tanaman rempah yang banyak dimanfaatkan dalam industri obat-obatan, makanan, dan rokok (Sidabutar dkk. 2016). Tanaman cengkeh adalah tanaman rempah, dimana bagian utama tanaman cengkeh yang paling komersial adalah bunga cengkeh yang sebagian besar digunakan dalam industri rokok yaitu berkisar 80-90%. Sementara untuk daun cengkeh belum termanfaatkan secara maksimal dan masih dianggap limbah yang kurang berguna. Kandungan daun cengkeh (*Syzygium Aromaticum L.*) yang menimbulkan aroma khas pada daun cengkeh adalah komponen minyak atsiri yang disebut eugenol. Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa kandungan eugenol pada tanaman ini dapat digunakan sebagai fungisida, bakterisida, nematisida, dan insektisida (Indriasi dkk. 2015).

Daun cengkeh merupakan bagian dari pohon cengkeh yang selama ini masih kurang dimanfaatkan dibandingkan dengan bagian lainnya, seperti bunga ataupun tangkai cengkeh yang banyak digunakan sebagai bahan baku industri rokok dan bumbu masakan. Penelitian sebelumnya telah mengungkapkan bahwa pada daun cengkeh mengandung senyawa kimia berupa flavonoid, triterpenoid, fenolat, dan tanin yang merupakan senyawa bersifat antibakteri (Huda dkk. 2018). Daun cengkeh juga diketahui mengandung senyawa eucalyptol, kariofilen, α cardinol, dan limonene (Mohammed dkk. 2015). Daun cengkeh sering kali kurang dimanfaatkan dan dianggap sebagai limbah, apabila daun cengkeh dikeringkan dan didistilasi uap

UNMAS DENPASAR

dapat memperoleh minyak daun cengkeh yang bernilai ekonomi (Wahyono dkk. 2015).

Luka merupakan terputusnya suatu struktur anatomi berbagai jaringan tubuh dari lapisan sederhana seperti epitel kulit. Penyembuhan luka adalah proses yang melibatkan reaksi seluler dan biokimia baik lokal maupun sistemik, proses terkoordinasi yang dinamis dan kompleks secara berurutan melibatkan perdarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi jaringan, migrasi, proliferasi sel ikat, sel parenkim, dan sel sintesis. Ekstraseluler, regenerasi parenkim, jaringan ikat dan akumulasi kolagen. Sel utama dari semua proses ini adalah sel makrofag, yang memiliki fungsi mengeluarkan sitokin proinflamasi, inflamasi, faktor pertumbuhan, fibroblas dan kemampuan sintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan tarik luka dan mengembalikan jaringan luka ke bentuk aslinya, kemudian diikuti sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi, membentuk reepitelisasi dan menutupi area luka (Primadina dkk. 2019).

Tujuan dari penyembuhan luka adalah untuk memulihkan hubungan pada kedua sisi dan untuk mengembalikan fungsi jaringan normal. Fibroblas merupakan sel yang berperan dalam penyembuhan luka. Jika jaringan mengalami peradangan, maka fibroblas akan berpindah posisi ke area luka, proliferasi dan menghasilkan matriks untuk menggantikan jaringan yang mengalami kerusakan. Proses penyembuhan pada tubuh manusia terjadi secara alami, penyembuhan luka dapat dipercepat oleh faktor yang dapat mendukung kelangsungan proses penyembuhan luka, yang dipengaruhi oleh berbagai

UNMAS DENPASAR

faktor yaitu usia, pola makan, merokok, obat-obatan dan penyakit sistemik (Inola dkk. 2021).

Fase penyembuhan luka yang meliputi fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi. Fase proliferasi dimana fibroblas memiliki peran penting yaitu untuk menghasilkan serabut kolagen yang memiliki fungsi untuk hubungkan tepi luka. Kolagen mempunyai peran yang sangat penting didalam proses penyembuhan luka. Pada saat penyembuhan luka kolagen memiliki peran meningkatkan eksudat, komponen seluler, faktor pertumbuhan interaksi dengan fibronektin, yang memulai proses fibroplastik dan membantu proses hemostasis. Kolagen juga sangat diperlukan memperbaiki kerusakan dan mengembalikan struktur dan fungsi jaringan anatomi. Serabut kolagen merupakan suatu protein yang menyusun matriks ekstraseluler dan protein terbanyak yang ditemukan didalam tubuh. Serabut kolagen bertindak sebagai perancah untuk mempertahankan struktur yang normal. Peningkatan sintesis kolagen, akumulasi, dan regenerasi yang dapat mempercepat penyembuhan luka (Inola dkk. 2021).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan biomarker atau penanda biologis saat terjadi infeksi maupun inflamasi di dalam tubuh seseorang. Protein ini merupakan salah satu protein fase akut yang terdapat dalam serum normal walaupun dalam jumlah yang sangat kecil. Kadar CRP normal pada orang dewasa adalah 0,8 mg/L. Pada keadaan tertentu apabila terjadi reaksi radang atau kerusakan jaringan (nekrosis), kadar CRP dapat meningkat hingga lebih dari 500 mg/L (Khairunnisa 2021).

UNMAS DENPASAR

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) menunjukkan potensi yang signifikan dalam mempercepat pemulihan jaringan kulit yang mengalami kerusakan termal. Penelitian yang dilakukan oleh Kaihena dan Luarwan (2021), dalam pemberian gel ekstrak etanol daun cengkeh dengan konsentrasi 6% dan 9% menunjukkan hasil yang paling efektif dalam mempercepat penutupan luka bakar pada tikus *Rattus norvegicus* dengan waktu penyembuhan masing-masing selama 9,0 dan 9,3 hari. Hal itu terjadi karena pada konsentrasi tersebut, kandungan senyawa aktif seperti eugenol, saponin, tanin, dan flavonoid tersedia dalam jumlah yang optimal untuk menekan peradangan, mencegah infeksi mikroorganisme, serta merangsang pembentukan serabut kolagen. Peningkatan aktivitas biocellular ini sangat penting dalam memastikan jaringan epitel terbentuk kembali dengan cepat sehingga integritas kulit dapat pulih secara sempurna dibandingkan dengan pemberian dosis yang lebih rendah.

Penelitian yang berbeda dilakukan oleh Poernomo, Setiawan, dan Hiro (2025) yang menguji efektivitas salep ekstrak etanol daun cengkeh konsentrasi 3% dengan tambahan *sodium saccharin* terhadap penyembuhan luka soket pasca pencabutan gigi pada tikus Wistar. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan salep dengan konsentrasi 3% tersebut berhasil secara signifikan dalam meningkatkan jumlah sel fibroblast, yang merupakan komponen kunci dalam fase proliferasi untuk mensintesis kolagen dan membentuk jaringan ikat baru. Keberhasilan ini didukung oleh sinergi senyawa aktif dalam daun cengkeh seperti eugenol, tanin, dan flavonoid yang

UNMAS DENPASAR

bekerja sebagai antiinflamasi dan antiseptik, sehingga mempercepat pemulihan jaringan yang rusak dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian ekstrak.

Penelitian yang berbeda dilakukan oleh Pratiwi, Ratnawati, dan Kristianto (2015) yang meneliti pengaruh pemberian ekstrak kuncup bunga cengkeh terhadap peningkatan ketebalan epitelisasi pada luka insisi tikus putih galur Wistar. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak dengan konsentrasi 60% memberikan hasil yang paling efektif dalam meningkatkan ketebalan epitel dibandingkan dengan konsentrasi 20%, 40%, maupun kelompok kontrol. Keberhasilan ini dipicu oleh kandungan senyawa aktif seperti eugenol, tanin, saponin, serta vitamin A, C, dan E yang berperan penting dalam merangsang proliferasi sel keratinosit dan mempercepat proses penutupan permukaan luka melalui pembentukan lapisan epitel yang lebih tebal dan kuat.

Penelitian yang berbeda dilakukan oleh Unitly dan Luarwan (2020), dalam pemberian seduhan daun cengkeh dengan dosis 0,36 g/ekor/hari menunjukkan pengaruh yang paling signifikan dalam mempercepat fase penyembuhan luka bakar pada tikus *Rattus norvegicus* dibandingkan dengan kelompok yang diberi dosis lebih rendah maupun kelompok kontrol. Penurunan parameter panjang dan lebar luka terlihat lebih progresif, yang mengindikasikan adanya aktivitas regenerasi sel yang kuat pada area lesi. Hal itu terjadi karena daun cengkeh mengandung senyawa aktif seperti eugenol, flavonoid, dan tanin yang membantu dalam pelepasan mediator antiinflamasi serta merangsang proliferasi sel-sel baru untuk menutup jaringan yang rusak. Selain itu, kandungan antioksidan di dalamnya berperan penting dalam

UNMAS DENPASAR

menangkal radikal bebas di area luka, sehingga mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut dan menciptakan lingkungan yang optimal bagi proses kontraksi luka dan reepitelisasi. Peningkatan kualitas perbaikan jaringan ini sangat krusial agar integritas kulit dapat kembali pulih dengan waktu penyembuhan yang lebih singkat dan meminimalkan risiko infeksi sekunder.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin melakukan penelitian dalam mengukur ekspresi CRP (*C-Reactive Protein*) pada luka insisi tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian sediaan konsentrasi gel ekstrak daun cengkeh (*Syzygium Aromaticum L.*) dengan konsentrasi 10%, 15%, dan 20%. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadikan produk gel ekstrak daun cengkeh yang mampu menyembuhkan luka insisi

1.2 Rumusan Masalah

Apakah konsentrasi ekstrak gel daun cengkeh (*Syzygium Aromaticum*) berpengaruh terhadap ekspresi *C-reactive protein* (CRP) pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus Norvegicus*)?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak daun cengkeh (*Syzygium Aromaticum L.*) terhadap ekspresi *C-Reactive Protein* (CRP) pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus Norvegicus*).

UNMAS DENPASAR

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun cengkeh dengan konsentrasi (10%, 15%, 20%) terhadap ekspresi CRP pada penyembuhan luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian sejenis yang memanfaatkan gel ekstrak daun cengkeh yang diuji untuk mengetahui efektivitasnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber pendukung informasi kepada mahasiswa dan masyarakat dalam pengolahan gel ekstrak daun cengkeh untuk dijadikan sedian obat yang aman dan efektif untuk penyembuhan luka.

UNMAS DENPASAR

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka

2.1.1 Definisi Luka

Luka merupakan kondisi terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh, dimulai dari lapisan epitel kulit sampai lapisan subkutis, lemak, otot, tulang, dan struktur lain di sekitar kulit seperti pembuluh darah, saraf, serta tendon. Luka dapat diakibatkan oleh trauma tajam atau tumpul, perubahan suhu, paparan zat kimia, ledakan, sengatan, maupun gigitan hewan (Primadina dkk. 2019, Wintoko dkk. 2020).

2.1.2 Klasifikasi Luka

Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan luka kronik (Purnama dkk. 2017).

a. Luka Akut

Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang waktu 8-12 minggu. Penyebab utama dari luka akut adalah cedera mekanikal karena faktor eksternal, terjadi kontak antara kulit dengan permukaan yang keras atau tajam, luka tembak, dan luka pasca operasi. Penyebab lain luka akut adalah luka bakar dan cedera kimiawi, seperti terpapar sinar radiasi, tersengat listrik, terkena cairan kimia yang bersifat korosif, serta terkena sumber panas.

UNMAS DENPASAR

b. Luka Kronik

Luka kronik merupakan luka dengan proses pemulihan yang lambat, yaitu waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat menyebabkan kecacatan. Salah satu penyebab terjadinya luka kronik adalah kegagalan pemulihan karena kondisi fisiologis (DM dan kanker), infeksi terus menerus, dan rendahnya tindakan pengobatan yang diberikan.

Menurut Abdurrahmat (2014), luka dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat kontaminasinya, yaitu:

a. Luka Bersih (*Clean Wounds*)

Luka bersih merupakan luka bedah tak terinfeksi dan tidak terjadi proses peradangan (inflamasi). Luka bersih biasanya akan menghasilkan luka yang tertutup. Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1-5%.

b. Luka Bersih Terkontaminasi (*Clean Contaminated Wounds*)

Luka bersih terkontaminasi merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, dan genital dalam kondisi terkontrol, serta kontaminasi tidak selalu terjadi. Kemungkinan timbulnya infeksi luka sekitar 3-11%.

c. Luka Terkontaminasi (*Contaminated Wounds*)

Luka terkontaminasi termasuk dalam jenis luka terbuka, segar, luka akibat kecelakaan, dan luka operasi dengan kerusakan besar yang menggunakan teknik aseptik, serta terkontaminasi dari saluran cerna. Kemungkinan infeksi luka adalah 10-17%.

UNMAS DENPASAR

d. Luka Kotor atau Infeksi (*Dirty Wounds*)

Luka kotor atau infeksi adalah jenis luka yang terjadi pada lingkungan yang sudah terkontaminasi oleh bakteri, termasuk pada luka akibat pelaksanaan operasi di tempat yang tidak steril. Kemungkinan terjadi infeksi luka adalah lebih dari 27%.

2.2 Luka Insisi

Luka insisi (*vulnus scisum*) adalah jenis luka yang diakibatkan oleh irisan benda tajam yang terjadi oleh karena pembedahan (Abdulkadir, Suleman & Hasan). Menurut Poernomo dan Ma'ruf (2020), luka insisi merupakan jenis luka yang ditandai dengan tepi luka yang berupa garis lurus dan beraturan yang dapat terjadi ketika adanya trauma atau kontak langsung dengan benda-benda tajam yang mengenai tubuh. Luka yang timbul biasanya berbentuk memanjang, tepi luka berbentuk lurus, tetapi jaringan disekitar luka tidak mengalami kerusakan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Fatimatuzzahroh, Firani, & Kristianto (2016), luka insisi adalah adanya robekan linier pada kulit dan jaringan di bawahnya karena teriris instrument tajam, misalnya luka yang terjadi akibat pembedahan.

UNMAS DENPASAR

2.3 Proses Penyembuhan Luka

2.3.1 Definisi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait dalam proses penyembuhan luka. Ketika terjadi luka, tubuh

memiliki mekanisme untuk mengembalikan komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses penyembuhan luka tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor endogen seperti umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik (Purnama dkk. 2017).

2.3.2 Tahap Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka terdiri dari 3 tahap yaitu fase inflamasi atau fase hemostasis, fase proliferasi, dan fase maturasi (Primadina dkk. 2019).

a. Fase Inflamasi

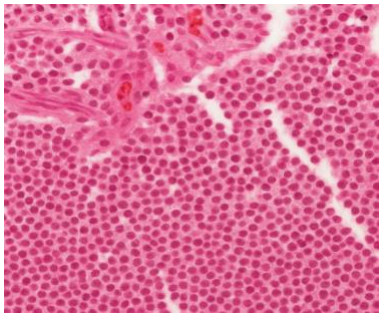
Menurut Primadina dkk. (2019), fase inflamasi terbagi dua, yaitu fase inflamasi awal (fase hemostasis) dan fase inflamasi akhir (*lag phase*).

1. Fase Inflamasi (Fase Hemostasis)

Pada saat jaringan terluka, pembuluh darah yang terputus akan menyebabkan perdarahan, tubuh akan berusaha menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Selanjutnya akan terjadi agregasi platelet dan formasi *clot vasokontriksi*, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi hemostasis. Reaksi hemostasis akan terjadi karena darah yang keluar dari luka akan mengalami kontak dengan matriks ekstraseluler. Hal ini akan memicu pengeluaran platelet atau dikenal dengan trombosit mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (*clotting*). Setelah sampai di matriks provisional, sel trombosit mengalami degranulasi, mengeluarkan sitokin, dan

UNMAS DENPASAR

mengaktifkan jalur intrinsik dan ekstrinsik, yang merangsang neutrofil untuk pindah ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi.



Gambar 2.1 Fase inflamasi (Primadina dkk. 2019)

2. Fase Inflamasi Akhir (*Lag Phase*)

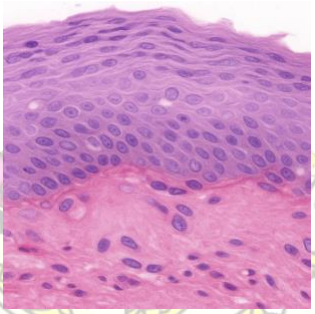
Fase inflamasi dimulai setelah terjadinya luka sampai hari ke-5 pasca trauma. Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati, dan mencegah kolonisasi maupun infeksi oleh agen microbial. Setelah hemostasis dicapai, sel radang akut serta neutrophil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris serta bakteri. Hal ini ditandai dengan gejala utama seperti pembengkakan, demam, kemerahan, nyeri dan perubahan jaringan. Sel darah putih yang ditemukan pada luka selama dua hari pertama adalah neutrofil dan biasanya terdeteksi pada luka dalam waktu 24 hingga 36 jam setelah cedera. Sel-sel ini menghilangkan jaringan dan bakteri yang telah mati karena fagositosis.

b. Fase Proliferasi

Fase proliferasi terjadi mulai hari ke-3 hingga ke-14 pasca luka, fase ini ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblas dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler. Fase ini disebut juga dengan

UNMAS DENPASAR

fase granulasi karena adanya pembentukan jaringan granulasi. Jaringan granulasi terdiri dari kombinasi antara fibroblas, sel inflamasi, pembuluh darah baru, fibronektin, dan asam hialuronat. Pada fase proliferasi luka tampak merah segar dan mengkilat (Kartika 2015). Tujuan dari fase proliferasi adalah membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan (Primadina dkk. 2019).

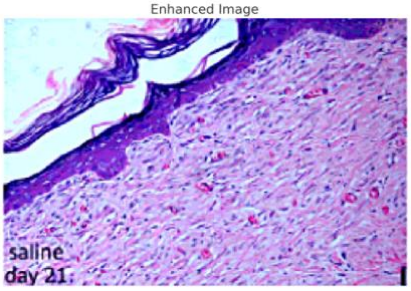


Gambar 2.2 Fase proliferasi (Primadina dkk. 2019)

c. Fase Maturasi (*Remodelling*)

Fase maturasi berlangsung pada hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun. Bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas structural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel, dan pembentukan jaringan parut (Primadina dkk. 2019). Pada fase ini terbentuk kolagen baru yang mengubah bentuk luka serta peningkatan kekuatan jaringan (*tensile strength*) (Kartika 2015).

UNMAS DENPASAR



Gambar 2.3 Fase maturasi (Primadina dkk. 2019)

2.4 Daun Cengkeh

2.4.1 Definisi Cengkeh

Cengkeh (*Syzigium Aromaticum*) termasuk dalam *family Myrtaceae* adalah tanaman asli Indonesia, yang diketahui berasal dari empat pulau gunung Maluku (Maloko Kie Raha) yang terdiri dari ternate, Tidore, Moti, dan Makian. Cengkeh adalah salah satu tumbuhan yang banyak terdapat di Indonesia dan berpotensi sebagai insektisida botani. Daun cengkeh sering dimanfaatkan yaitu sebagai sumber minyak cengkeh yang dapat digunakan dalam industi farmasi, kosmetik, pangan, maupun rokok (Wahyono dkk. 2015). Daun dari tanaman cengkeh berbentuk bundar seperti telur atau oval sedangkan warna tanaman cengkeh adalah kehijauan dan kemerah-merahan (Hernani dan Rahardjo 2005). Tanaman cengkeh mempunyai ciri khas karena semua bagian pohon mengandung minyak atau *essential oil*, mulai dari akar, batang, daun hingga bunganya (Rorong 2008). Daun cengkeh biasanya digunakan pada berbagai macam pengobatan, antara lain sebagai obat batuk, obat sakit perut, dan obat sakit gigi. Selain itu, minyak atsiri dapat digunakan sebagai obat infeksi pada kulit (Kumala dan Indriani 2008).

UNMA SAR

Gambar 2.4 Daun cengkeh

2.4.2 Klasifikasi Daun Cengkeh

Sistematika tanaman cengkeh adalah sebagai berikut :

Regnum : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiosspermae*

Kelas : *Dicotyledonae*

Ordo : *Myrtales*

Famili : *Myrtaceae*

Genus : *Syzgium*

Spesies : *Syzgium aromaticum*

2.4.3 Daun Cengkeh

Daun cengkeh bukanlah daun yang sempurna karena memiliki tangkai daun (petiole) dan helaian daun (lamina) tetapi tidak memiliki akar atau pelepah (pembuluh darah). Daun ini kaku, berwarna hijau atau hijau kemerahan, berbentuk elips dan runcing di kedua ujungnya. Daun-daun cengkeh biasanya keluar secara per-periode. Dalam satu siklus, ujung cabang daun cengkeh menghasilkan satu set daun yang terdiri dari lima pasang masing-masing dua daun yang saling berhadapan. Cabang dan daunnya menyatu membentuk mahkota yang sangat indah. Bagian bawah tajuk menggantung di tanah, meskipun ada juga yang berada 1-1,5 m di atas tanah (Rukmana dan Yudirachman 2016).

Daun cengkeh memiliki warna kuning kehijauan dengan campuran semburat kemerahan. Karena perpaduan warna tersebut, maka pohon cengkeh digolongkan sebagai pohon terbaik di daerah tropis. Daun cengkeh

UNMAS DENPASAR

berbau harum karena memiliki kelenjar zat harum. Tangkai daun cengkeh kecil cukup panjang, seperempatnya berwarna kemerahan. Pada individu daun yang saling berhadapan, demikian juga pada ketiak daun cabang pertama tumbuh tunas baru yang menjadi cabang kedua, demikian seterusnya sehingga tumbuh cabang-cabang tersebut (Rukmana dan Yudirachman 2016).

2.4.4 Ekstrak Daun Cengkeh sebagai Antibakteri, Antiinflamasi, dan Analgesik

Ekstrak daun cengkeh (*Syzygium Aromaticum L.)* memiliki aktivitas antibakteri terhadap pertumbuhan Escherichia coli, dengan kecenderungan semakin tinggi konsentrasi ekstrak, maka zona hambat yang terbentuk semakin besar dikarenakan pada daun cengkeh memiliki kandungan senyawa flavonoid dalam menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara merusak dinding sel, menonaktifkan kerja enzim, dan merusak membran sel, senyawa tanin menghambat pertumbuhan bakteri melalui struktur astrigen yang berikatan dengan enzim dan substrat bakteri, senyawa alkoid bekerja sebagai antibakteri dengan cara berinteraksi dengan dinding sel yang berujung pada kerusakan dinding sel dan senyawa saponin bekerja sebagai antibakteri dengan cara meningkatkan permeabiitas membran sel. Struktur yang berperan sebagai antibakteri adalah aglikon yang masuk ke dalam lapisan lipid bilayer bakteri (Ugha dkk. 2019).

Ekstrak daun cengkeh sebagai antiinflamasi dan analgesik dengan cara kerja menghambat kemotaxis dari leukosit, serta dapat menghambat biosintesis prostaglandin oleh senyawa -senyawa fenolik sehingga

UNMAS DENPASAR

peradangan dan rasa sakit pada gigi ataupun gusi dapat dikurangi. Dengan khasiat tersebut, penggunaan obat kumur yang mengandung minyak cengkeh dengan kandungan eugenol dapat membantu dalam meredakan abses submukous setelah dilakukan insisi dan drainase (Develas 2013).

2.5 Gel

2.5.1 Definisi Gel

Gel merupakan sediaan semi padat yang terdiri dari suspensi yang terdiri dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi oleh cairan. Bentuk sediaan gel mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan sediaan topikal lainnya, yaitu memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik, mudah dibersihkan dengan air, dan mempunyai kemampuan untuk menyebar dengn baik pada kulit. Sediaan gel memerlukan basis untuk memperoleh sediaan dengan stabilitas dan kompatibilitas yang tinggi, toksisitas yang rendah, dan kemampuan meningkatkan waktu kontak dengan kulit (Astuti dkk. 2017).

2.5.2 Evaluasi Sifat Fisik Gel

Evaluasi sifat fisik gel merupakan langkah krusial dalam pengembangan formulasi sediaan topikal, karena aspek-aspek ini secara langsung memengaruhi kualitas, stabilitas, efikasi, dan kenyamanan penggunaan produk. Berbagai pengujian dilakukan untuk memastikan gel memenuhi standar yang ditetapkan, meliputi uji organoleptic, uji homogenitas, uji pH, uji daya sebar, uji daya lekat, viskositas. Uji organoleptic yang menilai perubahan fisik seperti warna dan konsistensi, di mana mekanisme pembentukan gel dan sifat gugus 3,6 anhidrogalaktosa

UNMAS DENPASAR

berperan penting dalam reversibilitas saat pendinginan (Depkes RI 2020 dan M. Glicksman 2019). Uji homogenitas memastikan bahwa berbagai agen pembentuk gel menghasilkan sediaan yang seragam tanpa partikel kasar atau perbedaan warna, menjamin distribusi zat aktif yang merata untuk efek farmakologis yang optimal. Pengujian ini tidak hanya penting untuk memenuhi regulasi, tetapi juga untuk memberikan pengalaman pengguna yang positif dan memastikan produk dapat bekerja secara efektif (N A. Sayuti 2015 dan C. M. Muntu dkk. 2017).

Aspek lain yang tak kalah penting adalah uji pH gel, yang krusial untuk keamanan dan kenyamanan kulit, dengan rentang pH ideal antara 4,5 hingga 7. Fluktuasi pH dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti suhu dan lama penyimpanan, yang berpotensi menyebabkan hidrolisis (D. Ratnasari dkk. 2018; D. Pertiwi dkk. 2020). Uji daya sebar gel menunjukkan kemampuan sediaan untuk menyebar di permukaan kulit, dengan nilai ideal antara 5-7 cm. Konsentrasi *gelling agent* sangat memengaruhi daya sebar; konsentrasi yang lebih tinggi cenderung menurunkan daya sebar, dan nilai yang terlalu rendah atau tinggi dapat mengurangi kenyamanan pengguna (Mappa dkk. 2013 & Irianto dkk. 2020). Uji daya lekat gel memastikan waktu lekat yang cukup lama (≥1 detik), dengan konsentrasi *gelling agent* yang signifikan memengaruhi daya lekat, krusial untuk difusi zat aktif yang efektif ke kulit (A. M Numberi dkk. 2020 dan D. Forestryana dkk. 2020). Terakhir evaluasi viskositas juga relevan, dengan standar SNI 6000-50000 cP, karena nilai viskositas memengaruhi daya sebar dan keseluruhan karakteristik

UNMAS DENPASAR

sediaan gel (U. W. Hidayanti dkk 2015; A. M. Numberi dkk 2020; S. Rohmani dkk 2019).

2.6 Elisa

Menurut buku "TEKNIK ELISA Metode Elisa Untuk Pengukuran Protein Metallothionein Pada Daun Padi Ir Bagendit" ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) adalah sebuah teknik biokimia fundamental yang memegang peranan sentral dalam bidang imunologi. Tujuan utamanya adalah untuk mengukur kadar, aktivitas, atau ekspresi protein tertentu, serta mengevaluasi status dan respons imun dari suatu individu. Melalui ELISA, peneliti dan diagnostik dapat mendeteksi keberadaan antibodi atau antigen dalam berbagai jenis sampel. Dalam perkembangannya, teknik imunologi tidak hanya terbatas pada ELISA; ada juga metode lain seperti imunohistokimia (IHC), Western blot, Amino Acid sequencing, dan FACS analysis yang menawarkan perspektif berbeda dalam analisis imunologi.

Metoda ELISA secara spesifik sering menggunakan spesimen berupa cairan, seperti serum atau hasil ekstraksi dalam bentuk infus dari berbagai bahan. Apabila serum digunakan, pemeriksaan ini masuk dalam ranah serologi, yaitu studi tentang reaksi antigen dan antibodi secara *in vitro*. Pemeriksaan serologik ini sangat krusial, khususnya dalam upaya menegakkan diagnosis, meskipun kini penggunaannya tidak terbatas pada penyakit infeksi. Namun, untuk menunjang diagnosis penyakit infeksi, serologi, termasuk dengan ELISA, masih menjadi pilihan utama dan sering dilakukan. Kemampuan mengamati perubahan kompleks antigen-antibodi (*Ag-Ab*) secara *in vitro* dengan metode seperti ELISA sangat membantu dalam proses diagnostik dan

UNMAS DENPASAR

pengembangan penelitian. Ada beberapa jenis ELISA yang umum dan dapat digunakan, yaitu :

a. ELISA Direct : Metode ELISA paling sederhana yang digunakan untuk mengukur antigen dalam sampel. Prosesnya dimulai dengan menempelkan antigen sampel ke dinding mikrotiter. Setelah pencucian untuk menghilangkan antigen yang tidak menempel, antibodi monoklonal spesifik berlabel enzim (misalnya dengan HRP) ditambahkan, membentuk kompleks antigen-antibodi berlabel. Setelah pencucian ulang untuk menghilangkan antibodi bebas, substrat ditambahkan. Substrat ini akan bereaksi dengan enzim pada antibodi, menghasilkan presipitat berwarna yang dapat diukur secara kolorimetri, kemiluminesensi, atau fluoresensi untuk menentukan kadar atau keberadaan antigen.

   Beberapa kelemahan ELISA direct antara lain:

   1. Cukup mahal
   2. Kurang sensitive (penurunan imunoreaktifitas antibodi)
   3. Tidak memiliki fleksibilitas enzim

   Sedangkan kelebihan dari ELISA direct antara lain:

   1. Hanya 1 antibodi sehingg cepat
   2. Reaksi silang dapat dihindari

b. ELISA Indirect : Pada 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 adalah mutlak diperlukan untuk teknik ELISA indirect ini.

UNMAS DENPASAR

Kelemahan ELISA indirect antara lain :

1. Metoda imobilisasi antigen nya non spesifik
2. Waktu pengujian relative lama

Kelebihan dari ELISA indirect antara lain :

1. Banyak produk variasi antibodi sekunder.
2. Lebih sensitive

c. ELISA Sandwich : Teknik deteksi antigen yang mirip dengan ELISA Direct, namun tidak memerlukan purifikasi antigen. Metode ini mengandalkan dua jenis antibodi: antibodi penangkap (primer) yang menempel pada antigen, dan antibodi deteksi (sekunder) berlabel enzim yang berikatan dengan kompleks tersebut, membentuk "sandwich". Antigen yang dicari harus multivalen (memiliki minimal dua sisi antigenik) agar dapat diikat oleh kedua antibodi. Setelah penambahan substrat, intensitas warna yang dihasilkan mencerminkan konsentrasi antigen. ELISA Sandwich dikenal karena sensitivitasnya yang tinggi, sehingga ideal untuk mendeteksi antigen bervalensi rendah atau pada sampel dengan kontaminasi tinggi.

UNMAS DENPASAR

Tingkat sensitifitas Elisa Sandwich dipengaruhi oleh beberapa factor antara lain:

1. Molekul antibodi primer banyak yang menempel pada dinding-dinding microtiter.
2. Tingkat avinitas antibodi primer dan antibodi sekunder dengan antigen yang dicari
3. Pengembangan dari Elisa direct.

Kelebihan teknik ini adalah:

1. Kemampuan mendeteksi antigen dengan titer yang sangat rendah karena bisa bereaksi dengan antibodi primer dan antibodi sekunder dengan sangat baik.
2. Kemampuan mengukur antigen multivalent (yang tidak perlu dipurifikasikan) dan mampu mengikat antigen yang diinginkan secara selektif.

Kelemahan Teknik ini adalah:

1. Sulit mencari dua sisi antibodi yang dapat bereaksi dengan antigen yang sama pada sisi antigenik yang berbeda (epitope yang berbeda)
2. Hanya dapat diaplikasikan untuk mendeteksi keberadaan antigen multivalent pada sampel.

d. ELISA Biotin Sterptavidin (Jenis ELISA Modern) : Teknik Elisa Sandwich dikembangkan menjadi teknik ELISA yang lebih modern yaitu tidak hanya mencari antigen tetapi juga antibodi. Tingkat sensitivitas dari jenis ELISA ini relative tinggi. Prinsip kerja teknik ini sama dengan EISA Sandwich, namun menggunakan antigen primer/penangkap dan antigen sekunder/detector yang bersifat opsional apabila antibodi yang dicari pada sampel tidak bereaksi dengan label enzim. Teknik ini sudah banyak diaplikasikan pada berbagai analit dengan tingkat keberhasilan yang baik misalnya mendeteksi vitamin biotin.

e. Multiplex Immunoassay : Teknik pengembangan ELISA yang memungkinkan pengujian berbagai analit secara bersamaan dalam satu sampel, menghemat waktu dan sampel. Meskipun lebih canggih dan mahal

UNMAS DENPASAR

dari ELISA konvensional, metode ini populer karena kemampuannya mendeteksi hingga 500 analit serentak menggunakan manik-manik berlabel warna yang dilapisi antibodi, di mana setelah penangkapan analit, antibodi berlabel enzim ditambahkan sebelum pembacaan instrumental.

f. ELISA Kompetitif : Teknik ELISA yang mendeteksi antigen atau antibodi berdasarkan prinsip kompetisi. Dalam deteksi antigen, antibodi spesifik dilapisi pada mikrotiter, kemudian sampel yang mengandung antigen target dan antigen berlabel enzim ditambahkan; terjadi kompetisi, dan semakin sedikit sinyal warna, semakin banyak antigen target. Sebaliknya, dalam deteksi antibodi, antigen spesifik dilapisi, lalu antibodi target dari sampel dan antibodi berlabel enzim ditambahkan; semakin sedikit sinyal warna, semakin banyak antibodi target. Metode ini dihentikan dengan *stop solution* sebelum pembacaan, dan hasil positif ditandai dengan tidak adanya sinyal karena kompetisi yang berhasil. Teknik Elisa Comptetitive memiliki tingkat sensitivitas tinggi akibat spesifisitas dari antibodi dan antigen. Oleh karena itu kelebihan dari teknik ini adalah larutan sampel yang mengandung antibodi atau antigen tidak perlu dipurifikasikan atau dimurnikan (Dr. Budi Santosa, S.KM., M.Si.Med. 2020).

UNMAS DENPASAR

2.7 CRP (C- Reactive Protein)

C-Reactive Protein (CRP) merupakan biomarker atau penanda biologis saat terjadi infeksi maupun inflamasi di dalam tubuh seseorang. Protein ini merupakan salah satu protein fase akut yang terdapat dalam serum normal walaupun dalam jumlah yang sangat kecil. Kadar CRP normal pada orang dewasa adalah 0,8 mg/L. Pada keadaan tertentu apabila terjadi reaksi radang

atau kerusakan jaringan (nekrosis), kadar CRP dapat meningkat hingga lebih dari 500 mg/L (Khairunnisa 2021).

Protein fase akut seperti CRP akan meningkat tajam beberapa saat terjadinya inflamasi dan selama proses inflamasi sistemik berlangsung (Tahumuri dkk. 2017). Adanya stimulus inflamasi akut, konsentrasi CRP akan meningkat secara cepat dan mencapai puncaknya setelah 2-3 hari. Bila tidak ada stimulus inflamasi maka konsentrasi CRP serum akan turun relatif cepat dengan waktu paruh sekitar 18 jam (Nasty 2018). Adanya infeksi dalam tubuh dapat menimbulkan inflamasi sebagai mekanisme pertahanan tubuh (Melinda 2021). Pemeriksaan CRP dapat digunakan sebagai deteksi paling mudah, murah dan cepat untuk mendeteksi adanya suatu infeksi di dalam tubuh (in vivo) (Khairunnisa 2021).

Beberapa penelitian menggunakan pemeriksaan CRP sebagai penanda adanya infeksi, Saripalli & Ramapuram (2022) menggunakan pemeriksaan CRP sebagai skrining penyakit tuberkulosis pada penderita HIV.

Sebuah studi kohort prospektif oleh Farghaly (2018), yang melakukan pemeriksaan CRP sebagai tes skrining diabetes melitus gestasional pada kehamilan trimester pertama melaporkan dari 496 responden, sebanyak 27 responden (5,4%) didiagnosis dengan diabetes melitus gestasional dan 10 wanita (2,0%) didiagnosis memiliki gangguan toleransi glukosa pada minggu ke 24-28. CRP positif ditemukan lebih tinggi pada kelompok yang didiagnosis diabetes melitus gestasional (p=0,000) dibandingkan dengan yang tidak. Disimpulkan CRP berkorelasi positif dengan diagnosis diabetes melitus gestasional (r = 0,438, p = 0,012).

UNMAS DENPASAR

C-Reactive Protein merupakan penanda inflamasi dan salah satu protein fase akut yang disintesis di hati untuk pemantauan penyakit lokal maupun sistemik secara non-spesifik. Kadar CRP akan mengalami peningkatan setelah adanya infeksi bakteri, trauma maupun peradangan. Sebagai biomarker, CRP dianggap sebagai respon inflamasi fase akut yang mudah dan murah untuk diukur dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya (Panggabean 2020). Kadar CRP biasanya mulai meningkat dalam waktu 4-6 jam setelah tubuh terpapar oleh antigen proinflamasi, dua kali lipat meningkat setiap 8 jam dan mencapai puncaknya pada 36-50 jam. Kadar ini dapat meningkat lebih dari 500 mg/L pada stimulus yang bersifat intens (Haq dkk. 2020).

2.8 Gambaran Umum Tikus Galur Wistar

Gambar 2.5 Tikus galur wistar (Sekar 2013)

Dalam penelitian kesehatan yang memerlukan uji kelayakan atau keamanan obat, dan dalam penelitian penyakit biasanya digunakan hewan laboratorium sebagai subjek penelitian (Tolistiawati dkk. 2014).

Klasifikasi sistem orde tikus yaitu:

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordate*

Kelas : *Mamalia*

UNMAS DENPASAR

Ordo : *Rodenita*

Famili : *Murinane*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian karena umurnya yang pendek, perawatan dan pemeliharaan yang relatif murah dan mudah, serta manusia memiliki database untuk menginterpretasikan data yang relevan. Tikus yang digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian harus memenuhi persyaratan tertentu, yaitu berat badan seragam, jenis kelamin tertentu, kelompok umur yang tidak jauh berbeda, struktur tubuh sehat yang ditandai dengan mata cerah, aktivitas motorik normal, beban sama, bulu tidak berdiri dan harus disesuaikan dengan tujuan penelitian misalnya jika peneliti ingin meneliti sediaan hormon betina maka jenis kelamin tikus yang digunakan adalah betina. Terdapat beberapa hewan percobaan laboratorium tikus putih (*Rattus novergicus*) yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan, yaitu *strain Sprague-Dawley, Wistar, Biobreeding, Long-Evans, Zucker, Shaking Rat Kawasaki, Hairless, dan Royal College of Surgeons* (Rosida dkk. 2020).

UNMAS DENPASAR

2.9 Hubungan Daun Cengkeh Terhadap Proses Penyembuhan Luka Insisi

Penelitian ini mengacu pada temuan Wibowo dan Ninik (2017) yang menunjukkan bahwa pemberian minyak cengkeh secara signifikan memengaruhi efektivitas penyembuhan luka insisi pada hewan coba. Berdasarkan uji statistik *Independent Samples Test*, maka diperoleh nilai ρ=0,000 dimana hasil penelitian tersebut bukan kebetulan. Karena angka

tersebut lebih kecil dari standar penelitian yaitu ($\rho<0,05$), yang mengindikasikan adanya perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok yang diberi intervensi minyak cengkeh menunjukkan durasi penyembuhan yang lebih singkat dibandingkan kelompok kontrol yang mengalami keterlambatan regenerasi jaringan. Efektivitas ini didorong oleh kandungan senyawa aktif dalam minyak cengkeh yang bersifat reparatif. Selain keunggulan farmakologisnya, minyak cengkeh juga memiliki potensi besar sebagai terapi herbal alternatif karena ketersediaannya yang melimpah, nilai ekonomis yang terjangkau, serta hasil klinis yang optimal.

UNMAS DENPASAR