

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan rusaknya integritas tubuh yang terjadi karena adanya faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Luka juga dapat didefinisikan sebagai diskontinuitas lapisan epitel kulit atau mukosa akibat kerusakan fisik atau termal, yang dapat menyebabkan disfungsi sementara atau permanen (Qi dkk. 2022). Faktor tersebut seperti trauma, perubahan suhu, ledakan, zat kimia, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Bentuk dari luka berbeda tergantung penyebabnya, ada luka terbuka (*vulnus appertum*) dan luka tertutup (*vulnus occlusum*). Salah satu contoh luka tertutup adalah hematoma dimana pembuluh darah yang pecah menyebabkan berkumpulnya darah di bawah kulit, sedangkan contoh luka terbuka adalah insisi dimana terdapat robekan linier pada kulit dan jaringan di bawahnya (Suryadi, Asmarajaya & Maliawan 2013).

Efek yang muncul ketika adanya luka akan menyebabkan hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ, respon stres simpatis, perdarahan serta pembekuan darah, kontaminasi bakteri, dan kematian sel (Awaluddin dkk. 2020). Waktu penyembuhan luka dibedakan menjadi luka akut dan luka kronis. Prevalensi terjadinya luka insisi lebih tinggi pada saat melakukan kegiatan di rumah ataupun tempat kerja seperti pabrik. Luka insisi bisa menjadi fatal ketika tempat yang terkena luka terjadi di daerah leher atau pergelangan tangan, luka ini dapat merobek kulit serta jaringan yang berada

di bawahnya, sehingga penting untuk melakukan pengobatan luka pada kulit segera mungkin (Susilowati 2015).

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena berbagai kegiatan bio-seluler, bio-kimia terjadi berkesinambungan. Mekanisme tubuh akan mengupayakan untuk mengembalikan komponen - komponen jaringan yang rusak setiap adanya kejadian luka dengan cara membentuk struktur baru dan fungsional sama dengan keadaan sebelumnya. Proses penyembuhan luka terbagi menjadi tiga fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, fase maturasi.

Fase pertama dalam proses penyembuhan luka adalah tahap pembekuan darah. Darah biasanya akan keluar saat kulit tersayat, tergores, atau tertusuk. Berhentinya pendarahan akan menyebabkan melebarnya pembuluh darah untuk mengalirkan darah segar ke area tubuh yang terluka. Darah segar dibutuhkan untuk membantu proses penyembuhan luka. Sel darah putih akan menghancurkan kuman di area luka yang merupakan mekanisme alami tubuh untuk mencegah infeksi pada tahap inflamasi. Sel darah putih juga memproduksi senyawa kimia yang dapat memperbaiki jaringan tubuh yang rusak, selanjutnya sel-sel kulit baru akan tumbuh, mengecilnya jarak tepi luka dan menutup luka (Mercendatti 2021).

Jarak tepi luka berkorelasi positif dengan proses re-epitelisasi, karena semakin cepat proses reepitelisasi maka semakin berkurang ukuran luka sehingga mempersingkat proses penyembuhan luka. Jarak tepi luka adalah panjang (jarak transversal), lebar (jarak longitudinal) dari tiap sisi

luka dengan titik acuannya adalah titik terjauh dari tiap sisinya (Nazir, Zahari & Anas 2015).

Sel darah putih (leukosit) adalah komponen penting dari sistem kekebalan tubuh yang bertanggung jawab untuk melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit. Jenis sel darah putih atau leukosit, diantaranya adalah neutrofil, limfosit, monosit, basofil, dan eosinofil. Basofil adalah salah satu jenis sel darah putih yang memiliki peran penting sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh. Fungsi basofil ini berperan penting dalam menghasilkan reaksi peradangan untuk melawan infeksi. Basofil dan neutrofil merupakan sebagian besar dari sel imun pada hari ke-7 pasca luka dan pada hari ke-21 pasca luka basofil dan sel T adalah sel yang banyak ditemukan pada infiltrat imun penyembuhan luka (Chen, Zhang & Dong 2024).

Pencegahan infeksi dapat dilakukan dengan upaya mempercepat penyembuhan luka. Semakin cepat luka sembuh, semakin kecil kemungkinan infeksi bakteri atau mikroorganisme lain masuk ke dalam luka. Penggunaan dan pemilihan produk-produk perawatan luka yang kurang sesuai akan menyebabkan proses inflamasi yang memanjang dan kurangnya suplai oksigen di tempat luka yang dapat menghambat waktu penyembuhan luka. Luka yang lama sembuh disertai dengan penurunan daya tahan tubuh seseorang, membuat luka semakin rentan untuk terpajan mikroorganisme yang menyebabkan infeksi. Prinsip *back to nature* semakin populer pada era modern ini, dengan kemajuan ilmu pengetahuan justru banyak orang berpaling ke pengobatan tradisional. Meningkatnya kesadaran

tersebut menyebabkan riset-riset ilmiah kini semakin banyak diarahkan pada bahan-bahan alami atau herbal (Liana & Utama 2018).

Herbal merupakan bahan alam yang banyak digunakan baik untuk tujuan pengobatan, suplemen kesehatan maupun pelengkap makanan (WHO 2013). Perawatan luka dengan bahan alami telah digunakan secara turun-temurun dan sejak berabad-abad lalu (Kemenkes RI 2016). Penggunaan bahan alami didasarkan pada beberapa pertimbangan seperti bahan yang mudah diperoleh, biaya yang murah, dan lebih aman jika dipergunakan sesuai indikasi, dosis, cara, dan waktu penggunaan (Fana dkk. 2021). Salah satu bahan alami yang berpotensi terhadap penyembuhan luka adalah rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) yang berkhasiat membantu proses regenerasi sel, anti bakteri dan anti inflamasi.

Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat untuk kesehatan, merupakan salah satu spesies dari genus *Zingiber* yang termasuk dalam family *Zingiberaceae* (Padmasari, Astuti & Warditiani 2013). Bangle merupakan tanaman rempah temu-temuan yang banyak digunakan masyarakat menengah hingga ke bawah sejak zaman dulu dalam pengobatan tradisional khususnya dalam penyembuhan luka (Wahyuni, Asfar & Megawati 2020).

Minyak atsiri yang terkandung dalam rimpang bangle memiliki komponen zerumbon yang merupakan salah satu senyawa seskuiterpen. Senyawa ini dapat digunakan sebagai agen antimikroba yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan mikroba. Salah satu komponen utama yang terkandung dalam minyak atsiri yaitu 4-terpineol

yang diduga merupakan senyawa aktif antibakteri (Wahyuni dkk. 2020). Khasiat lain dari rimpang bangle yaitu dapat digunakan sebagai obat demam, sembelit, cacingan, nyeri perut, masuk angin dan encok. Bangle jika dilihat dari segi manfaatnya, yaitu sebagai antibakteri dan antiinflamasi, maka rimpang bangle sangat berpotensi untuk dikembangkan menjadi suatu sediaan herbal, salah satunya adalah sediaan nanoemulgel (Fatmawati dkk. 2019).

Nanoemulgel merupakan suatu sediaan emulsi yang disuspensikan dalam suatu hidrogel. Nanoemulgel adalah suatu pendekatan teknologi berbasis nano dengan skala (1-100 nm). Nanoemulgel menawarkan beberapa keuntungan lebih dari pada metode konvensional, seperti meningkatkan luas area permukaan, daya penetrasi dan stabilitas sediaan lebih baik (Vinardell 2015).

Nanoemulsi adalah emulsi yang terbuat dari minyak, surfaktan, dan air, dengan ukuran tetesan dalam kisaran 20-200 nm. Nanoemulsi terdiri atas globul-globul berukuran nano dari cairan yang terdispersi dalam cairan lainnya. Nanoemulsi terbentuk sebagai cairan seperti air, lotion atau gel (Ardani & Kusuma 2020). Bentuk nanoemulsi gel (nanoemulgel) dipilih karena sediaan ini cocok untuk penggunaan secara topikal. Ukuran globul yang kecil diharapkan dapat berpenetrasi ke dalam kulit menjadi lebih baik, sehingga efektivitas penetrasi obat meningkat (Vinardell 2015).

Emulgel adalah kombinasi dari gel dan emulsi dimana emulsi digunakan dapat menjadi tipe air dalam minyak (*Water in Oil*) dan minyak dalam air (*Oil in Water*) (Nurdianti & Lusi 2018). Nanoemulsi memiliki

sifat adhesi yang baik dan pelarutan obat yang tinggi dalam fase minyak menyebabkan gradien konsentrasi yang lebih besar kedalam lapisan kulit yang selanjutnya meningkatkan penetrasi ke dalam kulit. Campuran nanomulgel ini bertindak sebagai reservoir obat, mempengaruhi pelepasan obat dari fase dalam ke fase luar dan selanjutnya (Pratama & Taufan 2020).

Ekstrak rimpang bangle konsentrasi 32% dapat menghambat *Staphylococcus aureus* karena mengandung bahan, seperti saponin, flavonoid, minyak atsiri, alkanoid, tanin, dan glikosida (Dewi & Setiawan 2022). Tanin merupakan antioksidan yang berpotensi meningkatkan angiogenesis, pembentukan fibroblas, deposisi kolagen, dan peningkatan kontraksi luka. Tanin menginduksi Transformasi Growth Factor- β untuk proliferasi fibroblas (Sim dkk. 2022). Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Majaw & Moirangthem (2009) menyatakan ekstrak rimpang bangle mengandung steroid yaitu β -sitosterol yang merupakan senyawa antiinflamasi yang sangat baik. Banyaknya manfaat yang diberikan dari tanaman rimpang bangle, menjadikan tanaman ini sering dikonsumsi masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional untuk kesehatan.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Hasan dkk. (2019) yang berjudul ‘Penerapan teknologi nanopartikel untuk sediaan obat (antibiotik berbasis bahanalam, *Propolis Trigona spp.*)’ menyatakan bahwa penghantaran obat dipengaruhi oleh besar kecilnya ukuran partikel, karena adanya barrier membrane kulit. Semakin kecil ukuran partikel maka akan semakin mudah untuk menembus barrier membran kulit dan semakin baik efeknya. Salah satu sediaanannya yaitu nanoemulgel. Ekstrak rimpang bangle

dibuat dalam sediaan nanoemulgel untuk membantu proses penyembuhan luka pasca insisi pada tikus wistar. Sediaan nanoemulgel dari ekstrak rimpang bangle yang digunakan, diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan terhadap luka insisi tikus wistar.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Setyani dkk. (2021) yaitu pengujian efektivitas ekstrak rimpang bangle sebagai antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Streptococcus sobrinus* menunjukkan bahwa ekstrak rimpang bangle pada konsentrasi 25% dan 50% pada bakteri *E. coli* memiliki daya antibakteri yang lemah, sedangkan pada konsentrasi 75% dan 100% memiliki daya antibakteri sedang. Pada bakteri *S. sobrinus*, ekstrak rimpang bangle dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% memiliki daya antibakteri sedang, sedangkan pada konsentrasi 100% memiliki daya antibakteri yang kuat. Zona hambat mulai terbentuk pada konsentrasi paling rendah dan terus bertambah sesuai penambahan konsentrasi ekstrak, dimana hal ini berarti semakin tinggi konsentrasi yang diberikan maka semakin besar zona hambat yang terbentuk.

Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Pradnyanandini (2023) yang diperkuat dengan penelitian Suthaningrat (2023) menyatakan bahwa ekstrak rimpang bangle pada konsentrasi 80%, 85%, dan 90% terbukti bahwa konsentrasi 85% lebih efektif dalam proses penyembuhan luka insisi dibandingkan konsentrasi 80% dan 90%. Konsentrasi bahan yang terlalu tinggi menyebabkan kemungkinan bahan yang tidak bisa diserap secara sempurna dan hanya meninggalkan residu di permukaan kulit. Pernyataan tersebut didukung oleh pernyataan oleh Abdullah (2008) dalam 'Pengantar

Nanosains' yang menyatakan bahwa penggunaan bahan alam dengan ukuran partikel yang besar dapat menyebabkan penetrasi dan absorpsi pada kulit kurang efektif.

Berdasarkan uraian diatas, maka penulis ingin mengkaji lebih dalam tentang pengaruh pemberian nanoemulgel dari ekstrak rimpang bangle dengan konsentrasi 0,5%, 1% dan 2% untuk mengetahui jumlah basofil yang dihasilkan dan jarak tepi luka dibandingkan ekstrak rimpang bangle konvensional terhadap luka insisi tikus wistar. Rentang konsentrasi 0,5%, 1% dan 2% dipilih untuk melihat perbedaan efektivitas antar konsentrasi dari ekstrak pada rentang yang cukup lebar. Konsentrasi tertinggi yang digunakan pada penelitian ini yaitu 2% dipilih oleh karena konsentrasi ekstrak maksimal yang dapat ditahan oleh sediaan nanoemulgel adalah 2%.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang diatas maka timbul suatu permasalahan yaitu apakah nanoemulgel ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) berpengaruh terhadap penurunan jumlah basofil dan penyempitan jarak tepi luka pada luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian nanoemulgel ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*) terhadap jumlah basofil dan jarak tepi luka pada luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh pemberian nanoemulgel ekstrak rimpang bangle dengan konsentrasi 0,5%, 1%, dan 2% terhadap jumlah basofil dan jarak tepi luka pada luka insisi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

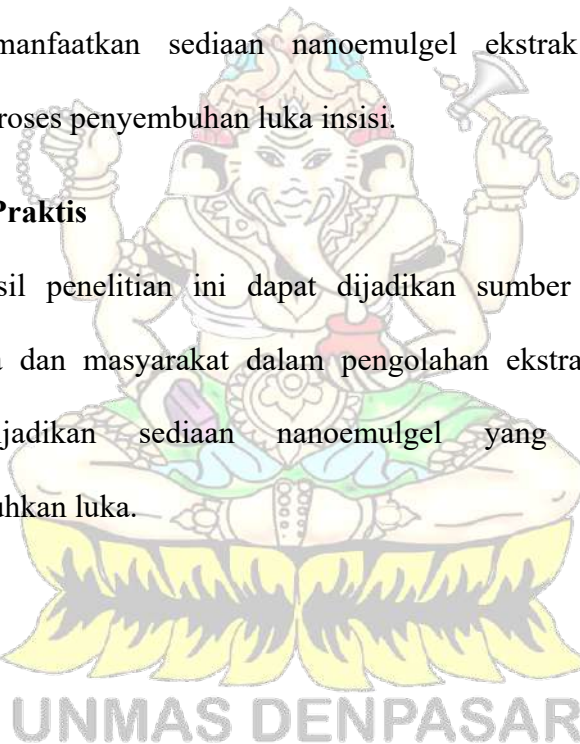
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian sejenis yang memanfaatkan sediaan nanoemulgel ekstrak rimpang bangle terhadap proses penyembuhan luka insisi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber informasi kepada mahasiswa dan masyarakat dalam pengolahan ekstrak rimpang bangle untuk dijadikan sediaan nanoemulgel yang berfungsi untuk menyembuhkan luka.



UNMAS DENPASAR

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka

2.1.1 Definisi Luka

Luka merupakan kondisi terputusnya kontinuitas jaringan tubuh yang dapat menyebabkan terganggunya fungsi tubuh, sehingga dapat mempengaruhi aktivitas yang dilakukan sehari-hari (Hidayat & Choerunissa 2021). Luka dapat terjadi karena cedera atau dengan sengaja dibuat seperti saat melakukan tindakan medis. Cedera dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti faktor fisik yang disebabkan oleh paparan suhu panas maupun dingin, faktor mekanik oleh karena trauma benda tumpul atau benda tajam, dan faktor kimia oleh karena zat asam atau basa (Mardiyantoro dkk 2018).

2.1.2 Luka Insisi

Luka insisi (*vulnus scisum*) merupakan luka yang disebabkan oleh adanya benda atau alat tajam yang terjadi karena adanya tekanan ringan dan goresan pada permukaan tubuh. Penyebabnya bisa berupa pisau, pecahan kaca, silet, pedang, dan potongan seng. Ciri-ciri luka insisi antara lain tepi dan permukaan luka rata, sudut luka lancip, tidak ada jembatan jaringan, dan rambut terpotong (Putri dkk. 2022). Luka insisi dapat dikelompokkan menjadi luka kronis jika mengalami keterlambatan penyembuhan atau menunjukkan tanda-tanda infeksi karena terkontaminasi bakteri (Samirana dkk. 2022).

2.1.3 Proses Penyembuhan Luka

Jaringan yang mengalami kerusakan akan memulai proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka adalah proses penggantian jaringan yang rusak atau nekrosis dengan jaringan yang baru dan sehat (Hup dkk. 2019). Penyembuhan luka melibatkan serangkaian proses seperti respons peradangan akut yang diinduksi oleh cedera, regenerasi sel parenkim, migrasi dan proliferasi sel-sel parenkim dan jaringan ikat, sintesis protein, dan renovating parenkim untuk memulihkan fungsi jaringan yang terluka. Menurut Arisanty (2014), secara fisiologis tubuh dapat memperbaiki kerusakan jaringan kulit (luka) sendiri yang dikenal dengan penyembuhan luka. Penyembuhan luka dapat dibagi ke dalam tiga fase yaitu :

a. Fase inflamasi

Fase inflamasi terbagi menjadi 2 yaitu inflamasi awal atau homeostasis dan inflamasi akhir:

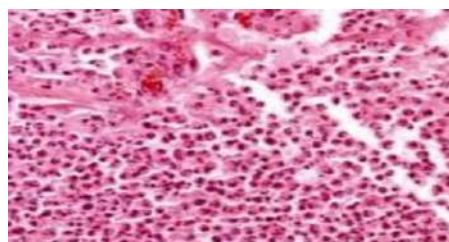
1) Fase inflamasi awal atau homeostasis

Pada fase inflamasi awal (fase hemostatik) ketika jaringan rusak, pembuluh darah pada luka terpotong dan berdarah. Tubuh pertama-tama mengaktifkan faktor pembekuan endogen dan ekstrinsik untuk menghentikan pendarahan, menyebabkan agregasi trombosit. Stenosis pembuluh darah, kehilangan darah (kontraksi) dan reaksi hemostatik. Hemostasis terjadi ketika kebocoran darah dari kulit yang rusak bersentuhan dengan kolagen dan matriks ekstraseluler yang akan memicu pelepasan trombosit atau trombosit, juga dikenal sebagai trombosit, yang mengekspresikan

glikoprotein pada membran sel dan memungkinkan trombosit ini menempel dengan cepat. Membentuk massa satu sama lain (koagulasi). Setelah degranulasi trombosit, mereka mensekresi sitokin, mengaktifkan jalur endogen dan ekstrinsik, merangsang neutrofil untuk pindah ke matriks sementara dan memulai fase inflamasi.

2) Fase inflamasi akhir

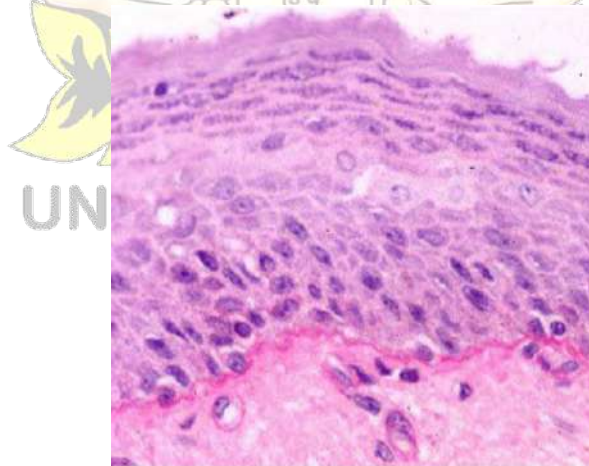
Tahap inflamasi dimulai segera setelah trauma dan berakhir 5 hari setelah trauma. Tujuan utama dari fase ini adalah pengangkatan jaringan mati dan pencegahan kolonisasi dan infeksi oleh mikroorganisme patogen. Sel inflamasi akut dan neutrofil akan menyerang area inflamasi dan menghancurkan bakteri yang dapat menyebabkan infeksi setelah tercapainya hemostasis. Kehadiran neutrofil memulai respon inflamasi yang 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 (Gambar 2.1).



Gambar 2.1 Fase inflamasi.
Tampak sel-sel radang (Primadina dkk. 2019).

b. Fase proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma. Level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks. Tujuan fase proliferasi adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Secara mikroskopis proliferasi ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan scaffold adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel (Primadina, Basori & Perdanakusuma 2019) (Gambar 2.2).



Gambar 2. 2 Luka pada fase proliferasi (Primadina dkk. 2019)

Dalam fase proliferasi pada proses penyembuhan luka terdiri dari tiga proses utama yang terjadi yaitu :

1) Angiogenesis

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Saat terjadinya angiogenesis pertumbuhan pembuluh kapiler yang saling terhubung membentuk vaskular yang bersifat tetap pada jaringan yang mengalami perlukaan sehingga peran penting pada proses penghilangan debris, penyediaan nutrisi dan oksigen untuk proses metabolisme selama berlangsungnya proses perbaikan jaringan pada daerah luka dapat terjadi. Stimulator yang berperan dalam proses terjadinya angiogenesis selama perbaikan luka antara lain kadar laktat yang tinggi, pH asam, ROS dan penurunan tekanan oksigen dalam jaringan. Sitokin dan faktor pertumbuhan yang terlibat dalam proses angiogenesis antara lain *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), *Transforming Growth Factor* (TGF α , TGF β), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan prostaglandin. Permukaan sel endotel memiliki reseptor growth factor yang berperan aktif dalam pelarutan matriks ekstraselular untuk memudahkan proses migrasi dan proliferasi sel endotel selanjutnya (Fitrian dkk. 2018).

2) Fibroplasia

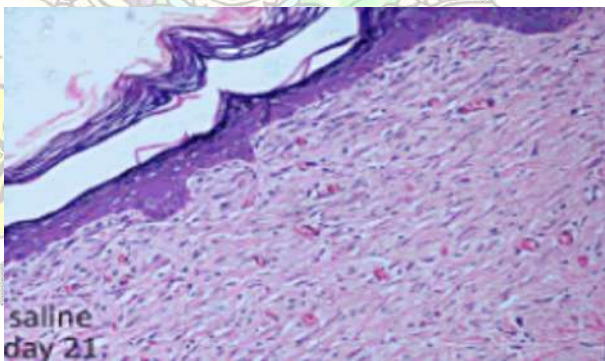
Fibroblas berperan penting dalam proses penyembuhan luka, antara lain menghentikan pembentukan bekuan fibrin, membentuk matriks ekstraseluler (ECM), membentuk struktur

kolagen, dan proses kontraksi luka. Proses penyembuhan luka dapat terganggu bila fibroblas tidak terbentuk (Malaha dkk. 2023).

3) Re-epitelisasi

Re-epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel. Tahapan-tahapan ini akan mengembalikan integritas kulit yang hilang. Permulaan kulit re-epitelisasi akan terjadi melalui pergerakan sel-sel epitel dari tepi jaringan bebas menuju jaringan rusak. Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh re-epitelisasi, karena semakin cepat proses reepitelisasi maka semakin cepat pula luka tertutup sehingga semakin cepat penyembuhan luka (Malaha dkk. 2023).

c. Fase Maturasi (*Remodelling*)



Gambar 2.3 Fase maturasi. Fase maturasi terjadi mulai hari ke-21 sampai sekitar 1 tahun (Primadina dkk. 2019).

Fase maturasi atau pematangan ini berlangsung sekitar satu tahun dimulai pada hari ke-21 dan bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru, pertumbuhan epitel, dan pembentukan jaringan parut. Tahap maturasi menyebabkan akumulasi dan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler seimbang.

Kolagen berlebih dipecah dan diserap oleh enzim kolagenase. Sisanya menyusut sesuai dengan tegangan yang ada. Hasil akhir dari tahap ini adalah jaringan parut tipis serta kenyal yang dapat dengan mudah dipindahkan dari dasarnya (Gambar 2.3).

Tiga aspek penting agar penyembuhan luka dapat berlangsung secara normal menurut Primadina dkk. (2019) yaitu:

- 1) Semua jaringan di area luka dan sekitarnya harus terlihat baik.
- 2) Tidak terdapat benda asing.
- 3) Tidak adanya infeksi.

2.1.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Tahapan penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa faktor, meskipun kelainan pada proses penyembuhan biasanya jarang terjadi. Penyembuhan luka bisa dipengaruhi oleh beragam faktor yang dapat memperlambat atau mempercepat prosesnya. Menurut Rajendran (2012) luka yang timbul akibat tindakan bedah juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti :

a. Lokasi luka

Lokasi luka sangat penting, karena dapat memodifikasi kecepatan penyembuhan. Luka di daerah dengan pasokan darah yang baik sembuh jauh lebih cepat daripada luka di daerah yang relatif kurang vaskular.

b. Trauma parah

Trauma yang parah pada jaringan dapat menjadi hambatan yang nyata bagi penyembuhan luka yang cepat. Dalam beberapa kasus,

trauma ringan sebenarnya dapat mempercepat proses penyembuhan. Sebagai contoh, sudah dipahami dengan baik bahwa luka kedua yang terjadi di lokasi luka awal yang sudah sembuh akan sembuh lebih cepat daripada luka pertama atau luka tunggal.

c. Suhu

Suhu di sekitar area luka memiliki dampak pada kecepatan penyembuhan, mungkin karena memengaruhi sirkulasi darah lokal dan perkembangan sel. Dalam situasi hipertermia, penyembuhan luka cenderung dipercepat, sementara dalam keadaan hipotermia, proses penyembuhan dapat tertunda.

d. Usia

Luka pada orang muda cenderung sembuh lebih cepat dibandingkan luka pada orang tua, dan tingkat kesembuhan tampaknya berbanding terbalik dengan usia pasien. Penyebabnya belum sepenuhnya dipahami tetapi mungkin terkait dengan penurunan laju metabolisme jaringan yang berkaitan dengan usia, yang mungkin mencerminkan berkurangnya efisiensi peredaran darah. Melambatnya sintesis protein dan pembentukan protein yang mengalami perubahan struktural juga dapat mempengaruhi proses penyembuhan yang terjadi pada tingkat molekuler.

e. Nutrisi

Penelitian telah menunjukkan bahwa keterlambatan penyembuhan luka dapat terjadi pada individu yang mengalami kekurangan asupan berbagai jenis nutrisi. Individu dengan gizi buruk

dengan asupan protein dan vitamin yang rendah mengalami keterlambatan dalam munculnya fibroblas baru dan mengalami keterlambatan dalam pembentukan kolagen dan pembentukan substansi dasar antar sel normal dari jaringan ikat.

f. Hormon

Hormon adrenokortikotropik (ACTH) dan kortison telah terbukti dapat mengganggu proses penyembuhan luka. Pada pasien yang menerima ACTH atau kortison, pertumbuhan jaringan granulasi dapat terhambat, hal ini disebabkan oleh penghambatan proliferasi fibroblas baru dan tunas endotel baru, serta depresi reaksi inflamasi.

g. Sirkulasi darah dan oksigen

Setiap tahap dalam penyembuhan luka membutuhkan suplai darah yang memadai. Suplai darah dapat terbatas akibat kerusakan pada pembuluh darah, terutama pada jantung atau paru-paru. Hipoksia, yang merupakan kondisi di mana aliran oksigen dan nutrisi terganggu pada luka, juga menghambat aktivitas sel-sel pertumbuhan tubuh. Neutrofil membutuhkan oksigen untuk menghasilkan oksigen peroksida yang diperlukan untuk membunuh bakteri patogen. Pembentukan fibroblas dan proses fagositosis akan melambat jika suplai oksigen tidak mencukupi di area luka. Satu-satunya aspek yang dapat meningkatkan penyembuhan luka dalam kondisi hipoksia adalah angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru (Andreasen dkk. 2018).

h. Infeksi

Infeksi merupakan komplikasi yang sering terjadi dalam proses penyembuhan luka. Infeksi biasanya terjadi karena kontaminasi bakteri pada area luka, yang umumnya terjadi dalam rentang waktu tiga sampai empat jam setelah terjadinya luka. Fase inflamasi terjadi dengan tujuan untuk membersihkan bakteri dari area luka pada periode ini. Jika bakteri tidak berhasil dibersihkan selama periode inflamasi ini, hal tersebut dapat menghambat proses penyembuhan luka. Toksin, enzim, dan hasil metabolisme bakteri dapat meningkatkan produksi enzim kolagenase yang dapat merusak kolagen. Bakteri juga dapat mengurangi kadar oksigen di area luka, yang mengganggu proses penyembuhan (Andreasen dkk. 2018).

i. Benda asing

Faktor adanya benda asing di area luka dapat menghambat proses penyembuhan. Benda asing dapat menjadi tempat pertumbuhan bakteri dan menjadi penyebab infeksi di area luka. Menghilangkan benda asing dapat membantu mempercepat penyembuhan dan mengurangi risiko infeksi pada luka traumatik. Benda asing jarang ditemukan pada luka bedah, namun benda asing yang paling umum ditemui termasuk benang jahitan dan materi biologis seperti hematoma (Andreasen dkk. 2018).

j. Konsumsi rokok dan alkohol

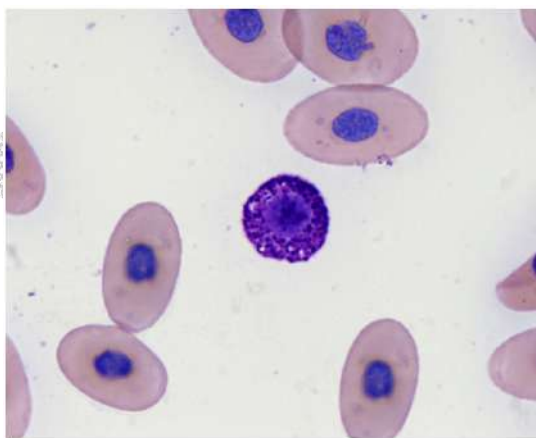
Merokok dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme. Nikotin dalam rokok merangsang pelepasan katekolamin dan dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah tepi. Karbon monoksida (CO) dalam rokok juga dapat menurunkan kadar oksigen dalam darah dan mengurangi aliran darah ke jaringan. Sel darah putih perokok cenderung kurang mampu membunuh bakteri sehingga meningkatkan risiko infeksi. Alkohol juga dapat meningkatkan risiko infeksi pasca operasi, perdarahan, dan edema. Efek spesifik pada proses penyembuhan luka belum sepenuhnya dipahami, konsumsi alkohol dapat menurunkan kadar protein. Perubahan ini bisa terjadi saat pasien berhenti minum alkohol (Andreasen dkk. 2018).

2.2 Basofil

2.2.1 Definisi Basofil

Basofil merupakan sel lekosit polimorfonuklear yang terdapat dalam darah manusia dan jumlahnya tidak lebih dari 0,5%. Nama basofil diambil dari fakta bahwa sel ini mampu mengikat pewarna yang bersifat basa. Pada gambaran darah tepi, basofil tampak sebagai sel polimorfonuklear dengan granula gelap yang dominan hampir menutupi inti. Basofil diproduksi di sumsum tulang dan memasuki sirkulasi setelah matang. Hal ini berbeda dengan sel mast yang matang di jaringan. Umur basofil hanya beberapa hari. Basofil dapat masuk ke dalam jaringan dengan cara yang mirip dengan eosinofil bila dibutuhkan. Membran sel basofil yang telah matang mengeskpresikan berbagai molekul permukaan

yang penting untuk fungsi basofil. Molekul tersebut adalah immunoglobulin receptors, complement receptors, homing receptors and related molecules, receptors untuk cytokines, receptors untuk chemokines. Granula basofil mengandung histamin, heparin, leukotrien dan eosinophil chemotactic factor. Bila terkatifikasi, basofil mampu mengeluarkan berbagai mediator seperti mediator *performed*, mediator *newly generated* dan sejumlah sitokin (Jatmiko 2019) (Gambar 2.4).



Gambar 2.4 Gambar sel basofil normal dengan pewarnaan Wright dilihat dengan pembesaran 1000x (Healey & Russel 2010).

2.2.2 Peran Basofil pada Penyembuhan Luka

Basofil adalah jenis sel darah putih yang memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh, terutama dalam respons alergi dan inflamasi. Menurut Levani (2023) Fungsi utama basofil adalah sebagai berikut:

a. Produksi dan Pelepasan Histamin

Basofil mengandung granula yang kaya akan histamin, dan ketika basofil diaktifkan, mereka melepaskan histamin ke jaringan yang terinfeksi atau terluka. Meningkatkan permeabilitas pembuluh

darah memungkinkan sel-sel kekebalan lain dan cairan penyembuhan lebih mudah mencapai area yang terinfeksi atau terluka.

b. Rekrutmen Sel Imun

Basofil melepaskan histamin dan sitokin, yang menarik berbagai jenis sel kekebalan ke lokasi cedera. Ini terdiri dari sel T, neutrofil, dan eosinofil, yang masing-masing membantu proses penyembuhan dengan menghilangkan patogen dan memperbaiki jaringan.

c. Interaksi dengan Sistem Kekebalan Adaptif

Basofil mengontrol respons kekebalan adaptif. Mereka memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan sel B dan T, yang mendorong pembentukan antibodi, dan mendukung respons kekebalan yang lebih spesifik terhadap patogen.

d. Pengendalian Peradangan

Basofil memicu peradangan awal, tetapi mereka juga membantu mengendalikan dan menyelesaikan peradangan. Basofil melakukan ini dengan melepaskan mediator anti-inflamasi pada tahap akhir respons inflamasi, mengurangi kerusakan jaringan dan membantu pemulihan.

2.3 Ekstrak

Definisi Ekstrak

Dalam pembuatan ekstrak, bahan aktif diekstraksi dari bahan hewani dan tumbuhan atau simplisia dengan menggunakan pelarut tertentu yang sesuai. Produksi ekstrak dapat dilakukan dengan

menggunakan metode yang berbeda-beda tergantung pada jenis dan tujuannya (Tetti 2014).

2.3.1 Metode Ekstraksi

Menurut Putra dkk. (2014), jenis-jenis metode ekstraksi yang dapat digunakan adalah sebagai berikut:

a. Maserasi

Salah satu metode sederhana yang paling umum adalah maserasi. Metode ini cocok baik untuk bisnis kecil maupun besar. Mengikuti metode ini, serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Seimbangnya konsentrasi senyawa dalam pelarut dan sel tanaman akan mengakhiri proses ekstraksi. Penyaringan digunakan untuk memisahkan pelarut dari sampel setelah proses ekstraksi selesai. Kerugian utama metode maserasi ini adalah waktu yang lama, penggunaan pelarut yang cukup banyak, dan kemungkinan besar beberapa senyawa hilang serta adanya kesulitan untuk mengekstraksi beberapa senyawa pada suhu kamar. Sebaliknya, senyawa yang bersifat termolabil dapat diselamatkan dengan metode maserasi.

b. Perlokasi

Perkolasi merupakan kstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna, biasanya dilakukan pada suhu ruangan, dikenal sebagai perkolasi. Prosesnya terdiri dari tahap pengembangan bahan dan tahap maserasi yang terjadi antara tahap perkolasi sebenarnya.

Tahap ini dilakukan secara bertahap hingga ekstrak yang jumlahnya 1-5 kali bahan diperoleh.

c. Refluks

Refluks merupakan proses ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang memiliki titik didih tertentu, dilakukan dalam jangka waktu yang ditentukan dengan jumlah pelarut yang terbatas namun stabil, yang disertai dengan penggunaan pendingin balik. Proses ini diulang beberapa kali pada residu awal untuk memastikan ekstraksi yang sempurna.

d. Soxhlet

Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam saring selulosa dalam klonsong yang diletakkan di atas labu dan di bawah kondensor, setelah itu pelarut yang sesuai ditambahkan ke labu dan suhu penangas diatur pada suhu reflux. Salah satu keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang berkelanjutan sampel diekstraksi menggunakan pelarut murni yang dihasilkan dari kondensasi, yang mengurangi kebutuhan akan banyak pelarut dan mempersingkat waktu proses. Kerugian utamanya adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat rusak karena ekstrak yang diperoleh selalu berada pada titik didih.

e. Digesti

Digesti merupakan proses maserasi kinetik dengan pengadukan berkelanjutan yang dilakukan pada suhu yang lebih tinggi dari suhu

ruangan, khususnya pada rentang suhu antara 40 hingga 50 derajat celsius.

2.4 Nanoemulgel

Nanoemulgel merupakan suatu sediaan emulsi dengan ukuran droplet 1-100 nm yang disuspensikan dalam suatu hidrogel. Nanoemulsi baik digunakan sebagai zat aktif dengan kelarutan rendah karena dapat meningkatkan solubilitas. Nanoemulsi adalah emulsi yang terbuat dari minyak, surfaktan, dan air, dengan ukuran tetesan dalam kisaran 20-200 nm.

Nanoemulsi secara termodinamika lebih stabil dan bekerja dalam sistem penghantaran obat yang memiliki efikasi yang baik, dengan memaksimalkan penetrasi obat ke dalam kulit dan meminimalkan efek samping. Nanoemulsi dapat berpenetrasi dengan mudah menembus pori-pori kulit membawa zat aktif menuju lokasi target, menghasilkan sistem penghantaran obat yang efektif dibandingkan sediaan emulsi biasa (Rosyidah dkk. 2024).

Gel memiliki keunggulan tersendiri sebagai penghantar obat melalui kulit dibandingkan salep ataupun krim. Gel memiliki tekstur dan visual menarik, lembut dan tidak lengket, serta memiliki proses preparasi yang relatif sederhana (Malaka dkk. 2021). Inkorporasi nanoemulsi ke dalam gel menjadikannya sistem pelepasan kontrol ganda, yang memiliki keunggulan nanoemulsi dan gel.

Nanoemulgel merupakan salah satu sistem penghantaran topikal yang paling menarik karena memiliki rilis ganda yaitu gel dan nanoemulsi (Xu dkk. 2019). Nanoemulgel memiliki viskositas yang lebih rendah

dibanding dengan sediaan hidrogel, sehingga dapat menghasilkan daya sebar yang baik. Nanoemulgel juga lebih melekat pada permukaan kulit. Karakteristik fisik nanoemulgel berupa sediaan semisolid yang kental, bertekstur lembut, dan mudah diratakan pada kulit. Karakteristik khusus ini memiliki tujuan pada penghantaran obat atau senyawa aktif yang mengarah pada peningkatan terapeutik dengan penetrasi obat yang dimaksimalkan ke dalam kulit dan meminimalkan efek samping dan reaksi toksik (Damayanti dkk. 2019).

2.5 Rimpang Bangle

2.5.1 Definisi rimpang bangle

Bangle yang memiliki nama latin *Zingiber purpureum* Roxb. merupakan tanaman yang mempunyai khasiat obat. Zat berkhasiat yang terkandung pada bangle adalah minyak atsiri, kurkumin dan flavonoid. Ciri khas dari tanaman obat ini adalah aromanya yang cukup menyengat dan memiliki rasa yang agak pahit dan agak pedas (Noviyanto, Hodijah & Yusransyah 2020). Rimpang Bangle memiliki tangkai daun yang pendek, bulu halus pada permukaannya, panjang helai daun 23-25 cm, dan lebar 20-25 cm. Memiliki bunga yang berbentuk bundar seperti telur dengan panjang 6-10 cm, dan lebar 4-5 cm (Gambar 2.5) (Gambar 2.6).



Gambar 2.5 Tanaman Rimpang Bangle (Pratiwi 2017).



Gambar 2.6 *Zingiber purpureum* Roxb (Prasetyowati 2019).

2.5.2 Klasifikasi dan Morfologi Rimpang Bangle

Menurut Prasetyowati (2019), klasifikasi rimpang bangle adalah sebagai berikut:

- Divisi : *Spermatophyta*
- Sub divisi : *Angiospermae*
- Kelas : *Monocotyledoneae*
- Ordo : *Zingiberales*
- Familia : *Zingiberaceae*
- Genus : *Zingiber*
- Spesies : *Zingiber purpureum* Roxb.

Rimpang bangle memiliki rasa yang pedas dan pahit serta memiliki aroma khas yang menyebabkan rasa pusing. Rimpang bangle berwarna orange pucat pada bagian dalam. Batang semu dengan pelepah daun yang

tingginya sekitar 1,2 - 1,8 cm. Tanaman rimpang bangle memiliki tandan bunga berbentuk seperti gelondong bertangkai muncul dari dalam tanah pada musim kemarau. Tangkai tandan bunga panjang 20 cm tersusun dari tumpukan daun penumpu bunga, dengan bunga majemuk berbentuk gelondong, panjang 6-10 cm dan lebar 4-5 cm. Daun penumpu kaku, tebal, berbentuk seperti sisik, dan berwarna merah atau hijau kecoklatan. Bunga putih dengan benang sari putih kekuningan dan ujung keriting. Buah bangle berbentuk bulat dan berukuran kecil dengan kulit buah tipis dan banyak biji berwarna ungu (Evizal 2013).

2.5.3 Kandungan dan Manfaat Rimpang Bangle

Bangle memiliki efek sebagai insektisidal, antioksidan, antinflamatori, dan antibakteri. Rimpang bangle mengandung saponin, flavonoid, minyak atsiri, alkaloid dan tanin menurut hasil uji skrining fitokimia (Buldani dkk. 2017). Rimpang bangle dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan masuk angin, demam, sakit kepala, rematik, kejang, sembelit, sakit perut, cacing gelang-gelang, cacing kremi, hepatitis, perut kembung, untuk wanita setelah bersalin, pengecil perut, dan pelangsing tubuh (Evizal 2013).

a. Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida kompleks dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan terutama oleh tumbuhan, hewan laut tingkat rendah dan beberapa bakteri. Saponin dapat menurunkan tegangan permukaan air, sehingga akan mengakibatkan terbentuknya buih pada permukaan air setelah dikocok. Rasa saponin sangat ekstrim,

dari sangat pahit hingga sangat manis dan merupakan senyawa amfipilik. Saponin dapat menjadi antijamur dengan cara menurunkan tegangan permukaan dinding sel dan merusak permeabilitas membran. Saponin berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel (Putri 2023).

b. Flavonoid

Flavonoid memiliki sifat antioksidan dan memiliki kemampuan untuk berfungsi sebagai penangkap radikal bebas. Antioksidan kuat seperti quersetin, morin, mirisetin, kaemferol, asam tanat, dan asam elagat melindungi makanan dari kerusakan oksidatif. Kuersetin, senyawa aktif dari golongan flavonoid, memiliki banyak manfaat, terutama sebagai obat anti-piretik. Mengonsumsi obat anti-piretik yang ditemukan pada sejumlah tanaman herbal dapat membantu Anda pulih dari demam. Kelebihan flavonoid selain sebagai penangkap radikal bebas, flavonoid memiliki sifat anti-inflamasi, antivirus, anti-trombosis, dan hepatoprotektif (Ngibad 2023).

c. Minyak Atsiri

Minyak atsiri merupakan minyak yang mudah menguap dan mengandung aroma atau wangi yang khas, hal ini disebabkan minyak atsiri dari beberapa tanaman bersifat aktif biologis sebagai antioksidan dan antibakteri. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa minyak atsiri dari daun sirih dan rimpang temu kunyit memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Gunawan & Karda 2015).

d. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder terbanyak yang memiliki atom nitrogen, yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan. Alkaloid bersifat antifungi karena dapat menghambat pertumbuhan jamur dengan cara menyisip diantara dinding sel dan DNA jamur sehingga pertumbuhan jamur akan terganggu. Alkaloid mempunyai struktur kimia berupa sistem lingkaran heterosiklis dengan nitrogen sebagai hetero atomnya. Kebanyakan alkaloid tidak berwarna, pahit, dan bersifat basah (Maisarah 2023).

e. Tanin

Tanin pada tumbuhan merupakan salah satu metabolit sekunder yang sangat penting. Tanin berdasarkan struktur kimia diklasifikasikan menjadi dua, yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Selain itu, tanin dalam bidang kesehatan memiliki aktivitas farmakologi sebagai, anti-diare, anti-oksidan, anti-bakteri, dan astringen (Sunani & Hendriani 2023).

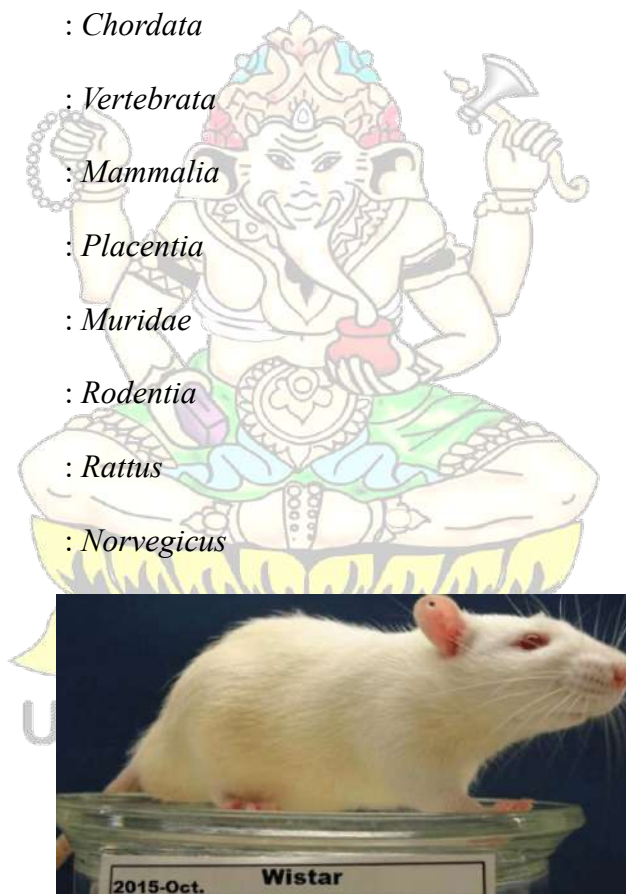
2.6 Tikus Wistar

Tikus putih yang memiliki nama ilmiah *Rattus norvegicus* banyak digunakan sebagai hewan coba karena mempunyai respon yang cepat serta dapat memberikan gambaran secara ilmiah terkait hal yang mungkin terjadi pada manusia maupun hewan lain (Wolfenshon & Llyod 2013). Kelebihan dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan percobaan salah satunya adalah mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia. Tikus wistar juga berkembang dengan cepat dan sangat mudah

menyesuaikan diri dengan lingkungan. Tikus wistar albino saat ini menjadi salah satu strain tikus paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium. Tikus wistar mempunyai kepala yang lebar, dan memiliki ekor yang panjang yang selalu kurang dari panjang tubuhnya (Silalahi 2014) (Gambar 2.7).

Menurut Rejeki dkk. (2018) klasifikasi tikus wistar dalam sistematika hewan percobaan sebagai berikut:

Filum : *Chordata*
 Subfilum : *Vertebrata*
 Classis : *Mammalia*
 Subclassis : *Placencia*
 Familia : *Muridae*
 Ordo : *Rodentia*
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Norvegicus*



Gambar 2.7 Tikus Wistar (Wati 2024).