

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka Dan Fase Penyembuhan Luka

Luka adalah kondisi abnormal di kulit atau bagian tubuh lainnya yang mengalami kerusakan pada kekontinuitasannya, termasuk mukosa, membran, tulang, atau organ. Timbulnya luka dapat mengakibatkan berbagai konsekuensi seperti kehilangan fungsi sebagian atau seluruh organ terkait, respons stres simpatis, perdarahan, pembekuan darah, risiko kontaminasi bakteri, dan bahkan kematian sel (Ismail, 2009).

Luka dapat dibagi menjadi dua jenis berdasarkan durasi penyembuhannya yaitu luka akut atau luka kronis (Orsted *et al*, 2010). Luka akut penyembuhannya berlangsung secara bertahap, sesuai jadwal, di mana jaringan dapat pulih kembali dalam waktu relatif singkat, biasanya, luka akut disebabkan oleh trauma fisik seperti luka sayatan atau operasi bedah, di sisi lain, luka kronis ditandai dengan proses penyembuhan yang terganggu atau lambat, sering kali disebabkan oleh infeksi lokal, kekurangan oksigen (*hipoksia*), trauma berulang, atau gangguan sistemik (Menke *et al*, 2007).

Luka tertutup adalah jenis luka di mana kulit tidak mengalami kerusakan sehingga darah tetap ada di tubuh, biasanya dikarenakan oleh kontak dengan benda yang tumpul, seperti memar atau hematoma, di sisi lain luka yang terbuka adalah jenis di mana kerusakan di jaringan atau di bawah kulit, sehingga mengakibatkan kehilangan kontinuitas atau pelanggaran integritas kulit atau jaringan di bawahnya, penyebabnya bisa bervariasi, termasuk kontak dengan benda tajam seperti luka

sayat, tembakan, atau juga benturan benda tumpul yang menyebabkan robekan pada kulit, contoh luka terbuka meliputi berbagai jenis seperti luka sayat (*Vulnus scisum*), luka robek (*Vulnus traumaticus*), luka lecet (*Eksoriasi*), luka gigitan (*Vulnus morsum*), luka bacok (*Vulnus caesum*), luka tembak (*Vulnus sclopetimus*), luka bakar, dan luka hancur (*Vulnus lacerum*) (Sutawijaya, 2009).

Luka jahitan sering kali terjadi akibat trauma atau sayatan yang lumayan dalam yang mana kemudian memerlukan penjahitan untuk menutup luka terbuka, penjahitan pada luka terbuka merupakan langkah penting dalam proses penyembuhan luka, namun, jika luka jahitan tidak segera dan tepat diobati, dapat menyebabkan terjadinya infeksi pada luka tersebut (Sinto, 2018).

2.2 Luka Infeksi

Infeksi pada luka merupakan kondisi di mana mikroorganisme mengkolonisasi luka dan menyebabkan gejala klinis yang menghambat perjalanan penyembuhan (Patel, 2010). Penurunan daya tahan tubuh dan kondisi lingkungan yang menyokong dapat memfasilitasi infeksi oleh mikroorganisme, yang pada gilirannya dapat memperlambat proses kesembuhan luka, gejala infeksi pada luka sering kali mencakup eritema (kemerahan), peningkatan eksudat (cairan yang keluar dari luka), gangguan kesembuhan luka, serta perubahan warna pada jaringan granulasi, beberapa faktor bisa meningkatkan risiko adanya infeksi meliputi ukuran dan dalamnya luka, jenis, kondisi penyakit pembuluh darah, kekurangan gizi, adanya benda asing dalam luka, terapi radiasi, dan keadaan immunosupresi (Pastar *et al*, 2013).

Staphylococcus aureus adalah bakteri yang diisolasi pada luka (Pastar *et al*, 2013). Bakteri ini ditemukan lebih dari 50% jaringan di luka kronis dan memiliki potensi untuk menyebabkan infeksi dengan dampak seperti gangguan fungsi leukosit, peningkatan mediator inflamasi sehingga memungkinkan memperpanjang fase inflamasi, serta kehancuran jaringan (Patel, 2010).

2.3 Fase Kesembuhan Luka

Tujuan salah satu utama tubuh pada proses perbaikan luka kulit adalah mengembalikan fungsi kulit. Reepitelisasi luka kulit dimulai 24 jam setelah luka melalui pergerakan sel-sel epitel dari tepi bebas jaringan melintasi defek dan dari struktur folikel rambut yang masih tersisa pada dasar luka. Sel-sel epitel berubah bentuk baik secara internal dan eksternal untuk memudahkan pergerakan. Metamorfosis seluler ini meliputi retraksi *tonofilamen intrasel*, *disolusi desmosom intersel* dan *hemi-desmosom* membran basal, serta pembentukan *filamen aktin sitoplasma perifer*, Sel-sel epidermis pada tepi luka cenderung kehilangan polaritas *apikobasal* dan menjulurkan *pseudopodia* dari tepi *basolateral* bebas ke dalam luka (Suwiti, 2013). Penyembuhan luka dibagi dalam empat tahap yang saling berhubungan dalam waktu terjadinya, yaitu *fase hemostasis*, *fase inflamasi*, *fase proliferasi*, *fase remodelling* atau penyusunan kembali struktur kulit (Kalangi, 2014).

2.3.1 Fase Homeostasis

Homeostasis memiliki peran penting dalam perlindungan dan penyembuhan luka, ketika kulit mengalami luka dan mulai berdarah, dalam hitungan detik atau menit, sel-sel darah, terutama trombosit, secara otomatis

berkumpul untuk membentuk gumpalan darah, gumpalan darah ini berfungsi untuk menghentikan perdarahan dan melindungi luka dari kerusakan lebih lanjut, selain trombosit, gumpalan darah juga mengandung protein yang disebut fibrin, yang membentuk jaringan fibrosa untuk mengkonsolidasi gumpalan darah di tempatnya, selama proses ini pelepasan protein eksudat ke dalam luka menyebabkan vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah) serta pelepasan histamin dan serotonin, vasodilatasi membantu meningkatkan aliran darah ke area luka, yang penting untuk menyediakan nutrisi dan faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk penyembuhan, histamin dan serotonin merupakan mediator inflamasi yang membantu mengatur respons imun dan peradangan pada tahap awal penyembuhan luka (Purnama dkk, 2017).

2.3.2 Fase Inflamasi

Ketika ke 0-5 hari setelah terjadinya luka, fase inflamasi dimulai sebagai bagian awal dari proses penyembuhan, pada tahap ini, luka akan menunjukkan gejala seperti pembengkakan (*edema*), memar (*ekimosis*), kemerahan (*eritema*), dan nyeri, inflamasi terjadi akibat interaksi yang sangat kompleks di jaringan yang terluka dan sistem respons imun tubuh, proses ini dipicu oleh efek interaksi antara mediator inflamasi dan reseptor yang terlibat dalam mengenali dan merespons kerusakan jaringan (Ratnawulan dkk, 2020).

2.3.3 Fase Proliferasi

Fase Proliferasi melibatkan serangkaian proses penting dalam proses penyembuhan luka, selama fase ini, terjadi migrasi dan proliferasi sel-sel basal secara bersamaan, sel-sel basal ini memainkan peran kunci dalam pembentukan

jaringan granulasi yang membantu memulihkan epitelisasi kulit yang terganggu akibat luka, jaringan granulasi ini terbentuk dari pertumbuhan kapiler dan limfatik di area luka, dan juga produksi kolagen oleh fibroblas, yang memberikan kekuatan struktural pada kulit yang sedang dalam proses penyembuhan, sel-sel epitel mengalami pematangan dan memungkinkan pembentukan jaringan baru yang lebih sehat, proses proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen berlanjut dalam periode dua minggu ini sangat penting untuk penyembuhan yang optimal, tahap maturasi selanjutnya ditandai terbentuknya jaringan penghubung seluler yang ukurannya berdasarkan luasnya luka, sehingga jaringan granulasi seluler akan bertransformasi menjadi massa aseluler pada beberapa bulan hingga dua tahun setelah luka terbentuk, menyelesaikan proses penyembuhan secara keseluruhan (Purnama dkk, 2020).

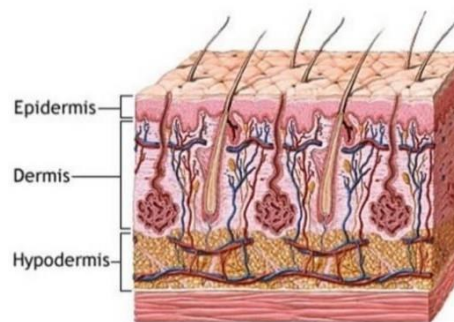
2.3.4 Fase Remodeling

Fase Remodeling terjadi pada hari ke 21 hingga 1 tahun setelah perlukaan, remodeling merupakan fase terakhir dari proses penyembuhan luka yang terjadi setelah jaringan granulasi menjadi jaringan parut dan kekuatan elastisitas kulit meningkat, pematangan jaringan granulasi melibatkan pengurangan jumlah kapiler dengan cara menyatu dengan pembuluh darah besar dan penurunan kadar *glycosaminoglycan (GAG)*, air yang terikat pada *GAG* dan *proteoglycan*, kepadatan sel dan aktivitas metabolisme menurun pada jaringan granulasi yang mengalami pematangan, perubahan juga terjadi pada tipe, jumlah dan penyusunan kolagen, yang memperkuat elastisitas, pada awalnya kolagen tipe III disintesis dalam jumlah banyak, selanjutnya digantikan kolagen tipe I, didominasi kolagen saraf di kulit,

kekuatan elastisitas epitel baru pada luka hanya 25% dibandingkan jaringan normal, perbaikan jaringan kulit yang mengalami luka tidak akan pernah sekuat jaringan kulit normal yang tidak pernah mengalami luka (Sayogo, 2017).

2.4 Kulit

Kulit merupakan organ paling luas dan terberat dalam tubuh manusia, fungsinya sebagai pelindung utama yang melapisi seluruh permukaan tubuh membuatnya bahaya dengan trauma dan potensi luka, saat terjadi luka, tubuh mengaktifkan proses penyembuhan untuk memperbaiki kerusakan pada jaringan kulit tersebut (Angel dkk, 2014).



Gambar 2. 1 Lapisan bagian kulit (Ardra, 2012)

2.4.1 Epidermis

Epidermis, lapisan paling luar dari struktur kulit manusia, terdapat epitel berlapis yang mengalami proses kornifikasi, lapisan ini memiliki beberapa jenis sel penting seperti sel Langerhans, dan sel Merkel, peran utama epidermis untuk penghalang protektif, mengatur dan pembelahan sel, serta mobilisasi sel-selnya, melanosit bertanggung jawab untuk pigmentasi kulit, sedangkan sel Langerhans berperan dalam pengenalan dan respons terhadap alergen, lapisan epidermis berfungsi penting sebagai pelindung terhadap penetrasi bakteri, toksin, dan menjaga

keseimbangan cairan untuk mencegah kehilangan cairan yang berlebihan dari tubuh, ini menjadikan epidermis sebagai komponen vital dalam menjaga integritas dan kesehatan kulit secara keseluruhan (Suriadi, 2004).

2.4.2 Dermis (*Korium*)

Dermis yang disebut juga koriun merupakan lapisan jaringan ikat dimana lokasi epidermis berada, dermis dibatasi oleh lamina basalis yang letaknya di bawah epidermis (Perdanakusuma, 2007). Dermis berperan sebagai penyokong utama bagi epidermis dan mempunyai struktur yang kompleks dari pada epidermis, papila dermis memiliki pembuluh kapiler yang penting untuk suplai darah ke epitel kulit, lapisan stratum memiliki serat-serat kolagen yang kuat, berfungsi untuk mengikat kulit dengan jaringan subkutan di bawahnya, stratum retikularis juga mengandung kelenjar sebacea (kelenjar minyak) dan folikel rambut, yang memiliki peran penting dalam struktur dan fungsi kulit, kelenjar sebacea menghasilkan sebum untuk melumasi dan melindungi kulit, sementara folikel rambut menyediakan tempat pertumbuhan rambut, secara keseluruhan, dermis memiliki peran penting dalam menopang struktur dan fungsi kulit serta memberikan dukungan vital bagi epidermis dalam menjaga kesehatan dan integritas kulit (Kalangi, 2013).

2.4.3 Hipodermis (*subkutan*)

Hipodermis adalah lapisan kulit yang terletak di bawah dermis, lapisan ini berasal dari jaringan adiposa dan jaringan ikat yang berperan untuk pereda kejutan serta isolator panas, dalamnya terdapat pula pembuluh darah, saluran getah bening, dan ujung-ujung syaraf tepi (Kalangi, 2013).

2.5 Daun Sirih Merah (*Piper Crocantum*)

Sejak tahun 600 SM, tanaman sirih telah dikenal sebagai bahan antiseptik, sirih, yang termasuk dalam famili Piperaceae, tumbuh merambat dan membutuhkan penyangga dari batang pohon lain, diantara berbagai jenis sirih, sirih merah (*Piper crocatum Ruiz and Pav*) adalah contoh tanaman sirih yang merambat dan tersebar luas di wilayah tropis seperti Indonesia, awalnya dikenal sebagai tanaman hias yang populer, sirih merah kemudian mulai dimanfaatkan sebagai tanaman obat setelah diperkenalkan oleh produsen obat di Bulnyaherjo. (Duryatmo, 2005).

Sirih merah memiliki ciri khas berupa daun yang permukaan atasnya berwarna hijau gelap dengan tulang daun yang berwarna merah pekat, permukaan bawah daunnya berwarna merah keunguan (Duryatmo, 2005). Daun sirih merah memiliki bentuk yang menyerupai jantung dengan ujung yang meruncing, permukaannya mengkilap dan tidak rata, serupa dengan bentuk daun sirih hijau (Mursito, 2004).

Sirih merah dapat dibedakan dari sirih hijau dan jenis sirih lainnya dengan beberapa cara, selain memiliki daun berwarna merah, sirih merah memiliki ciri khas bahwa daunnya akan berlendir jika diremas dan memiliki aroma yang lebih wangi, setiap jenis tanah biasa sirih merah dapat tumbuh dengan baik, tetapi faktor penting dalam pertumbuhannya adalah pengairan yang memadai dan pencahayaan matahari sekitar 60-70%, klasifikasi ilmiah dari daun sirih merah adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae* (tumbuhan), Sub kingdom : *Tracheobionta* (Tumbuhan berpembuluh), Super divisi : *Spermatophyta* (Menghasilkan biji), Divisi : *Magnoliophyta* (Tumbuhan berbunga), Kelas : *Magnoliopsida* (Berkeping

dua/dikotik), Sub kelas : *Magnoliidae*, Ordo : *piperales*, Famili : *Piperaceae* (suku sirih-sirihan), Genus : *Piper*, Spesies : *Piper Crocantum Ruiz & Pav* (Plants profile, 2012).



Gambar 2. 2 Daun sirih merah (Juliantina dkk, 2016)

Sirih merah yang memiliki nama ilmiah *Piper Crocantum*, adalah tanaman eksotis yang ditandai oleh daun bergelombang dengan kombinasi warna hijau, pink, dan perak di permukaan atasnya, disisi lain permukaan bawah daunnya memiliki warna merah keunguan (Sudewo, 2005).

2.6 Manfaat Daun Sirih Merah (*Piper Crocantum*)

Semenjak zaman dahulu daun sirih sudah dikenal mengandung banyak manfaat dalam pengobatan berbagai penyakit, sirih merah bisa dipakai untuk berbagai macam seperti segar, daun kering (simplisia), maupun ekstrak (Plants profile, 2012). Sirih merah yang memiliki komposisi kimia seperti flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, dan minyak atsiri, tanaman memiliki berbagai manfaat kesehatan, minyak atsiri dalam sirih merah mengandung fenol dan cavicol, yang memiliki aktivitas antibakteri yang lebih kuat daripada fenol biasa, bahkan hingga lima kali lipat, selain itu, komponen-komponen seperti tanin, saponin, dan

flavonoid juga memiliki sifat antimikroba dan antioksidan yang bermanfaat dalam proses luka, mereka dapat mendorong pertumbuhan sel-sel baru pada area luka, sehingga mempercepat proses penyembuhan secara alami. (Saroja dkk, 2012).

2.6.1 Minyak Atsiri

Minyak atsiri yang ada di daun sirih memiliki banyak kandungan sekitar 1-4.2%, yang memberikan daun sirih aroma khas yang mudah menguap, terutama karena kandungan kavikol, komposisi minyak atsiri ini meliputi fenol, hidroksi kavikol, fenilpropana, dan tannin, fenol alam dalam minyak atsiri daun sirih mempunyai kekuatan antiseptik hingga lima kali lebih besar dibandingkan fenol biasa, sifat bakterisid atau fungisid dari fenol alam belum termasuk sporasid, tetapi toksis terhadap protoplasma bakteri dengan merusak dinding sel dan mengendapkan protein mereka, senyawa fenolik dengan molekul besar memiliki kemampuan untuk menginaktifkan enzim-enzim esensial, fenol bekerja dengan cara merusak sel bakteri melalui denaturasi protein dan inaktivasi enzim, yang secara efektif menghambat kemampuan bakteri untuk bertahan hidup dan bereproduksi, dengan demikian, senyawa fenolik berperan sebagai agen antimikroba yang efektif dalam mengatasi infeksi bakteri (Rekha dkk, 2014).

2.6.2 Tanin

Antioksidan tanin juga sebagai antibakteri serta astringensia. Efek tanin yang utama yaitu sebagai astringensia banyak dimanfaatkan sebagai pengencang kulit dalam kosmetik atau estetika (Palumpun, dkk., 2017). Efek konsentrasi rendah dari tanin yaitu menghambat pertumbuhan bakteri sedangkan pada konsentrasi tinggi memberikan efek anti bakteri dengan mengkoagulasi atau menggumpalkan

protoplasma bakteri melalui ikatan yang stabil dengan protein bakteri. Tanin juga dapat mempercepat penyembuhan luka dengan beberapa mekanisme seluler yaitu untuk membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif, meningkatkan penyambungan luka, pembuluh darah kapiler dan fibroblas (Rekha dkk, 2014).

2.6.3 Saponin

Saponin berperan dalam regenerasi jaringan pada proses penyembuhan luka dengan memacu pembentukan kolagen (Wardani, 2009). Saponin memiliki kemampuan untuk memicu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sehingga mempercepat proses *angiogenesis* dan *reepitelisasi* (Kimura dkk, 2006).

2.6.4 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang bersifat polar sehingga mudah larut dalam pelarut polar seperti air, etanol, metanol, butanol dan aseton. Flavonoid berfungsi sebagai anti oksidan, anti mikroba dan juga anti inflamasi. Flavonoid dapat mengurangi onset nekrosis sel dengan menurunkan lipid peroksidasi. Lipid peroksidasi yang dihambat oleh flavonoid dapat meningkatkan viabilitas serat kolagen, sirkulasi darah, mencegah kerusakan sel serta meningkatkan sintesis DNA. Senyawa flavonoid sebagai anti inflamasi dengan cara menghambat jalur *cyclooxygenase* dan *5-lipoxygenase* pada siklus asam arakidonat menyebabkan penurunan pelepasan mediator radang (Rekha dkk, 2014).

2.6.5 Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa alami memiliki basa dan hampir dimiliki oleh semua jenis organisme, dan juga mempunyai efek anti kanker, anti inflamasi, dan anti mikroba (Beon and Leki, 2017).

2.7 Salep

Salep merupakan sediaan obat farmasi dalam bentuk homogen kental, semi-padat yang dapat diaplikasikan pada eksternal kulit, Salep berguna sebagai pelembaban, perlindungan, terapi dan *profilaksis*, salep dapat diaplikasikan pada kulit memiliki sifat yang lembab dan baik digunakan pada kulit yang cenderung kering, salep juga memiliki tingkat resiko sensitisasi yang rendah, susunan dari salep yaitu dapat larut dan menyerap ke kulit, basis salep yang digunakan dalam formulasi obat farmasi berfungsi pembawa zat aktif yang bersifat tidak menghambat atau mengurangi efek terapi dari obat yang terkandung (Arief, 2007).

Salep yang ditujukan sebagai proktektan harus memiliki bahan dasar salep dengan sifat melindungi kulit dari kelembapan, udara, sinar matahari serta faktor eksternal lain, salep merupakan antiseptik yang memiliki tujuan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri. Bahan dasar salep yang memiliki kemampuan meresap ke dalam kulit dan melepaskan bahan aktif mengingat bahwa infeksi bakteri dapat terjadi pada lapisan dalam kulit (Agoes, 2008).

Komposisi dasar salep dapat digolongkan sebagai berikut, dasar salep hidrokarbon yang terdiri dari vaselin putih, vaselin kuning, campuran vaselin dengan malam putih, malam kuning, parafin cair, parafin padat, jelene, minyak tumbuh-tumbuhan, dasar salep serap yang terdiri dari *adepts lanae*, *unguentum simplex*, *hydrophilic petrolatum*, dasar dari salep dapat dicuci dengan air yang terdiri dari dasar salep emulsi tipe M/A, seperti *vanishing cream*, *emulsifying oinment B.P*, *hydrophylic ointment*, dibuat dari minyak mineral, *stearylalcohol*,

aquades, dasar salep yang dapat larut dalam air, yaitu terdiri dari PEG atau campuran PEG (Anief, 2013).

2.8 Gentamicin Sulfat

Gentamicin sulfat merupakan kelompok antibiotik aminoglikosida yang memiliki spektrum antimikroba yang luas (Tjay dan Rahardja, 2007). Antibiotik ini aktif melawan infeksi yang disebabkan *Staphylococcus Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, dan *Serratia*. Efek terapeutik dan farmakologi dari gentamicin yaitu mengobati meningitis, endokarditis, infeksi saluran kemih, infeksi ocular dan otitis, infeksi pada luka kulit yang tersedia dalam bentuk krim, bubuk, dan tetes mata. Gentamicin merupakan antibiotik aminoglikosida spektrum luas dimana berperan dalam mengikat subunit ribosom 30s pada bakteri, menyebabkan kesalahan pembacaan tRNA sehingga bakteri gagal mensintesis protein yang penting untuk pertumbuhannya (Malani dkk, 2000).

2.9 Tikus Putih (*Wistar*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering kali dipakai di penelitian biologi yang mana responsnya yang cepat dan kemampuannya memberikan gambaran ilmiah yang relevan terhadap manusia maupun hewan lainnya (Wolfenshon and Lloyd, 2013).



Gambar 2. 3 Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) (Akbar, 2010)

Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) termasuk kedalam kingdom *Animalia*, Phylum *Chordata*, Subphylum *Vetebrata*, Class *Mamalia*, Ordo *Rodentia*, Family *Muridae*, Genus *Rattus* dan Spesies *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769). Tikus merupakan mamalia yang sering dimanfaatkan sebagai hewan uji hal ini karena memiliki kesamaan fisiologis dengan manusia, siklus hidup yang relatif singkat, bentuk tubuh yang tidak terlalu besar dan memiliki daya adaptasi yang baik (Kartika dkk, 2013).

Terdapat tiga galur tikus yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian yaitu galur *Sprague Dawley*, *Wistar*, *Long Evans*. *Sprague Dawley* yang memiliki kepala kecil, berwarna putih, dan ekornya lebih panjang dari badannya *Wistar* memiliki kepala besar dan ekor lebih pendek. *Long Evans* yang lebih kecil dari tikus putih dan tidak memiliki warna hitam di kepala dan tubuh bagian depan (Adiyati, 2011).

Penentuan umur reproduktif pada tikus dapat diketahui dengan cara mempelajari fase-fase kehidupan dan perilakunya, beberapa fase tersebut antaralain rentang hidup antara 2-3,5 tahun, mulai disapih saat umur 3 minggu (21 hari), fase kematangan seksual atau pubertas mulai umur 6 minggu (40-60 hari), fase pradewasa saat umur 63-70 hari, fase kematangan sosial 5-6 bulan (160-180 hari) dan fase penuaan saat umur 15-24 bulan (Sengupta, 2013).

