

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.)

1. Sistematika tanaman

Tanaman sirih hijau (*Piper betle* L.) memiliki sistematika, sebagai berikut:



Gambar 1. Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) (Hermiati, 2013)

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivision : Spermatophyta
Division : Magnoliophyta
Class : Magnoliopsida
Subclass : Magnoliidae
Order : Piperales
Keluarga : Piperaceae
Genus : Piper L.
Spesies : Piper betle L. (USDA, 2021)

2. Morfologi tanaman

Tanaman sirih biasanya dapat dikenali dari bentuk tanaman yang tumbuh merambat atau memanjat dinding, tiang, atau batang pohon. Pangkal tanaman ini tampak seperti semak berkayu. Tanaman ini mampu tumbuh mencapai panjang 15 m dengan cara merambat atau memanjat. Batang muda berwarna hijau dan yang tua berwarna coklat muda, batangnya berupa silindris berlekuk-lekuk dan beruas-ruas. Tanaman sirih memiliki daun tunggal dengan helaian daun seperti bulat telur hingga lonjong, pangkalnya berbentuk hati atau bulat, panjang berkisar antara 5 cm-18 cm, dan lebar 2,5 cm-10,75 cm. Perbungaan majemuk untai dengan kelopak pelindung setebal 1 mm baik jantan,

betina atau keduanya. Buah berupa buah batu dengan biji hampir bulat, warna hijau keabu-abuan, berbentuk bulir dengan panjangnya berkisar 3,5-5 cm² dan tebal 1-1,5 cm (Kemenskis RI, 2020)

3. Sebaran tanaman

Tanaman sirih hijau (*Piper betle* L) telah dibudidayakan secara luas. Tanaman ini banyak ditanam di India, Bangladesh, Pakistan, Malaysia, Indonesia, dan beberapa negara di Asia Tenggara. Tanaman ini banyak ditanam untuk menghasilkan daun yang dapat dimanfaatkan. Dibeberapa negara di Asia Tenggara, daun yang dihasilkan digunakan untuk konsumsi bersama pinang, kapur soda, gambir, dan tembakau. Sirih dikatakan berasal dari Asia Tenggara (terutama Indonesia dan Malaysia) dan Asia Selatan, termasuk India. Rostiana *et al.*, (1991) menyatakan bahwa keragaman genotipe sirih di Indonesia relatif tinggi (Kemenkes RI, 2020).

4. Kandungan kimia tanaman

Menurut Depkes (2000) kandungan daun sirih hijau diantaranya yaitu flavonoid, saponin, polifenol, dan minyak atsiri.

4.1 Flavonoid. Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder dalam fenol dengan atom karbon 15 yang tertata dalam struktur C6-C3-C6. Flavonoid adalah metabolit sekunder yang sebagian besar terdiri dari cincin benzopiron di mana gugus fenolik atau polifenol melekat pada lokasi yang berbeda. Flavonoid dijumpai pada buah-buahan, rempah-rempah, batang, biji-bijian, kacang-kacangan, sayuran, bunga dan biji-bijian. Kehadiran konstituen fitokimia bioaktif yang ada di bagian tanaman yang berbeda memberi nilai obat dan aktivitas biologis (Ullah *et al.*, 2020). Gugus hidroksil aktif dalam flavonoid memberikan sifat antioksidan dengan membersihkan radikal bebas atau ion logam pengkelat. Pembentukan kelat logam dapat membantu mencegah pembentukan radikal yang merusak biomolekul target (Rahaman & Mondal, 2020)

4.2 Saponin. Saponin adalah glikosida berbusa karena menghasilkan busa ketika terkena air, bersifat sebagai senyawa aktif permukaan amfifilik dengan aktivitas sebagai deterjen, pembasahan, pengemulsi, dan pembusaan. Saponin mempunyai berat molekul tinggi dengan inti yang larut dalam lemak, aglikon (triterpenoid atau steroid), dan rantai samping gula yang digabungkan ke aglikon melalui ikatan eter atau ester. Saponin memiliki beragam aksi biologis diantaranya hemolitik, anti-inflamasi, anti edema, antibakteri, antijamur, antivirus,

insektisida, antikanker, antitumor, sitotoksik, antelmintik, dan efek imunomodulator (Sirohi *et al.*, 2014).

4.3 Polifenol. Polifenol adalah kelompok senyawa yang terjadi secara alami dan memiliki banyak gugus hidroksil yang melekat pada cincin aromatik. Polifenol disintesis sebagai metabolit sekunder dan dibagi menjadi senyawa flavonoid dan non-flavonoid. Polifenol memiliki sifat biologis yang luas dan beragam serta berpotensi untuk mengobati penyakit yang berkaitan dengan gaya hidup seperti diabetes tipe 2, obesitas, dan sindrom metabolik. Polifenol juga telah dilaporkan dapat melindungi dari penuaan, penyakit Alzheimer, penyakit jantung, dan kanker. Sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba dari polifenol menunjukkan bahwa senyawa ini dapat digunakan dalam pengobatan berbagai kerusakan kulit seperti luka sayat dan luka bakar (Orlowski *et al.*, 2020)

5. Kegunaan tanaman

Tanaman sirih hijau digunakan dalam berbagai pengobatan baik luka sayatan, luka bakar, impetigo, furunkulosis, eksim, limfangitis, dan stomatitis. Akar dan buah dari tanaman sirih hijau dikenal dapat mengobati malaria dan asma (Dwivedi & Tripathi, 2014). Batang tanaman sirih hijau dipercaya dapat membantu mengatasi masalah pencernaan, bronkitis, sembelit, batuk, dan asma. Daun sirih hijau yang dibuat dalam bentuk jus diberikan secara sistemik kepada anak-anak untuk mengobati batuk dan gangguan pencernaan. Daun sirih hijau juga digunakan sebagai agen antibakteri, agen antijamur, agen insektisida, agen antioksidan, agen antidiabetes, agen gastroprotektif, agen anti-nosiseptif, agen sitotoksik, dan penghambat agregasi trombosit. Tanaman sirih hijau digunakan untuk banyak tujuan lain, seperti makanan dan rempah-rempah, umpan ikan, racun ikan, halusinogen, insektisida, minyak, ornamen, parfum, obat cacing, dan anti infeksi (Aishwarya *et al.*, 2016).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia merupakan bahan-bahan kering alami yang belum mengalami perubahan dan digunakan dalam pengobatan. Bahan dikeringkan pada suhu minimal 60°C kecuali dinyatakan lain. Serbuk simplisia dalam bentuk obat herbal memiliki bentuk butiran yang

seragam dan tingkat kehalusan yang tinggi (Depkes, 2017). Simplisia digolongkan menjadi 3 yaitu :

1.1 Simplisia nabati. Simplisia nabati adalah bahan alami kering berupa keseluruhan tanaman, bagian tanaman tertentu, atau eksudat (komponen dalam sel yang secara alami keluar dari tanaman atau dipisahkan dengan cara tertentu). (Kemenkes RI, 2015)

1.2 Simplisia hewani. Simplisia hewan merupakan simplisia dari hewan dalam bentuk utuh atau senyawa kimia yang dihasilkan hewan namun belum berupa senyawa murni (Kemenkes RI, 2015)

1.3 Simplisia mineral. Simplisia mineral adalah simplisia bahan mineral yang berasal dari bumi dengan pengolahan sederhana atau belum mengalami pengolahan dan tidak termasuk komponen kimia yang murni (Kemenkes RI, 2015).

2. Pengambilan simplisia

Penelitian ini menggunakan jenis simplisia nabati dari tanaman utuh daun sirih hijau. Pengumpulan bahan simplisia harus mempertimbangkan kondisi-kondisi seperti masa panen, usia serta bagian tanaman yang akan diambil, dan metode pemanenan. Bagian dari tanaman yang dapat diambil sebagai bahan simplisia antara lain kulit akar, daun, serta rimpang (Depkes RI, 2015). Dalam melakukan pengambilan bahan sebaiknya tidak tercampur dengan bahan lainnya.

3. Perajangan simplisia

Perajangan diperlukan oleh beberapa jenis simplisia untuk memudahkan proses selanjutnya yaitu pengeringan, penggilingan, pengemasan serta penyimpanan. Peralatan khusus yang dirancang untuk perajangan atau pisau bisa digunakan dalam proses ini untuk menghasilkan potongan tipis dengan ukuran yang diinginkan. Hasil perajangan yang tipis dapat mempersingkat waktu yang dibutuhkan untuk pengeringan karena penguapan air terjadi dengan cepat. (Depkes RI, 2015).

4. Pengeringan simplisia

Simplisia yang mengalami proses pengeringan dapat mempertahankan kualitasnya dengan cara menghentikan aktivitas enzimatis dan mengurangi kadar air. Pengeringan juga menghasilkan simplisia yang dapat disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama dan tidak mudah mengalami kerusakan. (Depkes RI, 2015).

Pengeringan simplisia digunakan menggunakan 2 metode yaitu dengan sinar matahari langsung atau alat pengering. Proses pengering

sebaiknya memperhatikan temperatur, kelembapan, aliran udara, permukaan dari bahan, serta lama pengeringan. Suhu dalam pengeringan bervariasi tergantung pada bahan simplisia serta metode pengeringan. Simplisia dapat dikeringkan pada suhu antara 30°C dan 90°C, dengan suhu optimal tidak melebihi 60°C (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1985).

5. Pengemasan dan penyimpanan simplisia

Teknik pengemasan simplisia berbeda-beda tergantung pada jenis simplisia dan tujuan penggunaannya. Penggunaan wadah tidak menimbulkan perubahan pada mutu fisik simplisia serta dapat melindungi simplisia dari kontaminasi mikroba dan paparan sinar matahari. (Depkes RI, 2015).

C. Ekstraksi

1. Pengertian ekstrak

Ekstrak merupakan sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati maupun simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan masa maupun serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian sehingga terpenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 2014).

2. Metode ekstraksi

Ekstraksi diartikan sebagai proses penarikan senyawa kimia dari tanaman yang mampu larut sehingga memisah dari bahan yang tidak mampu larut menggunakan pelarut cair. Simplisia yang diekstrak mempunyai senyawa aktif yang larut dan tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein, dan sebagainya. Senyawa aktif yang terkandung dalam berbagai simplisia dikategorikan dalam kategori minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, dan lainnya (Depkes RI, 2000).

3. Metode ekstraksi

Ekstraksi digolongkan dalam beberapa metode diantaranya yaitu :

3.1 Maserasi. Salah satu metode ekstraksi yang paling sederhana adalah maserasi, yang melibatkan perendaman simplisia dalam pelarut seperti metanol, etanol, etil asetat, aseton, heksana, dan sebagainya. Maserasi adalah salah satu metode yang paling umum dan hemat biaya untuk mengekstrak berbagai senyawa bioaktif dari bahan tanaman dan dapat digunakan untuk ekstraksi bahan mudah menguap.

Kerugian dari metode ini adalah waktu ekstraksi yang lama dan efisiensi ekstraksi yang rendah (Sarker *et al.*, 2006).

3.2 Perkolasi. Perkolasi adalah proses ekstraksi berkelanjutan di mana pelarut jenuh secara konstan diganti dengan pelarut baru. Kemudahan dalam pemisahan padatan dari ekstrak merupakan salah satu keunggulan yang dimiliki metode ini. Namun, proses perkolasi juga memiliki kekurangan seperti kebutuhan jumlah pelarut yang banyak, lamanya waktu yang dibutuhkan, dan kontak yang tidak merata antara padatan dan pelarut (Sarker *et al.*, 2006).

3.3 Soxhlet. Soxhlet adalah teknik ekstraksi kontinu dengan pendinginan kembali. Metode ini menghasilkan efisiensi ekstraksi yang tinggi dibandingkan dengan maserasi atau perkolasi. Metode ekstraksi ini cukup efektif. Namun memiliki resiko dalam mendegradasi senyawa yang bersifat termolabil karena suhu yang tinggi (Zhang *et al.*, 2018).

3.4 Refluks. Refluks adalah ekstraksi padat-cair dengan suhu yang konstan yang melibatkan penguapan dan kondensasi pelarut yang berulang-ulang selama jangka waktu tertentu tanpa kehilangan pelarut. Prosedur ini sering dilakukan hingga lima kali pada residu awal untuk menghasilkan prosedur ekstraksi yang ideal (Depkes RI, 2000). Keunggulan dari metode ekstraksi ini yaitu digunakan untuk senyawa yang tahan pada pemanasan langsung dan teksturnya kasar. Kelemahan metode ini adalah banyaknya pelarut yang dibutuhkan (Irawan, 2010)

3.5 Digesti. Digesti merupakan ekstraksi kinetik dengan pengadukan konstan pada suhu yang lebih tinggi dari suhu kamar yaitu antara 40°C dan 50°C derajat. (Depkes RI, 2000). Keuntungan dari metode ini ialah banyaknya zat aktif yang tersari, dan waktu ekstraksi yang singkat (BPOM RI, 2013).

4. Pelarut

Pelarut atau cairan penyari adalah senyawa yang digunakan untuk melarutkan komponen aktif dalam tanaman. Pelarut harus memiliki kualitas netral yang secara selektif menarik zat, tidak mahal, dan mudah didapat (Ansel 1989). Pelarut organik etanol dimanfaatkan secara luas dalam proses ekstraksi dan telah banyak laporan atau artikel penelitian tentang penggunaannya. Beberapa alasan penggunaan etanol secara luas yaitu etanol umumnya digunakan karena relatif tidak berbahaya dibandingkan dengan aseton dan metanol, harganya terjangkau, penggunaannya mudah serta dapat digunakan untuk berbagai

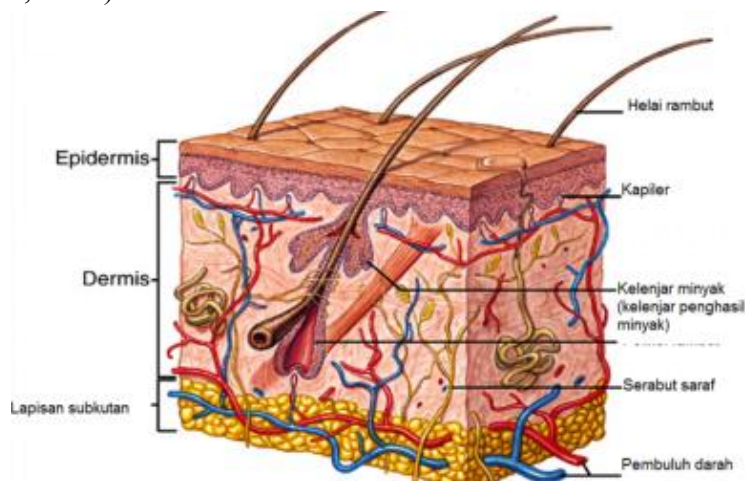
prosedur ekstraksi, serta ekstrak aman untuk keperluan pembuatan obat dan makanan.

D. Kulit

1. Definisi kulit

Kulit adalah organ terbesar dari manusia yang menjadi antarmuka tubuh dan lingkungan dengan beban rata-rata 4 kg dan luas permukaan dua meter persegi. Kulit berfungsi sebagai barier, memelihara tubuh dari kondisi luar dan mencegah hilangnya konstituen tubuh yang penting yaitu air (Soter *et al.*, 2002). Menurut (Gilaberte *et al.*, 2016) Kulit membentuk peptida antimikroba yang mencegah infeksi, hormon, neuropeptida, dan sitokin yang memberikan efek biologis tidak hanya pada kulit, tetapi juga secara sistemik di seluruh tubuh.

Fungsi utama kulit adalah untuk mencegah hilangnya kelembaban (dehidrasi) dan melindungi dari efek berbahaya radiasi ultraviolet dari matahari. Kulit juga berfungsi sebagai pelindung tubuh dari cedera mekanis, termal, dan fisik. Kulit merupakan organ sensorik yang dapat mengatur suhu tubuh dan sintesis vitamin D3 (Paul & Sharma, 2015)



Gambar 2. Struktur Kulit (Kalangi, 2013)

2. Anatomi kulit

Kulit terdiri dari tiga lapisan lapisan diantaranya lapisan epidermis, dermis, dan lapisan lemak subkutan (hipodermis). Epidermis merupakan lapisan kulit yang paling luar dan menghasilkan keratin untuk membentuk penghalang fisik terluar dan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari radiasi UV. Lapisan ini terlibat dalam perlindungan barier terhadap lingkungan luar melalui *tight junctions*

(TJ) dan sel Langerhans. Dermis adalah lapisan kedua kulit yang mengandung dermis papiler dan retikuler, serta pelengkap kulit seperti kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan folikel rambut yang diperlukan untuk regenerasi jaringan. Hipodermis adalah lapisan dasar pada kulit dan berfungsi untuk menghubungkan dermis dengan otot dan tulang. Hipodermis juga mengandung pembuluh darah dan saraf serta membantu pengaturan suhu (Ågren, 2016).

2.1 Epidermis. Epidermis sebagai lapisan terluar dari kulit dengan total ketebalan 0,5 mm pada area kelopak mata dan 1,55 mm pada area telapak kaki dan tangan. Epidermis terbentuk oleh stratifikasi lapisan epitel skuamosa dan tersusun oleh keratinosit dan melanosit yang membentuk sistem biner. Epidermis menyimpan sejumlah populasi sel lainnya seperti sel Langerhans (LC) dan sel merkel, tetapi keratinosit sejauh ini merupakan jenis sel yang paling banyak ditemukan (Gilaberte *et al.*, 2016)

Lapisan terdalam epidermis adalah stratum basal atau lapisan basal, yang terdiri dari sel punca atau sel basal. Lapisan basal biasanya terdiri dari satu sel tebal, tetapi bisa setebal dua atau tiga sel. Sel basal membelah dan membentuk keratinosit, lalu bermigrasi secara dangkal. Lapisan selanjutnya adalah lapisan spinosum atau stratum spinosum. Pada lapisan ini, keratinosit membentuk perlekatan antar sel melalui saluran protein disebut desmosome. Kemudian, keratinosit berpindah ke lapisan granular atau stratum granulosum. Lapisan ini disebut demikian karena butiran keratohyalin yang terlihat disana. Di dalam butiran ini terbentuk filaggrin dari protein prekursornya, profillagrin. Filamen keratin kemudian berkumpul melalui fillagrin menjadi struktur kompleks. Organel secara bertahap menghilang dan sel-sel dalam lapisan granular tumbuh lebih kompak yang kemudian membentuk lapisan epidermis terluar, yakni stratum korneum, keratinisasi selesai pada titik ini (keratinosit yang telah mati) (Losquadro, 2017)

2.2 Dermis. Dermis merupakan lapisan memberi nutrisi dan menyatukan epidermis dengan hipodermis. Dermis didukung oleh jaringan fibroelastis yang kuat. Ketebalan dermis bervariasi tergantung pada jenis kelamin dan bagian tubuh. Kelopak mata dan prepusium memiliki ketebalan berkisar 0,6 mm, dan telapak kaki dan tangan memiliki ketebalan sekitar 3 mm. Dibandingkan dengan wanita, pada pria lebih tebal (Arda *et al.*, 2014).

Dermis merupakan lapisan dalam jaringan berserat dan elastis di bawah epidermis, yang menyediakan kebutuhan struktural dan nutrisi tubuh. Dermis dibagi dalam dua lapisan yaitu dermis papiler, yang tipis dan dangkal dan dermis retikuler, yang lebih tebal dan lebih dalam. Dermis papiler, yang terdiri dari serat kolagen yang tidak teratur, terletak di bawah persimpangan dermoepidermal. Dermis retikuler terdiri dari kumpulan kolagen yang lebih tebal yang sejajar dengan permukaan kulit. Dermis mengandung sel-sel stroma seperti fibroblas, fibrosit, dan sel-sel struktural pembuluh darah dan getah bening. Selain itu, terdapat beberapa populasi sel imun myeloid dan limfoid di dalam dermis yang berada atau bersirkulasi di seluruh dermis. (Gilaberte et al., 2016)

2.3 Hipodermis. Lapisan lemak subkutan atau hypodermis adalah lapisan dasar pada kulit. Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat longgar, elastin, serta sel-sel termasuk fibroblas, makrofag, dan adiposit. Penyusun utama lapisan hipodermis terdiri dari sel-sel lemak (50% adiposit) dan memainkan peran penting dalam tubuh kita dengan menghubungkan dermis ke otot dan tulang melalui jaringan penghubung khusus yang disebut septa, yang terdiri dari pembuluh darah, sel saraf, dan kolagen. Hipodermis mengatur suhu tubuh melalui homeostasis. Vasodilatasi dan keringat mengatur panas tubuh yang berlebih dan mendukung pendinginan melalui penguapan. Vasokonstriksi dan termogenesis mengubah lemak langsung menjadi energi panas untuk mengatur suhu tubuh yang terlalu dingin. Sebuah protein unik (termogenin) dalam jaringan adiposa coklat melepaskan proton yang bergerak menuruni gradien mitokondria dari sintesis adenosin trifosfat sehingga panas dapat dilepaskan (Paul & Sharma, 2015).

E. Luka

1. Definisi Luka

Luka dapat diartikan sebagai rusaknya integritas epitel suatu jaringan. Kerusakan ini juga dapat melibatkan jaringan subepitel termasuk dermis, fasia, dan otot. Luka dapat terjadi akibat dari trauma fisik yaitu luka terbuka seperti terobek, tersayat, atau tertusuk dan oleh trauma benda tumpul yang akan menyebabkan memar atau disebut juga luka tertutup (Rajendran, 2009). Berdasarkan strukturnya, luka

dapat diklasifikasikan dari jenis, proses penyembuhan, dan durasi penyembuhan (Kartika *et al.*, 2015).

2. Luka sayat

Luka sayat juga disebut sebagai luka insisi adalah luka yang ditimbulkan dari benda bersih atau runcing. Luka ini dapat dilakukan dengan sengaja, seperti saat operasi, atau secara tidak sengaja, seperti saat terkena pecahan kaca, irisan pisau serta benda tajam lainnya (Rajendran, 2009). Luka sayat dapat membentuk celah jika bentuknya sebaris dengan serat elastis atau otot, jika tegak lurus dengan arah serat elastis atau otot dapat membentuk luka lebar, dan terbentuk luka asimetris jika miring terhadap arah serat elastis atau otot. Tepi dan permukaan luka yang rata, sudut lancip, tidak adanya jembatan jaringan dan rambut yang terpotong merupakan ciri-ciri luka sayat. Luka sayat dapat diklasifikasikan sebagai luka akut jika sembuh sesuai dengan proses penyembuhan umum yaitu sekitar 2-3 minggu, tetapi juga dapat diklasifikasikan sebagai luka kronis jika memerlukan waktu lebih lama untuk sembuh yaitu lebih dari 4-6 minggu atau menunjukkan tanda-tanda infeksi (Kartika *et al.*, 2015).

3. Fase biologis penyembuhan luka

3.1 Hemostatis. Hemostatis adalah tahap pertama penyembuhan luka. Tahapan ini merupakan reaksi awal tubuh terhadap kerusakan atau luka yang dimulai dan biasanya selesai dalam beberapa jam pertama. Arteri darah di area yang mengalami trauma atau luka berkontraksi untuk menghentikan aliran darah. Fibrin dan trombosit kemudian dilepaskan untuk membentuk trombus, yang bertindak sebagai bekuan darah untuk menutup arteri darah yang terluka dan menghentikan pendarahan (Firlar *et al.*, 2022).

3.2 Infamasi. Inflamasi atau peradangan dimulai segera setelah hemostatis dalam waktu 24 jam dan berlangsung selama beberapa minggu atau lebih lama. Enzim dan mediator lain yang disekresikan oleh sel-sel inflamasi menyebabkan tanda-tanda khas peradangan seperti nyeri, kemerahan, panas, dan pembengkakan (Yusaf, 2019). Vasodilatasi kapiler lokal diperlukan untuk mengirimkan leukosit dan eksudat di sekitar lokasi luka untuk menghindari infeksi selama proses penyembuhan luka. Jaringan di sekitar luka juga melepaskan sitokin pro-inflamasi dan faktor pertumbuhan, seperti *transforming growth factor beta* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *epidermal growth factor* (EGF). Neutrofil

kemudian membunuh patogen invasif sekaligus membuang puing-puing seluler dari sekitar luka dengan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) dan melepaskan protease beracun. Proses regenerasi jaringan kulit dibantu oleh makrofag. Pada fase awal, makrofag membuat sitokin untuk meningkatkan respons imun dengan menarik dan mengaktifkan leukosit ekstra. Makrofag juga menginduksi apoptosis dan menghilangkan sel apoptosis termasuk neutrofil (Firlar *et al.*, 2022)

3.3 Proliferasi. Tahap ini dimulai sekitar hari kedua atau ketiga setelah luka dan berlangsung hingga tiga atau empat minggu. Hal ini ditandai dengan munculnya fibroblas pada luka dan tumpang tindih dengan fase inflamasi. Seperti pada fase lainnya, perubahan pada fase ini tidak terjadi secara berurutan tetapi bersamaan (Rajendran, 2009). Selama tahap ini, dengan adanya tingkat kelembaban dan oksigen yang tepat maka membentuk jaringan ikat dan pembuluh darah baru yang menjadi bagian dari jaringan granulasi dan *extracellular matrix* (ECM). Pembentukan jaringan granulasi secara signifikan dipengaruhi oleh migrasi limfosit-T (sel-T) ke dalam dasar luka. Sel-T ini melepaskan biomolekul seperti *fibroblast growth factor-7* (FGF-7), *keratinocyte growth factors* (KGFs), dan *insulin like growth factor-1* (IGF-1) untuk mengontrol proliferasi fibroblas dan keratinosit selama tahap ini (Firlar *et al.*, 2022).

3.4 Maturasi. Tahap keempat dan terakhir dari penyembuhan luka adalah maturasi. Fase akhir penyembuhan luka ini dimulai dari minggu ke-3 dan dapat berlangsung hingga satu tahun lebih pasca luka. Pada tahap ini, ECM jaringan yang rusak dibangun kembali agar menyerupai jaringan yang sehat. Myofibroblast yang terdiferensiasi bertanggung jawab untuk mengendalikan fase ini. Komponen utama *extracellular matrix* (ECM) dan kolagen diproduksi dan terbentuk dalam jaringan granulasi untuk mendapatkan kembali kekuatan tarik dan elastisitas yang ada pada jaringan kulit yang sehat (Firlar *et al.*, 2022)

Maturasi adalah komponen dari fase resolusi proses penyembuhan. Sel-sel yang melepaskan faktor pertumbuhan berkurang jumlahnya seiring dengan keluarnya sel-sel inflamasi. Meskipun populasinya menurun, fibroblas terus menyimpan kolagen. Ikatan silang kovalen tambahan dari molekul kolagen menyebabkan maturasi terjadi. Kekuatan tarik akhir pada luka yang telah sembuh total dapat mencapai 80% dari kekuatan yang dimiliki jaringan normal (Yusuf *et al.*, 2012)

F. Emulgel

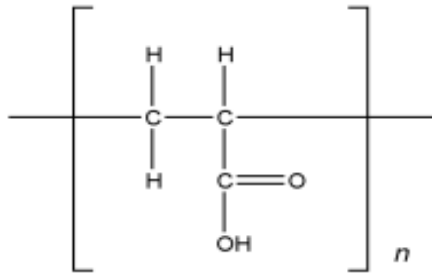
Emulgel merupakan emulsi jenis minyak dalam air (M/A) atau jenis air dalam minyak (A/M) yang telah dikombinasikan dengan zat pembentuk gel untuk membentuk gel. Emulgel adalah sistem penghantaran yang stabil dan unggul untuk obat yang bersifat hidrofobik atau obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Kute & Saudagar, 2013). Dibandingkan dengan sistem penghantaran obat topikal lainnya, sistem emulsi menunjukkan pelepasan obat yang lebih baik karena tidak rendahnya basis berminyak dan eksipien yang tidak larut. Keberadaan fase gel menjadikan sediaan ini tidak berminyak dan mendorong kepatuhan pasien (Ajazuddin *et al.*, 2013)

Sediaan yang memadukan gel dan emulsi disebut emulgel. Emulsi diubah menjadi emulgel oleh zat pembentuk gel dalam fase air. Sistem air dalam minyak (A/M) digunakan untuk membawa obat-obatan hidrofilik, sedangkan sistem minyak dalam air (M/A) dimaksudkan untuk menjebak obat-obatan lipofilik. Emulsi mudah dihilangkan dan menembus kulit (Jagdale & Pawar, 2017). Emulgel adalah pilihan yang unggul untuk penghantaran obat hidrofobik serta memiliki sifat tiksotropik, tidak berminyak, mudah menyebar, mudah dicuci, emolien, tidak menodai, stabil, waktu paruh yang lama, ramah lingkungan, dan tampilan yang menarik (Isaac *et al.*, 2022).

Emulgel memiliki berbagai macam manfaat dibandingkan dengan formulasi klasik seperti krim dan salep, emulgel memiliki karakteristik aplikasi yang lebih baik. Selain itu, emulgel memiliki pelepasan yang cepat dan sempurna ke kulit karena tidak berminyak, tidak meninggalkan residu setelah pemakaian, dan mudah digunakan pada kulit yang berbulu (Shahin *et al.*, 2011). Gel adalah bentuk sediaan yang dibuat dengan cairan berair atau hidroalkohol dalam jumlah besar yang terperangkap dalam jaringan partikel padat koloid. Dibandingkan dengan salep dan krim, gel memiliki keunggulan dalam sistem pelepasan obat yang lebih sederhana melalui pembawa yang sebagian besar berupa cairan. Terlepas banyaknya manfaat dari gel, salah satu kekurangan yang signifikan adalah kesulitan dalam pengiriman obat hidrofobik. Emulgel diciptakan sebagai solusi untuk masalah ini, yang digunakan dalam terapeutik hidrofobik. (Haneefa *et al.*, 2013)

G. Monografi Bahan

1. Karbopol 940



Gambar 3. Struktur kimia Karbopol 940 (Rowe *et al.*, 2006)

Karbopol atau carbomer merupakan serbuk putih yang dapat mengembang, bersifat asam, dan higroskopis dengan bau yang khas. Karbomer bertindak sebagai bioadhesif, zat pengemulsi, agen pengubah pelepasan, zat pensuspensi, pengikat tablet, zat pembentuk gel, dan agen peningkat viskositas. Sediaan farmasetika yang berbentuk cair atau semipadat seperti gel, krim, lotion, dan salep biasanya mengandung karbomer sebagai agen pensuspensi maupun agen yang meningkatkan viskositas (Rowe *et al.*, 2006)

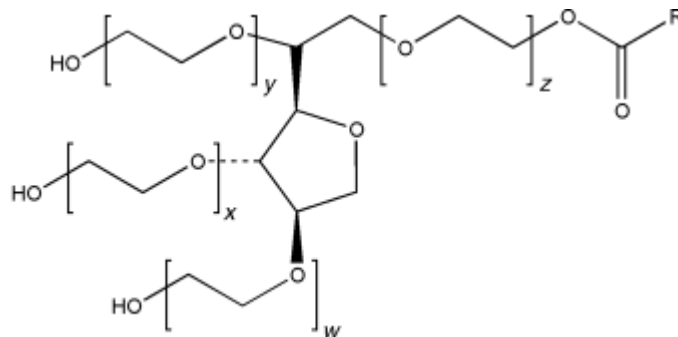
Penggunaan karbopol sebagai agen pembentuk gel berkisar antara 0.5- 2.0%. Karbopol yang bersifat asam dapat dinetralkan dengan menambahkan trietanolamin ke dalam larutan polimer. Viskositas gel dari basis karbopol dipengaruhi oleh banyaknya trietanolamin yang digunakan. Trietanolamin pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan gel yang dihasilkan mengental dan membentuk gel yang lebih kompleks daripada trietanolamin dalam konsentrasi rendah. Gel dengan viskositas yang terlalu kental dapat membuat pelepasan obat dari gel menjadi lebih sulit (Yen *et al.*, 2015). Susunan polimer karbopol juga memengaruhi viskositasnya. Karbopol diklasifikasikan ke dalam berbagai jenis, diantaranya karbopol 934, 934p, 940, 941, dan 1342. Karbopol 934 dan 940 adalah jenis yang paling umum digunakan dalam pabrik farmasi (Swarbrick, 2007). Karbopol 940 dipilih dalam penelitian ini karena merupakan agen pembentuk gel yang banyak digunakan. Perbedaan antara karbopol 934 dan karbopol 940 terletak pada viskositasnya, karbopol 940 memiliki viskositas dengan rentang berkisar 40.000-60.000 mPas dan karbopol 934 memiliki viskositas 30.500-39.400 mPas pada konsentrasi 0,5% (Rowe *et al.*, 2006)

2. Parafin cair

Parafin cair adalah cairan kental berminyak yang transparan, tidak berwarna, dan tembus cahaya. Bahan ini dimanfaatkan sebagai

pembawa minyak, emolien, pelarut, dan pelumas. Larut dalam eter, petroleum eter, aseton, benzena, kloroform, dan karbon disulfida namun tidak larut dalam air dan etanol 95%. Sediaan emulsi tipe minyak dalam air (O/W) menggunakan paraffin cair sebagai fase minyak. Penggunaan paraffin cair juga banyak diterapkan dalam sediaan topikal, makanan, dan produk kosmetik dengan tingkat keamanan yang baik. Paraffin cair yang digunakan dalam emulsi topikal berkisar 1-32% (Rowe *et al.*, 206)

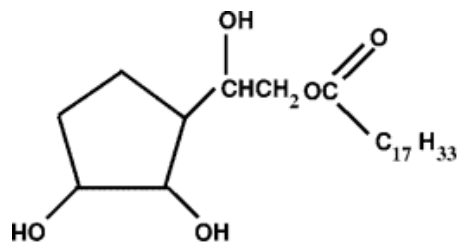
3. Tween 80



Gambar 4. Struktur kimia tween 80 (Rowe *et al.*, 2006)

Tween 80 atau *polysorbate* berbentuk cairan minyak seperti minyak berwarna kuning pada suhu 25°C , serta memiliki bau yang khas dan rasa yang sedikit pahit. Tween 80 mudah larut dalam air, etanol 95%, dan etil asetat tetapi tidak dalam minyak mineral atau minyak nabati. Tween 80 dapat digunakan sebagai emulgator, peningkat kelarutan, dan agen dispersi. Tween 80 larut dalam air dan digunakan untuk membuat emulsi minyak dalam air, sedangkan span 80 digunakan untuk membuat emulsi air dalam minyak. Penggunaan kedua emulgator ini menghasilkan emulsi yang stabil. Tween 80 memiliki HLB 15 dan tahan terhadap elektrolit dan asam lemah. Tween 80 biasanya digunakan dalam produk kosmetik, makanan, dan sediaan farmasetik oral, parenteral, dan topikal yang tidak menyebabkan iritasi dan tidak beracun (Rowe *et al.*, 2006)

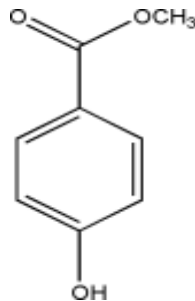
4. Span 80



Gambar 5. Struktur kimia span 80 (Rowe *et al.*, 2006)

Span 80 atau sorbitan monooleat merupakan cairan kental seperti minyak dengan warna kuning krem agak kecoklatan, bau dan rasa yang khas, dan memiliki kelarutan yang terdispersi dalam minyak, mineral, dan nabati tetapi perlahan-lahan terdispersi dalam air. Span 80 merupakan surfaktan nonionik dengan kelarutan dalam minyak yang membantu pembentukan emulsi air dalam minyak (W/O). Pada suhu 20°, Span 80 memiliki berat jenis sebesar 1 gram dan nilai HLB 4,3 dengan kekentalan pada 25°. Span 80 umumnya digunakan dalam kosmetik, makanan, dan sediaan farmasi sebagai surfaktan nonionik lipofilik dan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan topikal seperti krim, emulsi, dan salep. Dalam fase minyak, span 80 dapat digunakan sebagai emulgator. Dalam penggabungan dengan asam dan basa lemah menghasilkan span 80 yang stabil (Rowe *et al.*, 2006)

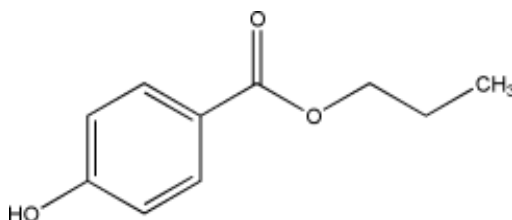
5. Metilparaben



Gambar 6. Struktur kimia metilparaben (Rowe *et al.*, 2006)

Metilparaben atau yang biasa dikenal dengan nipagin, memiliki rumus molekul $C_8H_8O_3$ dengan berat molekul 152.15. Metilparaben ditemukan dalam bentuk kristal tak berwarna atau bubuk kristal putih. yang memiliki sedikit rasa terbakar dan tidak berbau. Metilparaben adalah pengawet antimikroba yang umum digunakan dalam makanan, kosmetik, dan sediaan farmasi dengan aktivitas antimikroba pada kisaran pH 4 hingga 8. Dalam sediaan topikal, konsentrasi nipagin yang digunakan umumnya berkisar 0,02–0,3%. Nipagin mudah larut dalam 500 bagian air, 20 bagian air panas, etanol, eter, dan metanol, tetapi sukar larut dalam karbon tetraklorida dan benzen. (Rowe *et al.*, 2006)

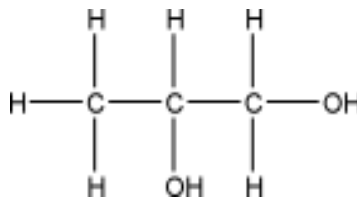
6. Propilparaben



Gambar 7. Struktur kimia propilparaben (Rowe *et al.*, 2006)

Propil paraben atau yang bisa disebut nipasol dengan rumus molekul $C_{10}H_{12}O_3$ dan berat molekul 180.20. Nipasol adalah bubuk yang berwarna putih, berbentuk kristal, tidak berasa, dan tidak berbau. Dalam fase minyak, nipasol merupakan komponen yang berfungsi sebagai pengawet. Nipasol digunakan sebagai antimikroba pada kosmetik, makanan, dan sediaan obat dengan kisaran pH 4 hingga 8, nipasol memiliki aksi antibakteri. Saat pH meningkat akan terbentuk anion fenolik yang menyebabkan keefektifan pengawet berkurang. Dibandingkan dengan kuman dan bakteri gram negatif, nipasol lebih efektif melawan ragi, jamur, dan bakteri gram positif. Pada penggunaan secara topikal, nipasol umumnya digunakan dalam rentang 0.01-0.6% (Rowe *et al.*, 2006)

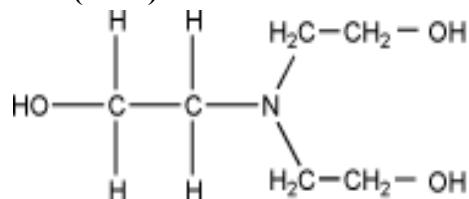
7. Propilenglikol



Gambar 8. Struktur kimia propilenglikol (Rowe *et al.*, 2006)

Propilen glikol merupakan cairan bening yang tidak berwarna, berbentuk kental, tidak berbau, serta memiliki rasa manis dan sedikit tajam seperti gliserin. Propilen glikol digunakan sebagai pengawet antimikroba disinfektan, pelembab, plasticizer, pelarut, agen penstabil untuk vitamin, serta kosolven larut air maupun dalam sediaan farmasi parenteral dan nonparenteral. Industri makanan dan kosmetik menggunakan propilen glikol sebagai pembawa maupun pengemulsi. Propilen glikol dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan larut dalam 6 bagian eter. Dalam sediaan gel, propilen glikol, yang memiliki kisaran konsentrasi 15% dalam suhu dingin, berfungsi sebagai humektan (Rowe *et al.*, 2006)

8. Triethanolamine (TEA)



Gambar 9. Struktur kimia triethanolamine (Rowe *et al.*, 2006)

Triethanolamine atau yang biasa disingkat dengan TEA memiliki berat molekul 149,19 dan rumus molekul $C_6H_{15}NO_3$ dengan bentuk

cairan kental, tidak berwarna hingga kuning pucat, dengan sedikit bau amoniak. Trietanolamina berfungsi sebagai agen alkali dan umum digunakan dalam formulasi obat topikal untuk membuat emulsi. Dalam sediaan gel, Trietanolamin bekerja dengan menetralkan keasaman karbopol sebagai gelling agent dan menghasilkan sediaan gel yang jernih (Rowe *et al.*, 2006)

9. Aquadest

Air murni atau yang dikenal dengan aquadest merupakan cairan jernih, tidak berwarna dan berbau dan telah memenuhi standar air minum yang dimurnikan dengan menggunakan penyulingan, pertukaran ion, *reverse osmosis*, atau metode lain yang dapat diterima. Tidak mengandung bahan tambahan lainnya (Dirjen POM, 2014). Air murni digunakan sebagai pelarut dalam penelitian ini untuk senyawa yang larut dalam air (fase air). Air umumnya digunakan sebagai bahan baku dan pelarut dalam pengolahan, formulasi, dan pembuatan sediaan farmasi serta dapat menjadi API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) maupun sebagai reagen untuk analisis (Dubash, 2009).

H. Hewan Percobaan

Hewan percobaan merupakan hewan yang sering kali dipelihara di laboratorium dan digunakan dalam penelitian eksperimental dengan tujuan untuk mendapatkan pengetahuan biologis baru, memecahkan masalah medis, mengembangkan obat, dan melakukan uji keamanan dan toksisitas. Hewan percobaan telah banyak digunakan dalam penelitian eksperimental di berbagai cabang kedokteran dan sains, dengan pemahaman bahwa hasil penelitian tidak dapat diterapkan secara langsung pada manusia karena kendala etis dan praktis. Penggunaan hewan dalam penelitian, pengujian, dan pendidikan harus sesuai dengan standar etik, ilmiah, serta hukum (Weisbroth *et al.*, 2018)

Kelinci adalah mamalia kecil yang termasuk dalam keluarga *Leporidae* dan ordo *Lagomorpha*. Dalam penelitian biomedis, kelinci telah digunakan secara luas karena memiliki tubuh yang berukuran sedang (antara hewan pengerat dan hewan yang lebih besar), mudah dipelihara, memiliki ciri-ciri morfologi dan fisiologi yang khas. Kelinci juga dalam skala evolusi lebih dekat dengan manusia daripada hewan pengerat lainnya. Kelinci merupakan hewan yang lembut, jinak, tidak agresif, dan sangat jarang menggigit sehingga lebih mudah untuk mengamatinya serta tidak membutuhkan perawatan yang mahal atau

tempat tinggal yang luas. Penelitian ini menggunakan kelinci putih *New Zealand* karena memiliki gangguan kesehatan yang rendah, lebih kuat dalam pertahanan tubuh terhadap penyakit dibandingkan jenis kelinci lainnya, dan tidak terlalu agresif saat di alam. Kelinci putih *New Zealand* merupakan ras unik dari Kelinci Eropa (*Oryctolagus cuniculus*) yang telah dikembangkan. Kelinci putih *New Zealand* memiliki ciri-ciri pertumbuhan yang cepat, jinak, ras kelinci yang tangguh, mata merah, telinga tegak, bulu halus, dan warna putih (Colby *et al.*, 2021)

Klasifikasi kelinci menurut Colby *et al.*, (2021), sebagai berikut

:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub filum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Lagomorpha
Famili	: Leporidae
Genus	: Oryctolagus
Spesies	: Oryctolagus cuniculu



Gambar 10. Gambar Kelinci putih *New Zealand*

I. Landasan Teori

Sebagai salah satu organ terbesar dalam tubuh, kulit memiliki fungsi biologis yang sangat penting. Kulit terlibat dalam memetabolisme berbagai zat, mengatur efek panas, menyampaikan sinyal sensorik ke otak, dan menjaga keseimbangan cairan. Selain itu, kulit juga berperan sebagai garis pertahanan utama tubuh terhadap gangguan fisik dari lingkungan. Kerusakan fisik pada kulit dapat memungkinkan mikroorganisme menyerang dan menginfeksi tubuh. Salah satu kerusakan fisik yang sering dialami adalah luka.

Dibandingkan jaringan lain, kulit adalah jaringan yang paling sering mengalami luka.

Luka sayatan merupakan jenis luka yang sering terjadi dalam kehidupan sehari-hari dan dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Menurut Singh (2021) luka sayatan dapat disebabkan oleh berbagai macam benda tajam, termasuk pisau, gunting, kaca, dan alat bedah. Proses penyembuhan luka merupakan tahapan yang dinamis serta kompleks untuk memperbaiki dan merestrukturisasi, yang melibatkan integrasi proses biologis seperti migrasi sel, proliferasi, dan renovasi matriks ekstraseluler. Tahapan penyembuhan luka adalah hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Chen *et al.*, 2019).

Pengobatan farmakologi pada luka dengan pemberian obat-obat sintesis yang memiliki aktivitas terhadap penyembuhan luka seperti antiseptik, antibiotik topikal, antibiotik oral, dan obat herbal dari bahan alam (Monika *et al.*, 2022). Obat-obatan anti-bakteri dan disinfektan topikal efektif dalam mencegah infeksi, tetapi juga dapat mengiritasi kulit, menimbulkan reaksi alergi, memperlambat regenerasi kulit, dan memperpanjang waktu penyembuhan. (Lien *et al.*, 2015).

Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati luka. *Piper betle* L. adalah anggota keluarga *Piperaceae* yang dibudidayakan di sebagian besar Asia Selatan dan Tenggara termasuk Indonesia. Ekstrak daun sirih hijau mengandung flavonoid, alkaloid, tannin, saponin, dan triterpenoid (Januarti *et al.*, 2023). Saponin memiliki aktivitas sebagai pembersih atau antiseptik pada luka. Kandungan tanin dapat mencegah pertumbuhan bakteri dan menjegah terjadinya infeksi pada luka. Flavonoid berperan sebagai anti inflamasi dan antibakteri. (Deru *et al.*, 2019).

Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Palumpun *et al.*, (2017), pada konsentrasi ekstrak daun sirih hijau 10% dapat mempercepat penyembuhan luka dengan peningkatan ketebalan epidermis serta jumlah fibroblas dan kolagen pada luka tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan.

Peneliti (Aprilyani *et al.*, 2022) melakukan penelitian menggunakan sediaan krim ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 10% dihasilkan penutupan luka yang sempurna (100%) dalam waktu 12 hari.

Ekstrak daun sirih hijau dibuat dalam bentuk emulgel untuk memudahkan pengaplikasian dan kenyamanan pengguna pada kulit. Emulgel berbeda dengan obat topikal lainnya karena mekanisme penghantarannya, yang menggabungkan sistem kontrol pelepasan ganda dari emulsi dan gel. Sistem ini memiliki keunggulan dalam mengangkut obat-obatan yang bersifat hidrofobik dan tidak larut dalam air. Karena adanya sistem emulsi, emulgel juga memiliki sistem yang dapat menggabungkan zat aktif dalam larutan polar dan nonpolar dengan metode penghantaran obat secara sederhana (Sinaga, 2016). Sediaan emulgel memiliki banyak keunggulan diantaranya memiliki penampilan yang menarik, transparan dan tidak berminyak, daya sebar yang tinggi, mudah dicuci, tiksotropik, emolien, tidak meninggalkan noda, umur simpan yang lebih lama, serta ramah lingkungan (Khullar *et al.*, 2012).

Karbopol 940 adalah agen pembentuk gel yang digunakan karena dapat secara efektif membentuk gel dan meningkatkan viskositas (Rustiani *et al.*, 2021). Karbopol 940 tidak beracun, tidak menyebabkan iritasi, dan tidak memicu reaksi hipersensitif saat dioleskan pada kulit sehingga Karbopol 940 digunakan sebagai *gelling agent* yang transparan. Berdasarkan penelitian dari (Januarti *et al.*, 2023) menyatakan uji penyembuhan dengan pemberian gel ekstrak daun sirih hijau mempunyai aktivitas sebagai penyembuh luka dengan konsentrasi 10% dan 15% dengan selisih penyembuhan adalah 2,56 cm dan 2,62 cm sebelum dari perlakuan.

Karbopol adalah agen pembentuk gel yang stabil dimana karakteristik organoleptiknya tidak terpengaruhi oleh adanya suhu (Kuncari *et al.*, 2014). Nilai viskositas karbopol 940 meningkat seiring dengan jumlah karbopol 940 yang digunakan (Garg *et al.*, 2002). Dengan kisaran 0,5-2%, karbopol 940 memiliki optimalisasi terbaik sebagai agen pembentuk gel (Haneefa *et al.*, 2013).

Peneliti (Arianto, 2023) melakukan pengujian mutu fisik dan stabilitas basis emulgel ekstrak daun sirih hijau sebagai aktivitas antibakteri dengan konsentrasi karbopol 940 sebesar 1% dan TEA 0,9%.

J. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan di atas, maka dapat disusun hipotesis dalam penelitian ini yaitu :

1. Variasi konsentrasi karbopol 940 mempengaruhi mutu fisik dan stabilitas sediaan emulgel ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.)
2. Sediaan emulgel ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) memiliki aktivitas sebagai penyembuh luka sayat pada kelinci putih *New Zealand*.
3. Formula dengan variasi konsentrasi karbopol 940 tertentu menghasilkan sediaan emulgel ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan mutu fisik, stabilitas, serta aktivitas penyembuhan luka sayat yang paling efektif pada kelinci putih *New Zealand*.