

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Masyarakat di Indonesia kerap terlibat dalam berbagai kegiatan baik di dalam maupun di luar ruangan, yang dapat mengakibatkan terjadinya kecelakaan hingga terluka. Luka merupakan kerusakan pada struktur anatomi kulit yang mengakibatkan masalah pada kulit. Berdasarkan cara terjadinya, luka dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu luka insisi (luka sayatan), luka kontusio (luka memar), luka laserasi (luka robek), dan luka tusuk (Utami *et al.* 2022).

Luka adalah kerusakan pada kulit yang terjadi akibat paparan suhu, bahan kimia, gesekan, atau radiasi. Proses penyembuhan luka merupakan reaksi tubuh terhadap berbagai jenis cedera melalui proses regenerasi yang kompleks yang memfasilitasi pemulihan anatomi dan fungsi secara berkelanjutan. Jenis luka berbeda-beda tergantung pada penyebabnya, dapat dibedakan menjadi luka terbuka dan tertutup. Luka tertutup ditandai oleh adanya pendarahan di dalam tubuh sementara luka terbuka terlihat dari kerusakan pada kulit disertai dengan pendarahan luar, seperti pada luka sayatan (Fajarningrum 2022). Berdasarkan mekanisme cedera luka insisi (luka sayatan) terjadi ketika kulit diiris menggunakan alat tajam seperti *blade* atau pisau, apabila luka tidak ditangani dengan tepat, luka tersebut berpotensi menimbulkan masalah dan akan menjadi luka kronis karena proses penyembuhan yang tidak sempurna (Widyawati *et al.* 2019).

Luka insisi dihasilkan dari torehan yang rapi menggunakan alat yang tajam. Luka insisi atau luka akibat operasi seringkali menyebabkan masalah infeksi

dengan persentase 14%-16% (Suharto & Etika 2019). Ketika tubuh mengalami luka, jumlah radikal bebas dalam tubuh akan meningkat dan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan bisa memicu stres oksidatif. Stres oksidatif berperan signifikan dalam patogenesis berbagai jenis penyakit. Kondisi ini turut mempengaruhi stabilitas membran eritrosit, sehingga menyebabkan sel darah merah menjadi lebih rapuh dan mudah mengalami kerusakan atau lisis. Akibat dari stres oksidatif, integritas struktural sel darah merah terganggu, menjadikannya lebih rentan terhadap proses hemolisis (Lovita, Rahayu & Prijadi 2014).

Interleukin-1 (IL-1) merupakan salah satu jenis sitokin yang berperan dalam jalur aktivasi kaskade inflamasi, khususnya berkaitan dengan sistem kekebalan bawaan seperti *Toll-Like Reseptor* (TLR). Ekspresi IL-1 meningkat secara signifikan ketika terjadi kerusakan jaringan, terutama pada kulit. Penelitian menunjukkan bahwa penglihatan reseptor IL-1R1 dapat menyebabkan keterlambatan proses penyembuhan pada jaringan lunak, namun efek serupa tidak ditemukan pada jaringan kulit. Sejumlah studi juga mengungkapkan bahwa IL-1 berperan dalam memicu respons inflamasi serta berkontribusi penting terhadap proses regenerasi kulit pada kondisi fisiologis normal. Ekspresi IL-1 yang rendah diketahui dapat menghambat proses regenerasi kulit. Selain itu, IL-1 berperan dalam mengatur respons seluler selama proses inflamasi sehingga mendukung percepatan penyembuhan luka (Pramono 2016; Utariani *et al.* 2021).

Interleukin-1 dikenal memiliki berbagai fungsi fisiologis serta kepentingan dalam kondisi patologis dan memiliki peranan penting dalam kesehatan maupun penyakit. IL-1 merupakan sitokin inflamasi yang sangat kuat dan terlibat dalam beragam reaksi sistem imun, yang mencakup imunitas bawaan dan adaptif. Dari

sejumlah sitokin yang berkaitan dengan reseptor utama IL-1RI, ada dua molekul yang mirip namun berlainan, yaitu IL-1 α dan IL-1 β , yang dihasilkan oleh gen yang berbeda (Maghfirah, Esa & Bahrin 2023).

Indonesia adalah negara yang memiliki banyak tanaman obat dengan potensi besar yang bisa dikembangkan dan dimanfaatkan dengan baik di bidang kesehatan. Tanaman tradisional cenderung lebih efektif dalam mengatasi masalah kesehatan karena banyak mikroba yang kebal terhadap antibiotika yang ada, serta harganya yang lebih terjangkau dan efek samping yang lebih kecil (Fajri, Ayuzar & Ezraneti 2016).

Salah satu tanaman tradisional yang dapat dikembangkan dan dimanfaatkan dalam bidang kesehatan adalah tanaman Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*). Tanaman ini telah lama dikenal sebagai obat tradisional yang digunakan untuk mencegah serta mengobati berbagai penyakit. Daunnya mengandung berbagai senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, triterpenoid, saponin, dan polifenol (Nursyaputri 2021). Polifenol memiliki efek antiinflamasi dengan cara menghambat produksi dan pelepasan zat pemicu peradangan seperti prostaglandin, histamin, dan serotonin. Flavonoid berperan dalam menghambat enzim siklooksigenase, meningkatkan aktivitas sel makrofag, dan mempercepat proses regenerasi jaringan melalui epitelisasi. Sementara itu, saponin berfungsi mengurangi interaksi dengan bakteri dan virus, sekaligus merangsang pembentukan kolagen tipe I. Adapun alkaloid berperan dalam mencegah serta mengurangi infeksi bakteri. Kombinasi senyawa-senyawa tersebut membantu mempercepat proses penyembuhan luka (Utami *et al.* 2022).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Nursyaputri (2021) terhadap efek antibakteri nanoemulsi gel daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* (*in vitro*) dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 30%, menunjukkan konsentrasi 30% paling efektif sebagai antibakteri menurunkan ketebalan biofilm *Staphylococcus aureus*.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Kusmardi *et al.* (2021) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan pada model hewan. Pemberian ekstrak daun Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) dapat meningkatkan ekspresi caspase-3 sebagai penanda apoptosis pada jaringan kolon yang mengalami inflamasi, sehingga menunjukkan potensi tanaman ini dalam mengendalikan proses peradangan dan mempercepat perbaikan jaringan. Temuan tersebut mendukung bahwa daun mahkota dewa memiliki aktivitas biologis yang berpotensi dimanfaatkan pada proses penyembuhan luka.

Penelitian yang dilakukan oleh Sulistyoningrum *et al.* (2024) menunjukkan bahwa pemberian topikal ekstrak daun Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) pada tikus diabetes tipe 2 mampu mempercepat proses penyembuhan luka eksisi. Ekstrak tersebut meningkatkan regenerasi epidermis, jumlah fibroblas, pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, deposisi kolagen, serta menurunkan stres oksidatif pada jaringan luka. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Daun Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) memiliki potensi sebagai agen penyembuh luka melalui pengendalian fase inflamasi dan peningkatan fase proliferasi.

Berdasarkan latar belakang diatas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Efektivitas Gel Ekstrak Daun Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*)

Terhadap IL-1 β (Interleukin-1 Beta) Pada Penyembuhan Luka Insisi dengan konsentrasi ekstrak 25%, 30% dan 35%.

1.2. Rumusan Masalah

Dari pembahasan latar belakang diatas maka terdapat suatu permasalahan yaitu apakah terdapat pengaruh konsentrasi gel ekstrak daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap penurunan kadar IL-1 β (Interleukin- 1Beta) dan proses penyembuhan luka insisi pada tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas gel ekstrak daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap IL-1 β (Interleukin-1 Beta) pada penyembuhan luka insisi.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui efektivitas gel ekstrak daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dalam menurunkan ekspresi IL-1 β sebagai terapi penyembuhan luka insisi. Penelitian ini menggunakan konsentrasi 25%, 30%, dan 35%. Ekstrak daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dalam bentuk gel untuk mengevaluasi efektivitasnya dalam menghambat ekspresi IL-1 β pada luka insisi.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah terhadap pengembangan pengetahuan di bidang farmakologi, khususnya mengenai potensi anti inflamasi dari tanaman Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*).

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber pendukung informasi

kepada mahasiswa dan masyarakat dalam pengolahan gel ekstrak daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) untuk dijadikan sediaan obat yang aman bagi penyembuhan pada luka.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Luka

2.1.1. Definisi

Luka adalah kondisi dimana jaringan mengalami kerusakan atau terputusnya kontinuitas, jika tidak segera ditangani atau dirawat dengan baik, luka dapat mengalami infeksi, menimbulkan komplikasi lain dan dapat menimbulkan gangguan fungsi jaringan yang terluka (Marwansyah & Ainun 2020). Luka merupakan kondisi hilangnya atau rusaknya sebagian jaringan tubuh yang dapat disebabkan oleh trauma akibat benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, paparan bahan kimia, ledakan sengatan listrik, maupun gigitan hewan (Cahyono, Tamsuri, & Wiseno 2021). Luka dapat dikategorikan berdasarkan penyebab, tingkat kedalaman, serta tingkat kontaminasinya. Ketiga aspek tersebut sangat berpengaruh dalam menentukan jenis perawatan yang dibutuhkan serta durasi proses penyembuhannya (Kindang *et al.* 2024).

2.1.2. Klasifikasi Luka

Luka merupakan gangguan pada struktur, fungsi, dan bentuk kulit yang normal. Berdasarkan durasi proses penyembuhannya, luka dibedakan menjadi dua jenis, yaitu luka akut dan luka kronis. Secara umum luka dapat dikategorikan berdasarkan penyebab, tingkat kontaminasi, dan waktu penyembuhan. Terdapat enam jenis klasifikasi luka, yaitu luka iris, luka memar, luka terkoyak, luka tusuk, luka gores, dan luka bakar (Abdurrahmat 2014).

- a. Luka iris merupakan jenis luka yang disebabkan oleh sayatan benda tajam, seperti pisau. Jika irisan cukup dalam, luka ini dapat merusak pembuluh darah berukuran besar. Apabila kondisi luka tetap aseptis, maka proses penyembuhan dapat berlangsung cepat, diawali dengan penutupan pembuluh darah dan diakhiri dengan terbentuknya jaringan parut yang biasanya berbentuk seperti garis jahitan (sutura).
- b. Luka memar adalah jenis luka yang terjadi akibat benturan dengan benda tumpul, yang dapat disertai kerusakan jaringan lunak didalam tubuh, patah tulang, pendarahan, atau pembengkakan.
- c. Luka terkoyak adalah jenis luka yang memiliki tepi yang tidak teratur dan bergerigi, serta biasanya cukup dalam sehingga menyebabkan kerusakan jaringan yang luas. Luka ini umumnya disebabkan oleh benda tajam yang tidak rata, seperti pecahan kaca atau mata kail.
- d. Luka tertusuk merupakan jenis luka yang ditandai dengan adanya lubang kecil pada permukaan kulit, namun luka tersebut menembus cukup dalam ke dalam tubuh. Contoh luka ini adalah luka akibat tusukan pisau atau tembakan peluru.
- e. Luka gores adalah jenis luka yang bersifat dangkal namun memiliki permukaan yang luas. Luka ini biasanya terjadi akibat gesekan kulit dengan permukaan kasar. Pada luka ini, kerusakan pembuluh darah umumnya terbatas pada bagian tepi atau area perifer kulit.
- f. Luka bakar adalah jenis cedera yang terjadi akibat paparan panas yang menyebabkan bagian tubuh terbakar. Luka ini terbagi menjadi dua tingkatan, yaitu luka bakar derajat parsial, dimana kerusakan terbatas pada lapisan epidermis sementara dermis tetap utuh, dan luka bakar derajat total, di mana

kerusakan melibatkan Sebagian lapisan dermis, sehingga menyebabkan kehilangan cairan dan protein tubuh dalam jumlah besar.

Luka insisi terjadi akibat sayatan pada kulit yang dibuat secara sengaja menggunakan instrumen tajam seperti pisau bedah atau blade, dengan tepi yang halus dan rapi. Luka ini umumnya muncul selama tindakan pembedahan dan dapat sembuh dengan baik apabila ditangani secara tepat dan sesuai prosedur (Widyawati *et al.* 2021).

Luka insisi dapat diklasifikasikan berdasarkan kedalaman luka, tingkat kontaminasi, cara penutupan, dan tujuan pembuatannya. Berdasarkan kedalaman, luka insisi dapat berupa luka superfisial yang hanya mengenai lapisan atas kulit atau luka dalam yang melibatkan jaringan dibawahnya. Berdasarkan kontaminasi, luka insisi dapat dibedakan menjadi luka bersih tanpa kontaminasi, luka terkontaminasi, dan luka terinfeksi yang menunjukkan tanda-tanda infeksi. Cara penutupan luka insisi juga beragam, yaitu penutupan primer yang langsung dijahit, penutupan sekunder yang dibiarkan terbuka untuk penyembuhan dari dasar luka, serta penutupan tersier yang dilakukan setelah luka dinyatakan bersih. Tujuan pembuatan luka insisi bisa untuk prosedur operasi, pengambilan sampel jaringan, atau tindakan terapeutic seperti drainase abses (Carpenito 2016).

Klasifikasi ini sangat penting karena menentukan pendekatan penyembuhan luka yang tepat. Penyembuhan luka insisi yang bersih dengan penutupan primer biasanya lebih cepat dan minim resiko komplikasi dibandingkan luka yang terkontaminasi atau terinfeksi yang membutuhkan penanganan lebih intensif agar proses penyembuhan berjalan optimal (Perry *et al.* 2018).

2.1.3. Proses Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka adalah proses yang melibatkan reaksi seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik, serta melibatkan serangkaian penyesuaian yang dinamis dan kompleks termasuk perdarahan, koagulasi, inisiasi respons inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi, migrasi, dan proliferasi sel ikat, *remodeling* sel parenkim dan deposisi jaringan ikat serta kolagen (Primadina *et al.* 2019).

Berdasarkan proses penyembuhan, luka dapat dikategorikan menjadi 3, yaitu:

a. Penyembuhan primer (*healing by primary*)

Tepi luka bisa menyatu kembali, permukaan bersih, tidak ada jaringan yang hilang. Biasanya terjadi setelah tindakan insisi. Penyembuhan luka berlangsung dari internal ke eksternal.

b. Penyembuhan sekunder (*healing by secondary intention*)

Sebagian jaringan hilang, proses penyembuhan berlangsung mulai dari pembentukan jaringan granulasi di dasar luka dan sekitarnya.

c. *Delayed primary healing (tertiary healing)*

Pada kondisi tersebut, proses penyembuhan luka berlangsung lebih lambat dan rentan mengalami infeksi, sehingga umumnya diperlukan tindakan penutupan luka secara primer melalui penjahitan (*suturing*) (Kartika 2015). Terdapat tiga tahap proses penyembuhan luka, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodeling*.

Penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase utama yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (*remodeling*). Masing-masing fase memiliki peran fisiologis penting dan berlangsung secara

berkesinambungan serta tumpang tindih (Gio *et al.* 2016).

a. Fase Hemostasis

Fase hemostasis merupakan tahapan awal dalam proses penyembuhan luka yang terjadi segera setelah terjadinya cedera. Tujuan utama fase ini adalah menghentikan perdarahan dan membentuk bekuan darah sebagai penghalang awal terhadap kerusakan jaringan lebih lanjut. Ketika jaringan mengalami cedera, integritas pembuluh darah terganggu sehingga memicu respons hemostasis yang diawali dengan vasokonstriksi lokal. Vasokonstriksi ini salah satunya diperantarai oleh pelepasan endotelin, yaitu peptida vasokonstriktor yang disekresikan oleh sel endotel yang melapisi permukaan bagian dalam pembuluh darah. Pelepasan endotelin menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah sehingga aliran darah menuju area luka berkurang.

Selanjutnya, trombosit mengalami aktivasi, adhesi, dan agregasi pada area subendotel yang terpapar, terutama melalui interaksi dengan kolagen dan *von Willebrand Factor* (vWF). Setelah teraktivasi, trombosit melepaskan berbagai mediator kimia, seperti adenosin difosfat (ADP), tromboksan A₂, serotonin, serta faktor pertumbuhan, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor-beta* (TGF-β). Mediator-mediator tersebut berperan dalam memperkuat pembentukan sumbat trombosit (*platelet plug*), sekaligus merekrut dan mengaktivasi sel-sel imun sehingga memicu terjadinya fase inflamasi pada proses penyembuhan luka

Fase hemostasis sekunder melibatkan aktivitas kaskade koagulasi yang menghasilkan thrombin, yang pada akhirnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin kemudian membentuk jaringan fibrillar yang memerangkap sel

darah merah dan trombosit, membentuk bekuan stabil yang menutup luka secara sementara. Selain sebagai penghalang fisik terhadap kehilangan darah, bekuan ini juga bertindak sebagai scaffold sementara bagi migrasi sel selama fase-fase penyembuhan selanjutnya. Fase ini biasanya berlangsung selama beberapa menit hingga jam, tergantung pada tingkat kerusakan jaringan dan kapasitas hemostatik tubuh (Rodrigues *et al.* 2019).

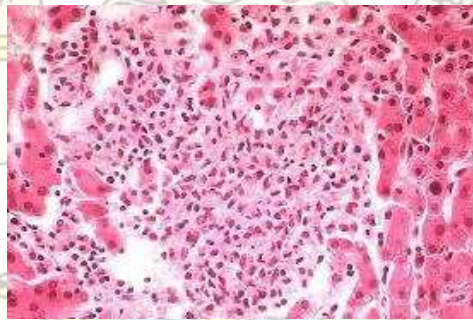
b. Fase Inflamasi

Setelah hemostasis tercapai, proses penyembuhan luka berlanjut ke fase inflamasi yang ditandai dengan respon imun akut terhadap kerusakan jaringan dan potensi invasi mikroorganisme. Fase inflamasi memiliki peran penting dalam mengeliminasi debris seluler, patogen, dan mempersiapkan area luka untuk proses regenerative yang lebih lanjut. Respon inflamasi umumnya berlangsung selama 48 hingga 72 jam pertama setelah terjadinya luka, tetapi durasinya dapat memanjang pada kasus luka yang berat atau pada pasien dengan kondisi sistemik tertentu, seperti diabetes mellitus, malnutrisi, gangguan vaskular, atau defisiensi imun, yang diketahui dapat memperlambat respon inflamasi fisiologis.

Sel pertama yang mencapai area luka adalah neutrofil, yang berfungsi sebagai garis pertahanan utama melalui proses fagositosis terhadap patogen serta pelepasan enzim proteolitik dan spesies oksigen reaktif (ROS). Meskipun aktivitas neutrofil sangat penting, keberadaan dan aktivasi yang berlebihan dapat merusak jaringan sehat disekitar luka. Oleh karena itu, setelah beberapa hari, peran neutrofil akan digantikan oleh makrofag yang berasal dari monosit. Makrofag memiliki peran multifungsi dalam penyembuhan luka, termasuk

fagositosis lanjutan, sekresi sitokin pro- dan anti-inflamasi, serta produksi faktor pertumbuhan seperti VEGF, PDGF, dan TGF- β .

Proses inflamasi yang terkendali sangat krusial, karena inflamasi yang kronis atau tidak terselesaikan dapat menyebabkan gangguan pada fase proliferasi dan berkontribusi pada pembentukan luka kronis yang sulit sembuh. Oleh karena itu, resolusi inflamasi yakni peralihan dari dominasi sel-sel pro-inflamasi menuju lingkungan yang mendukung proliferasi merupakan komponen penting dalam proses penyembuhan luka yang efisien (Krzyszczuk *et al.* 2018).



Gambar 2.1 Fase Inflamasi
(Krzyszczuk *et al.* 2018)

c. Fase Proliferasi

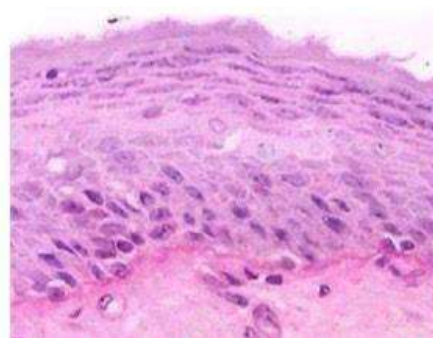
Fase proliferasi dimulai sekitar hari ketiga setelah terjadinya luka dan dapat berlangsung hingga dua minggu, tergantung pada tingkat keparahan luka dan efektivitas respon imun. Fase ini merupakan titik balik dari proses inflamasi menuju pembentukan jaringan baru yang terdiri dari sel-sel epitel, fibroblas, dan pembuluh darah yang baru terbentuk. Proliferasi bertujuan membangun kembali struktur jaringan yang rusak melalui empat proses utama: pembentukan jaringan granulas, angiogenesis, re-epitelisasi, dan sintesis matriks ekstra seluler.

Fibroblas adalah sel utama dalam fase ini, yang bermigrasi ke area luka di

bawah pengaruh PDGF dan TGF- β , lalu memproduksi kolagen tipe III, fibronectin, dan glikosaminoglikan sebagai komponen utama matriks baru. Di samping itu, proses angiogenesis dipicu oleh faktor-faktor pro-angiogenik seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), yang memungkinkan pembentukan kapiler baru untuk menyediakan oksigen dan nutrisi yang esensial bagi regenerasi jaringan.

Jaringan granulasi yang terbentuk kaya akan pembuluh darah kapiler, fibroblas, makrofag, dan komponen matriks, serta menjadi dasar bagi proses re-epitelisasi. Sel-sel epitel dari tepi luka akan bermigrasi melintas permukaan luka dengan bantuan integrin dan enzim proteolitik yang memodifikasi matriks matriks. Re-epitelisasi ini penting untuk menutup permukaan luka dan mengembalikan fungsi barrier kulit.

Fase ini ditandai oleh peningkatan metabolisme seluler yang signifikan dan membutuhkan kondisi lokal yang optimal, seperti kadar oksigen yang mencukupi dan lingkungan yang tidak terlalu asam. Kegagalan pada fase ini dapat mengakibatkan penyembuhan luka yang lambat atau bahkan *non-healing wound* (Wilkinson & Hardman 2020).



Gambar 2.2 Fase Proliferasi
(Wilkinson & Hardman 2020)

d. Fase Maturasi (*Remodeling*)

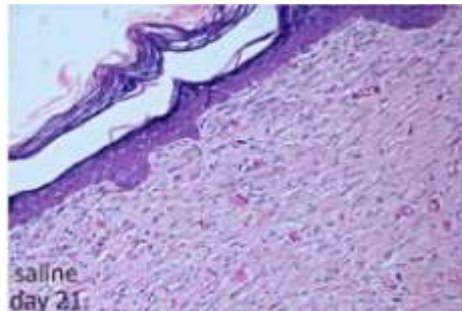
Tahapan akhir dari penyembuhan luka adalah fase maturasi atau *remodeling*, yang merupakan fase terpanjang dan dapat berlangsung mulai dari minggu keempat hingga berbulan-bulan, bahkan mencapai lebih dari satu tahun tergantung pada kondisi luka dan faktor pasien. Tujuan utama dari fase ini adalah memperkuat jaringan baru dan mengembalikan struktur serta fungsi jaringan mendekati kondisi normal. Dalam fase ini, jaringan granulasi yang telah terbentuk sebelumnya akan digantikan oleh jaringan ikat yang lebih kuat dan tersusun lebih terorganisir.

Salah satu perubahan utama dalam fase ini adalah transisi kolagen tipe III (yang lebih lembut dan tidak terorganisir) menjadi kolagen tipe I, yang memiliki kekuatan tarik yang jauh lebih tinggi. Selain itu, densitas dan distribusi pembuluh darah juga mengalami penyesuaian, Dimana kapiler-kapiler baru yang sebelumnya banyak terbentuk akan mengalami regresi karena kebutuhan oksigen dan nutrisi kembali normal.

Fibroblas akan mengalami transformasi menjadi miofibroblas yang bertanggung jawab atas kontraksi luka, yaitu proses mekanis yang memperkecil ukuran luka dengan menarik tepi luka ke tengah. Proses *remodeling* matriks juga sangat bergantung pada keseimbangan antara enzim proteolitik seperti matrix metalloproteinases (MMPs) dan jaringan inhibitornya (TIMPs). Ketidakseimbangan antara kedua sistem ini dapat berujung pada pembentukan jaringan perut yang patologis seperti keloid atau hipertrofik.

Selama fase ini, kekuatan tarik kulit yang baru terbentuk terus meningkat, namun umumnya tidak akan mencapai kekuatan jaringan asli sebelum cedera.

Oleh karena itu, meskipun fase maturasi menghasilkan jaringan yang lebih kuat dan stabil, sifat biomekaniknya tetap berbeda dari jaringan normal (Eming *et al.* 2017).



Gambar 2.3 Fase Maturasi (Remodeling)
(Eming *et al.* 2017)

2.1.4. Faktor Yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang kompleks dan dinamis, melibatkan interaksi berbagai sel, mediator kimia, faktor pertumbuhan, serta komponen struktural jaringan. Keberhasilan proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah faktor lokal. Faktor lokal merupakan faktor yang secara langsung mempengaruhi area luka sehingga berperan penting dalam menciptakan lingkungan yang optimal bagi regenerasi jaringan. Faktor-faktor tersebut dapat mempercepat, memperlambat, atau bahkan menghambat proses penyembuhan luka. Adapun faktor-faktor lokal yang mempengaruhi penyembuhan luka adalah sebagai berikut (Martinengo *et al.* 2019).

a. Infeksi

Infeksi luka menghambat proses regenerasi jaringan melalui perpanjangan fase inflamasi dan stimulasi pelepasan sitokin proinflamasi secara terus-menerus. Mikroorganisme patogen seperti *staphylococcus aureus* atau *pseudomonas aeruginosa* dapat memproduksi enzim dan toksin

yang merusak jaringan dan mengganggu migrasi proliferasi sel epitel dan fibroblas. Infeksi juga menghambat pembentukan jaringan granulasi yang sehat, mengganggu pembentukan kolagen, serta meningkatkan resiko pembentukan jaringan nekrotik yang memperparah kondisi luka.

b. Sirkulasi Darah Dan Oksigenasi

Ketersediaan oksigen merupakan faktor penting dalam metabolisme sel selama proses penyembuhan. Oksigen diperlukan dalam pembentukan kolagen, aktivitas makrofag, serta sintesis ATP. Kondisi iskemia lokal, baik akibat kerusakan pembuluh darah maupun tekanan eksternal yang mengganggu perfusi, dapat memperlambat fase proliferasi dan meningkatkan resiko infeksi.

c. Kelembapan Luka

Lingkungan yang terlalu kering dapat menyebabkan desikasi jaringan dan pembentukan keropeng (eskar), yang menghambat migrasi sel epitel. Sebaliknya, kelembapan berlebih. Setelah memahami berbagai faktor yang memengaruhi penyembuhan luka, diperlukan metode analisis yang mampu mengukur perubahan biologis yang terjadi selama proses tersebut. Salah satu metode yang sering digunakan dalam penelitian biomedis untuk menilai respon imun dan tingkat inflamasi pada luka adalah *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

2.2. Elisa

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan salah satu metoda dalam bidang laboratorium terutama imunologi untuk mengetahui ekspresi protein, reaksi imunitas, dan respon imun. Dalam bidang imunologi teknik ini digunakan

untuk menentukan adanya antigen atau antibodi dalam sampel/serum. ELISA merupakan teknik biokimia yang dalam perkembangannya banyak diaplikasikan dalam berbagai bahan baik human, tumbuhan dan lain lain yang juga berfungsi sebagai alat diagnostic dalam bidang medis maupun non medis misalnya industri. Pada metoda ELISA spesimen yang biasa dipakai berupa cairan misalnya serum atau hasil ekstraksi dalam bentuk infusa berbagai bahan. Apabila spesimen berupa serum maka masuk dalam ranah pemeriksaan serologik yang mempelajari reaksi antigen dan antibodi secara invitro (Santosa 2020).

Teknik ELISA pertama kali diperkenalkan pada tahun 1971 oleh *Peter Perlman dan Eva Engvall*. Mereka menggunakan teknik ini dalam bidang imunologi (ELISA konvensional) untuk menganalisis interaksi antara antigen dan antibodi di dalam suatu sampel, dimana interaksi tersebut menggunakan suatu enzim yang berfungsi sebagai pemberi signal (Santosa 2020). Langkah prinsip reaksi ELISA adalah mereaksikan antigen dengan antibody yang berlabel enzim yang kemudian ditambah dengan substrat sehingga akan dihidrolisis menjadi presipitat warna yang dapat dideteksi menggunakan Elisa reader. Pada tahapan akhir Teknik Elisa selalu ditambah dengan stop solution yang berfungsi untuk menghentikan reaksi. Bahan asam kuat biasanya digunakan sebagai larutan stop solutions (Santosa 2020). Dalam perkembangan kemajuan teknologi, teknik ELISA telah banyak digunakan untuk berbagai bidang baik diagnostik dalam bidang medis, patologi tumbuhan, dan juga berbagai bidang industri. Kelebihan metoda ELISA dibandingkan dengan metoda imun lainnya adalah penggunaan antibodi dengan spesifitas yang tinggi sehingga akurasi bahan atau analit yang ditemukan sangat dapat diandalkan (Santosa 2020). Dalam keberhasilan metode ELISA ini

dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya yaitu pada tahap homogenisasi sampel. Homogenisasi sampel adalah proses yang melibatkan pemecahan sel atau jaringan biologis sehingga komponen-komponennya dapat diakses atau dianalisis lebih lanjut. Ada beberapa metode homogenisasi sel yang umum digunakan yaitu sonikasi, penggilingan (penggerusan), dan freeze-thawing. Proses homogenisasi sampel harus sesuai dengan jenis sampel yang digunakan. Pemilihan metode homogenisasi yang tepat dapat memastikan ekstraksi yang efisien dan konsisten dari substansi target. Dengan memperhatikan dan mengoptimalkan faktor homogenisasi ini, penelitian atau pengujian dengan metode ELISA memiliki peluang lebih besar untuk sukses dan memberikan hasil yang dapat diandalkan (Santosa 2020).

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan teknik imunologi kuantitatif yang digunakan untuk mendeteksi dan mengukur keberadaan antigen atau antibody spesifik dalam suatu sampel biologis dengan memanfaatkan enzim sebagai penanda (label). Prinsip dasar dari ELISA adalah reaksi spesifik antara antigen dan antibodi, dimana salah satu komponen di konjungsikan dengan enzim, ketika substrat enzim ditambahkan, akan terjadi reaksi warna yang dapat diukur secara spektrofotometri. Intensitas warna yang terbentuk berkorelasi langsung dengan konsentrasi antigen atau antibodi yang ada dalam sampel. metode ini telah digunakan secara luas dalam diagnostik penyakit, pemantauan terapi, serta penelitian biologi molekuler dan imunologi karena memiliki sensitivitas tinggi, spesifisitas yang baik, dan kemudahan dalam penggunaannya (Uddin *et al.* 2019; Mahapatra *et al.* 2017).

Terdapat empat jenis utama metode ELISA yaitu *direct ELISA*, *indirect ELISA*,

sandwich ELISA, dan *competitive ELISA*, yang masing-masing memiliki karakteristik dan aplikasi tersendiri.

- a. *Sandwich ELISA*: adalah metode yang digunakan untuk mendeteksi antigen yang memiliki dua atau lebih epitope. Metode ini menggunakan dua antibodi yang mengenali epitope berbeda dari antigen yang sama. Antibodi penangkap (*capture antibody*) pertama dikekang ke pelat mikro, kemudian antigen dari sampel ditambahkan. Untuk membentuk kompleks “*sandwich*”. Metode ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sangat tinggi, sehingga sering digunakan untuk mendeteksi biomarker dalam konsentrasi sangat rendah, seperti sitokin atau hormon (Uddin *et al.* 2019; Tighe *et al.* 2015).
- b. *Direct ELISA*: merupakan metode yang paling sederhana, dimana antigen dari sampel dikekang langsung ke permukaan pelat mikro, kemudian ditambahkan antibodi yang telah dikonjugasikan dengan enzim. Setelah dilakukan pembilasan, substrat ditambahkan, dan perubahan warna yang terjadi digunakan sebagai indikator keberadaan antigen. Keunggulan dari metode ini adalah waktu pengerjaan yang lebih singkat dan resiko reaktivitas silang yang lebih rendah. Namun, kelemahannya adalah sensitivitas yang relatif lebih rendah karena tidak melibatkan amplifikasi sinyal (Uddin *et al.* 2019).
- c. *Indirect ELISA*: menggunakan dua lapis antibodi. Antibodi primer pertama akan mengenali dan berikatan dengan antigen, kemudian antibodi sekunder yang telah dikonjugasikan dengan enzim akan mengenali antibodi primer tersebut. Keuntungan metode ini adalah meningkatkan sensitivitas karena antibodi sekunder dapat mengenali lebih dari satu situs pada antibodi primer, yang menghasilkan amplifikasi sinyal. Metode ini juga lebih fleksibel dan hemat

biaya, karena satu antibodi sekunder dapat digunakan untuk berbagai jenis antibodi primer dari spesies yang sama (Alhassan *et al.* 2021; Mahapatra *et al.* 2017).

- d. *Competitive ELISA*: digunakan untuk mendeteksi antigen kecil atau molekul yang memiliki satu epitope. Pada metode ini, antigen dalam sampel dan antigen berlabel enzim akan bersaing untuk meningkatkan antibodi yang telah dikekang di pelat. Semakin tinggi konsentrasi antigen dalam sampel, maka semakin sedikit antigen berlabel yang dapat berikatan, sehingga warna yang terbentuk akan semakin redup. Oleh karena itu, intensitas warna berbanding terbalik dengan jumlah antigen dalam sampel (Mahapatra *et al.* 2017).

Dengan keberagaman Teknik dan fleksibilitas aplikasinya, ELISA tetap menjadi metode standar dalam berbagai analisis imunologis, baik dalam konteks penelitian maupun diagnosis klinis. Pemilihan jenis ELISA yang digunakan sangat tergantung pada sifat molekul target, kebutuhan sensitivitas dan spesifisitas, serta ketersediaan antibodi spesifik (Alhassan *et al.* 2021). Salah satu biomarker inflamasi yang sering dianalisis menggunakan metode ELISA adalah Interleukin-1 β (IL-1 β). Biomarker ini berperan penting dalam fase inflamasi penyembuhan luka dan menjadi indikator tingkat peradangan.

2.3. Interleukin 1 Beta (IL-1 β)

Interleukin-1 beta (IL-1 β) merupakan salah satu sitokin proinflamasi paling penting dalam sistem imun bawaan, yang berperan besar dalam proses inflamasi akut maupun kronis. IL-1 β termasuk dalam famili Interleukin-1, bersama dengan *IL-1 α* dan *IL-1Ra* (*reseptor antagonis IL-1*). IL-1 β diproduksi terutama oleh sel-sel fagositik seperti makrofag dan monosit sebagai respons terhadap adanya infeksi,

trauma jaringan, atau rangsangan imunogenik lainnya. Berbeda dari *IL-1 α* yang aktif dalam bentuk pro-protein, *IL-1 β* disintesis sebagai bentuk tidak aktif (*pro-IL-1 β*) dan memerlukan pemrosesan oleh enzim caspase-1 melalui kompleks inflammasom untuk menjadi bentuk aktif yang biologis (Zheng *et al.* 2021).

Fungsi utama *IL-1 β* adalah menginisiasi dan mengatur respons inflamasi dengan cara meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada endotel, menginduksi produksi sitokin lain seperti *IL-6* dan *TNF- α* , serta mengaktivasi dan menarik leukosit ke lokasi cedera atau infeksi. *IL-1 β* juga mempengaruhi sistem saraf pusat melalui induksi demam (*pyrogenic effect*), serta dapat merangsang hepatosit untuk memproduksi protein fase akut. Pada tingkat jaringan, keberadaan *IL-1 β* meningkatkan permeabilitas vaskular dan menyebabkan nyeri melalui aktivasi reseptor saraf sensorik lokal (Dinarello 2018).

Dalam konteks penyembuhan luka, *IL-1 β* memainkan peran krusial pada fase inflamasi. Kadar *IL-1 β* akan meningkat secara signifikan segera setelah terjadi luka, dan bertanggung jawab dalam merekrut serta mengaktivasi neutrofil dan makrofag ke area luka. Selain itu, *IL-1 β* juga menstimulasi fibroblas untuk memproduksi *metalloproteinase* matriks (MMP), yaitu enzim yang diperlukan dalam *remodeling* matriks ekstraseluler. Namun, ekspresi *IL-1 β* yang berlebihan atau berkepanjangan dapat menghambat transisi ke fase proliferasi dan menyebabkan luka kronis, seperti yang terjadi pada pasien diabetes atau luka iskemik (Zhou *et al.* 2022; Negut *et al.* 2018).

Deteksi dan pengukuran kadar *IL-1 β* dalam jaringan luka atau cairan biologis sering dijadikan indikator tingkat inflamasi lokal. Oleh karena itu, *IL-1 β* banyak digunakan sebagai biomarker inflamasi dalam penelitian penyembuhan luka, serta

sebagai target terapi untuk mengendalikan peradangan berlebihan yang menghambat regenerasi jaringan (Nguyen *et al.* 2020). Selain aspek biomarker, penelitian juga menyoroti penggunaan bahan alam sebagai agen penyembuhan luka. Salah satu tanaman yang potensial dikembangkan adalah mahkota dewa, yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional.

2.4. Daun Mahkota Dewa

Mahkota dewa merupakan tanaman obat asli Indonesia yang telah dikenal luas dalam pengobatan tradisional, khususnya oleh masyarakat Papua, Jawa, dan Bali. Tanaman ini memiliki khasiat farmakologis yang beragam dan sering dimanfaatkan dalam bentuk simplisia kering, rebusan, maupun ekstrak. Bagian tanaman yang umum digunakan dalam pengobatan herbal adalah buah, daun, dan batangnya, dengan daun menjadi salah satu bagian yang menunjukkan aktivitas biologis signifikan dalam studi farmakologis modern.



Gambar 2.4 Daun Mahkotadewa

(Ahmad *et al.* 2023)

Secara taksonomi, klasifikasi ilmiah tanaman mahkota dewa adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Malvales</i>
Famili	: <i>Thymelaeaceae</i>
Genus	: <i>Phaleria</i>
Spesies	: <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff) Boerl

Tanaman ini dikenal dengan nama lokal seperti “mahkota raja”, “makuto ratu”, dan “buah simalakama” karena buahnya bersifat toksik apabila dikonsumsi secara langsung, tetapi memiliki berbagai khasiat sebagai tanaman obat setelah melalui pengolahan yang tepat, serta secara internasional disebut sebagai *God's crown* atau *Crown of God* (Widowati *et al.* 2019).

2.4.1. Manfaat Daun Mahkota Dewa

Daun Mahkota Dewa telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai gangguan kesehatan. Seiring dengan kemajuan ilmu farmasi dan biomedis, sejumlah penelitian modern telah mengidentifikasi dan mengonfirmasi berbagai manfaat farmakologis dari daun Mahkota Dewa yang didukung oleh kandungan senyawa aktif di dalamnya, seperti *flavonoid*, *saponin*, *tanin*, *polifenol*, dan *alkaloid*.

Salah satu manfaat utama daun Mahkota Dewa adalah aktivitas antiinflamasi, yang memungkinkan penggunaannya dalam terapi peradangan akut maupun kronis. Flavonoid dalam daun ini berfungsi menghambat sintesis prostaglandin dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti *TNF- α* dan *IL-1 β* , sehingga mampu menekan infiltrasi sel inflamasi di jaringan yang rusak. Penelitian *in vivo* pada model

peradangan menunjukkan bahwa ekstrak daun Mahkota Dewa mampu menurunkan edema dan mengurangi jumlah sel inflamasi secara signifikan (Rachmawati *et al.* 2020).

Daun Mahkota Dewa memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, yang penting dalam menangkal radikal bebas dan stres oksidatif. Aktivitas ini terutama berasal dari kandungan *flavonoid* dan *polifenol*, yang mampu menstabilkan radikal bebas serta melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Kemampuan antioksidan ini juga mendukung manfaatnya dalam proses penyembuhan luka, di mana radikal bebas berlebih dapat memperlambat regenerasi jaringan dan memperpanjang fase inflamasi. Oleh karena itu, daun Mahkota Dewa juga dinilai efektif dalam mempercepat penyembuhan luka, baik melalui jalur antiinflamasi, peningkatan proliferasi sel *fibroblas*, maupun stimulasi sintesis kolagen (Fitriani *et al.* 2021).

Daun Mahkota Dewa juga menunjukkan aktivitas antimikroba, terutama terhadap bakteri Gram-positif seperti *Staphylococcus aureus*. Hal ini menjadikan tanaman ini berpotensi digunakan sebagai agen topikal untuk mencegah infeksi luka. Aktivitas antibakteri tersebut diduga berasal dari alkaloid dan tanin yang bekerja dengan merusak membran sel mikroba dan menghambat enzim vital bakteri (Saputri *et al.* 2019).

Manfaat lain yang telah dibuktikan secara ilmiah antara lain sebagai anti diabetik, melalui mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase dan peningkatan sensitivitas insulin; *hepatoprotektif*, melalui perlindungan sel hati dari kerusakan akibat toksin; dan kemopreventif, berkat aktivitas antioksidan dan antiproliferasinya yang mampu menghambat pertumbuhan sel kanker secara *in vitro* (Widowati *et al.* 2019).

Berbagai manfaat tersebut, daun Mahkota Dewa dinilai sebagai tanaman herbal yang berpotensi tinggi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai produk obat herbal, baik dalam bentuk sediaan topikal, oral, maupun kombinasi terapi modern. Untuk memanfaatkan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman obat, diperlukan proses ekstraksi. Teknik ekstraksi yang tepat sangat menentukan kualitas senyawa bioaktif yang diperoleh.

2.5. Ekstrak

2.5.1. Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah hasil dari proses pemisahan zat aktif dari bahan alam seperti tumbuhan dengan menggunakan pelarut yang sesuai, sehingga menghasilkan sediaan yang mengandung satu atau lebih senyawa kimia yang memiliki aktivitas biologis. Tujuan utama ekstraksi adalah memperoleh kandungan metabolit sekunder yang potensial digunakan sebagai bahan obat, kosmetik, atau suplemen kesehatan. Proses ekstraksi ini umumnya dilakukan terhadap bagian tanaman seperti daun, batang, akar, bunga, atau buah yang telah dikeringkan atau digunakan dalam keadaan segar (Azwanida 2015).

Pemilihan pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi sangat bergantung pada polaritas senyawa target. Pelarut polar seperti air dan etanol digunakan untuk mengekstraksi senyawa-senyawa polar seperti *flavonoid*, saponin, dan tanin. Sebaliknya, pelarut non-polar seperti n-heksana atau kloroform digunakan untuk senyawa lipofilik seperti minyak atsiri dan sterol. Teknik yang umum digunakan dalam proses ekstraksi antara lain macerasi (perendaman), *soxhletasi* (sirkulasi pelarut panas), dan refluks. Setiap metode memiliki karakteristik tersendiri dalam hal efisiensi dan stabilitas senyawa hasil ekstraksi. Dalam riset farmasi dan

biomedis, ekstrak digunakan untuk menguji berbagai aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan penyembuhan luka. Ekstrak dianggap sebagai bentuk konsentrat dari bahan tanaman dan dapat merepresentasikan kandungan senyawa bioaktif dalam jumlah tinggi. Oleh karena itu, mutu ekstrak sangat menentukan efektivitas dan validitas uji farmakologi yang dilakukan (Widowati *et al.* 2019; Saputri *et al.* 2019).

Penggunaan ekstrak tanaman dalam riset dan produk obat tradisional maupun modern sangat penting karena memungkinkan pengambilan senyawa aktif secara terkonsentrasi yang dapat mempermudah formulasi dan aplikasi terapeutik. Oleh karena itu, ekstrak menjadi salah satu bahan utama dalam pengembangan fitofarmaka dan produk herbal yang semakin diminati di dunia medis dan farmasi (Kumar *et al.* 2019).

2.5.2. Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi merupakan proses penting dalam isolasi senyawa bioaktif dari bahan tanaman. Tujuannya adalah memisahkan komponen aktif dengan menggunakan pelarut tertentu agar dapat dimanfaatkan dalam penelitian atau produk farmasi. Teknik ekstraksi yang dipilih sangat mempengaruhi kualitas dan kuantitas senyawa yang diperoleh (Dai & Mumper 2016).

Ekstraksi dengan pelarut konvensional seperti perkolasi dan refluks sering digunakan karena kemudahannya, namun metode ini membutuhkan waktu yang relatif lama dan konsumsi pelarut yang banyak. Sebagai alternatif, teknik ekstraksi modern seperti ekstraksi ultrasonik dan ekstraksi microwave kini lebih banyak diterapkan karena efisiensinya yang lebih tinggi, waktu ekstraksi yang singkat, serta kemampuan meningkatkan hasil ekstraksi senyawa fenolik dan *flavonoid* (Zhao *et*

al. 2018).

Ekstraksi ultrasonik menggunakan gelombang suara frekuensi tinggi untuk merusak dinding sel tanaman sehingga senyawa bioaktif lebih mudah larut dalam pelarut. Sedangkan ekstraksi *microwave* memanfaatkan gelombang mikro untuk mempercepat proses pelarutan dengan cara pemanasan cepat yang merangsang pelepasan zat aktif (Gupta *et al.* 2019). Kedua metode ini juga dinilai ramah lingkungan karena mengurangi penggunaan pelarut berbahaya.

Pemilihan metode ekstraksi harus disesuaikan dengan jenis senyawa yang diinginkan, kestabilan senyawa tersebut terhadap suhu, serta tujuan penelitian. Pengoptimalan kondisi ekstraksi seperti jenis pelarut, suhu, dan waktu sangat penting untuk mendapatkan ekstrak dengan kandungan senyawa aktif maksimal (Dai & Mumper 2016). Dalam bidang farmasi, salah satu bentuk sediaan yang banyak digunakan adalah gel. Sediaan ini dipilih karena kemudahannya dalam aplikasi topikal serta efektivitasnya dalam menghantarkan zat aktif ke jaringan target.

2.6. Gel

Gel adalah suatu sistem semi-padat yang terdiri dari cairan yang tersebar di dalam matriks padat atau semi-padat. Secara fisik, gel memiliki struktur tiga dimensi yang mampu menahan dan mengikat cairan di dalamnya sehingga menghasilkan tekstur kental dan elastis. Gel banyak digunakan dalam bidang farmasi dan kosmetik sebagai bentuk sediaan topikal karena kemampuannya untuk memberikan pelepasan obat secara terkontrol serta mudah diaplikasikan pada permukaan kulit atau luka (Peppas & Sahlin 2017).

Salah satu keunggulan gel dibandingkan sediaan lain seperti krim atau salep

adalah tingkat penyerapan yang lebih baik serta tidak meninggalkan rasa lengket setelah diaplikasikan. Gel dapat mengandung berbagai bahan aktif, termasuk senyawa antimikroba, antiinflamasi, dan penyembuh luka, yang dapat membantu proses penyembuhan luka insisi dengan meningkatkan hidrasi jaringan dan mempercepat regenerasi sel (Kumar *et al.* 2019).

Bahan dasar gel biasanya berupa polimer hidrofilik, seperti karbopol, *hidroksipropil metilselulosa* (HPMC), atau natrium alginat, yang berfungsi sebagai agen pembentuk gel. Polimer ini memberikan stabilitas mekanik dan viskositas yang dibutuhkan agar gel tetap berada di lokasi aplikasi serta memberikan efek terapeutik optimal (Zhou *et al.* 2020).

Dalam penelitian fitofarmaka, gel sering dijadikan media penghantaran ekstrak tanaman karena kemampuannya menjaga stabilitas senyawa aktif dan meningkatkan efektivitas terapi topikal pada luka atau inflamasi. Pengembangan formula gel herbal menjadi fokus utama untuk mengkombinasikan manfaat bahan alami dengan teknologi farmasi modern (Rao *et al.* 2021). Dalam uji eksperimental, diperlukan model hewan untuk menilai efektivitas terapi luka. Tikus galur Wistar sering digunakan karena memiliki karakteristik fisiologis yang sesuai dengan kebutuhan penelitian biomedis.

2.7. Tikus Galur Wistar

Tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan laboratorium yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis, termasuk studi toksikologi, farmakologi, dan penyembuhan luka. Tikus ini tergolong dalam spesies tikus putih albino yang memiliki sifat jinak, mudah dikendalikan, dan relatif tahan terhadap stres lingkungan. Ciri fisik utama tikus Wistar adalah tubuh

berwarna putih dengan mata merah dan panjang tubuh sekitar 15–20 cm. Galur ini dikembangkan pertama kali di Wistar Institute, Philadelphia, dan sejak saat itu menjadi salah satu model hewan standar dalam penelitian (Moser *et al.* 2017).

Salah satu alasan utama pemilihan tikus Wistar dalam penelitian adalah karena profil genetik dan fisiologisnya yang telah terkarakterisasi dengan baik, serta memiliki kesamaan biologis yang tinggi dengan manusia dalam hal metabolisme obat dan respons imun. Selain itu, umur hidup tikus ini relatif pendek, siklus reproduksi cepat, serta biaya pemeliharaan yang rendah, menjadikannya sangat efisien untuk penelitian skala besar (Ait-Belkacem *et al.* 2018). Selain itu, penggunaan tikus Wistar dalam penelitian juga disebabkan karena tingkat adaptasinya yang baik terhadap perlakuan laboratorium, termasuk pemberian sediaan topikal, injeksi, atau oral. Hal ini memungkinkan berbagai desain eksperimen bisa diaplikasikan secara sistematis dan terukur, sehingga data yang dihasilkan lebih akurat dan dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah (Kourouma *et al.* 2020).

Tikus galur wistar diklasifikasikan sebagai berikut (Sharma *et al.* 2019)

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Subfilum	: <i>Vertebrata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus Norvegicus</i>

Galur : *Wistar*



Gambar 2.5 Tikus Wistar
(Al-Hajj *et al.* 2016)



BAB III

KERANGKA BERPIKIR, KONSEP, DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Berpikir

Interleukin-1 beta (IL-1 β) adalah sitokin proinflamasi yang berperan penting pada fase inflamasi penyembuhan luka. Diproduksi oleh makrofag, monosit, dan sel fagosit lain, IL-1 β memicu perekrutan leukosit, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, merangsang produksi sitokin lain, dan mempersiapkan jaringan untuk fase regeneratif. Peningkatan IL-1 β segera setelah luka adalah normal, namun jika kadarnya terlalu tinggi atau bertahan lama, fase inflamasi dapat berkepanjangan sehingga menghambat proliferasi dan remodeling (Soliman *et al.* 2022). Kondisi ini dapat memperlambat penyembuhan atau menyebabkan luka kronis. Oleh karena itu, IL-1 β sering digunakan sebagai indikator inflamasi dan target terapi pada penelitian penyembuhan luka (Soliman *et al.* 2022).

Sekresi IL-1 β oleh makrofag terjadi melalui dua tahap utama, yaitu tahap awal (*priming*) dan tahap aktivasi. Pada tahap awal, makrofag akan mengenali rangsangan seperti lipopolisakarida (LPS) dari bakteri melalui reseptor di permukaan selnya, kemudian mengaktifkan jalur sinyal yang membuat sel memproduksi bentuk awal IL-1 β yang disebut pro-IL-1 β . Setelah itu, pada tahap aktivasi, rangsangan lanjutan akan memicu pembentukan kompleks khusus di dalam sel yang disebut inflammasom. Kompleks ini berfungsi untuk mengaktifkan enzim *caspase-1* protease yang berperan memotong pro-IL-1 β menjadi bentuk aktifnya. IL-1 β yang sudah aktif kemudian dilepaskan keluar sel dan berperan dalam memperkuat proses peradangan dengan membantu menarik sel-sel imun lain