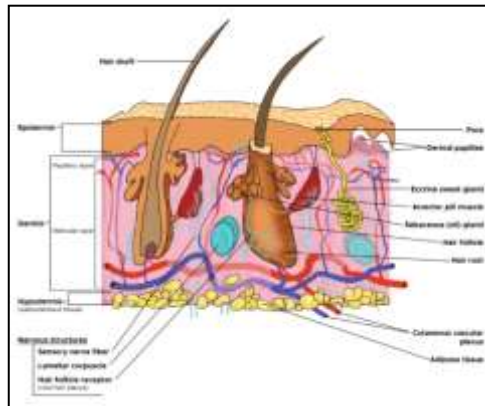


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Kulit



Gambar 1. Struktur kulit
(Yousef dkk., 2021)

Kulit adalah organ tubuh terbesar yang menutupi permukaan luar tubuh. Kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Lapisan epidermis terdiri dari stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum korneum. Dermis merupakan lapisan yang terhubung ke epidermis pada tingkat membran basal. Lapisan dermis terdiri dari dua lapisan, jaringan ikat, lapisan papiler dan retikuler. Hipodermis merupakan lapisan terdalam dari kulit yang mengandung lobulus adiposa dan beberapa pelengkap kulit seperti folikel rambut, neuron sensorik, dan pembuluh darah (Yousef dkk., 2021). Kulit memiliki beberapa fungsi antara lain: memberikan penghalang untuk kehilangan air dan patogen, melindungi terhadap berbagai bentuk trauma seperti radiasi termal, kimia dan ultraviolet, mengatur suhu tubuh, meningkatkan fungsi metabolisme, serta mensintesis vitamin D (Yannas, 2001 dalam Abdo dkk., 2020).

1.1 Epidermis. Epidermis adalah lapisan kulit terluar. Lapisan kulit ini terdiri dari lapisan tanduk yaitu stratum korneum dan lapisan malpighi yaitu stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale. Sel-sel pada lapisan epidermis dapat terbentuk melalui mitosis sel yang kemudian akan bergeser ke permukaan epitel. Sel-sel ini akan mati dan mendekati permukaan (Sonny, 2013 dalam Khafifah dkk., 2020).

1.2 Dermis. Dermis merupakan lapisan kulit yang tersusun dari jaringan pendukung berserat. Lapisan ini mempunyai ketebalan rata-rata 3-5 mm. Fungsi utama dari lapisan dermis adalah memberi nutrisi pada epidermis. Lapisan ini memiliki dua lapisan, yaitu lapisan papiler (jaringan lepas di bawah epidermis) dan lapisan retikular (jaringan penyangga yang padat) (Sonny, 2013 dalam Khafifah dkk., 2020).

1.3 Hipodermis. Hipodermis merupakan lapisan kulit terdalam. Hipodermis sering juga disebut dengan lapisan subkutan. Hipodermis terdiri dari penyangga longgar dengan serat kolagen. Lapisan ini mengandung lebih banyak kelenjar lemak daripada lapisan dermis. Lapisan ini juga mengandung glomerulus kelenjar keringat (Sonny, 2013 dalam Khafifah dkk., 2020).

2. Luka

2.1 Pengertian luka. Luka merupakan kondisi rusaknya sebagian jaringan tubuh, sehingga struktur kulit memisah. Luka berdasarkan bentuknya dibedakan menjadi luka tusuk, luka sayat, luka lecet, luka bakar, dan luka gores (Buulolo dan Syamsul, 2016). Keadaan luka dapat diketahui dari warna dan permukaan luka. Warna luka dapat disesuaikan dengan jenis luka, antara lain akut, nekrotik (hitam), krusta (nekrotik kuning, granulasi, terinfeksi (kuning-hijau), dan luka epitel. Permukaan luka dibedakan menjadi luka basah, luka kering dan luka lembab (Wintoko dan Yandika, 2020). Luka adalah kondisi dimana jaringan tubuh hilang atau rusak. Kondisi tersebut dapat disebabkan oleh luka tajam atau tumpul, perubahan suhu, bahan kimia, ledakan, sengatan listrik, dan gigitan hewan yang disebabkan oleh penyakit menular (Sjamsuhidajat dan Jong, 1997 dalam Wintoko dan Yandika., 2020).

2.2 Jenis-jenis luka. Luka dibedakan menjadi luka yang disengaja dan tidak disengaja. Luka disengaja merupakan luka yang dibuat untuk tujuan terapi, seperti pada operasi, sedangkan luka tidak disengaja merupakan luka yang terjadi secara *accidental*. Luka dibedakan menjadi luka robek, luka tusuk, luka bakar, dan luka sayatan (Steven dkk. 1999 dalam Sarwiji dan Hastuti, 2021).

2.2.1. Luka robek. Luka robek merupakan luka yang terjadi karena benda tidak tajam atau benda tumpul. Benda tumpul yang dapat menyebabkan terjadinya luka robek misalnya yaitu tepi meja, bagian kendaraan, dan juga tepi kursi. Tarikan ataupun goresan ketika bagian tubuh terkena benda tersebutlah yang akan menyebabkan terjadinya luka

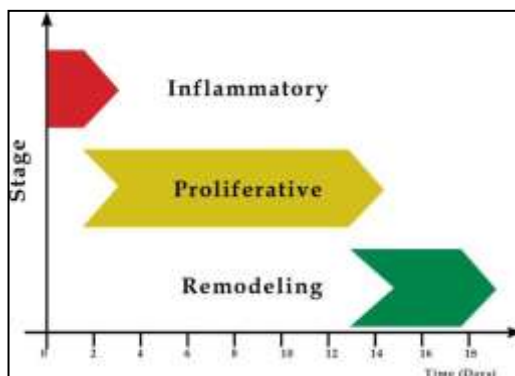
robek. Luka robek memiliki ciri-ciri yaitu tepi tidak beraturan (Prayogi dkk., 2019).

2.2.2. Luka tusuk. Luka tusuk merupakan luka yang disebabkan oleh benda berujung runcing atau tajam. Luka tusuk juga dapat disebabkan oleh benda berujung tumpul dengan suatu tekanan tegak lurus atau sedikit serong dengan permukaan tubuh. Contoh benda-benda yang dapat menyebabkan terjadinya luka tusuk antara lain jarum suntik, belati, keris, clurit, pecahan kaca, dan kikir (Nirmalasari dkk., 2013).

2.2.3. Luka bakar. Luka bakar adalah luka yang disebabkan karena adanya kerusakan atau kehilangan jaringan. Luka ini dapat terjadi karena adanya kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi. Lama terjadinya kontak tersebut yang akan menentukan luas dan dalamnya kerusakan jaringan, dimana hal itu akan menentukan lamanya proses penyembuhan luka. Semakin lama waktu kontak maka kerusakan jaringan akan semakin luas dan dalam (Syuhar dkk., 2008 dalam Arif, 2017).

2.2.4. Luka sayatan. Luka sayatan merupakan luka yang terjadi akibat goresan atau benda tajam yang mengenai kulit. Benda tajam tersebut dapat berupa logam, kayu, dan lain-lain. Luka sayat adalah luka yang terjadi pada lapisan dermis maupun epidermis kulit (Samudra dkk., 2019). Luka sayat merupakan rusaknya atau hilangnya jaringan tubuh karena benda tajam. Luka yang terjadi tersebut dapat menyebabkan pendarahan serta terjadinya peradangan. Adanya luka tersebut dapat menyebabkan penderitaanya merasa kurang nyaman, sehingga dapat mengganggu aktivitasnya (Nurihardiyanti dkk., 2020). Ciri-cirinya dari luka sayat yaitu luka terbuka, nyeri, panjang luka lebih besar dari kedalaman lukanya (Berman, 2009 dalam Khafifah dkk., 2020).

3. Proses penyembuhan luka



Gambar 2. Proses penyembuhan luka
(Gonzales dkk., 2016)

Penyembuhan luka merupakan rangkaian peristiwa dinamis yang melibatkan interaksi terkoordinasi dari sel darah, protein, protease, faktor pertumbuhan, serta komponen matriks ekstraseluler (Sinno dan Prakash, 2013). Banyak faktor yang dapat menyebabkan gangguan pada proses penyembuhan luka. Faktor utama adalah hipoksia, kolonisasi bakteri, iskemia, cedera reperfusi, perubahan respon seluler, dan sintesis kolagen. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya penyakit sistemik, seperti diabetes, atau kondisi kronis, seperti merokok atau kekurangan gizi. Faktor lokal yang dapat mengganggu penyembuhan luka yaitu tekanan, edema jaringan, hipoksia, infeksi, maserasi, dan dehidrasi (Wallace dkk., 2022).

3.1 Fase inflamasi. Fase inflamasi merupakan fase pertama penyembuhan luka yang ditandai dengan hemostasis dan inflamasi. Hemostasis dimulai saat terjadinya paparan kolagen selama pembentukan luka yang menyebabkan kaskade pembekuan intrinsik dan ekstrinsik menjadi aktif (Sinno dan Prakash, 2013). Tahap ini ditandai dengan kontraksi dinding otot yang menyebabkan oklusi pembuluh darah. Hal tersebut terjadi selama 4-6 hari sejak terjadinya cedera langsung. Darah akan mengalir ke jaringan pada saat terjadi luka, kemudian tubuh mengaktifkan sistem koagulasi. Tujuan utama dari vasokonstriksi yaitu mencegah kehilangan darah berlebih. Trombosit dan fibrinogen akan membentuk gumpalan. Gumpalan tersebut bersifat sementara dan digantikan oleh kolagen (Prasetyono, 2016 dalam Khafifah dkk., 2020).

3.2 Fase proliferasi. Fase proliferasi merupakan fase yang ditandai dengan epitelisasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan deposisi kolagen (Sinno dan Prakash, 2013). Fase ini ditandai dengan adanya jaringan granulasi, pembentukan pembuluh darah baru, dan penebalan lapisan epidermis pada permukaan luka (Prasetyono, 2016 dalam Khafifah dkk., 2020). Fase proliferasi memiliki tujuan untuk mengurangi area jaringan yang mengalami lesi dan membangun penghalang epitel untuk mengaktifkan keratinosit. Fase ini bertanggung jawab atas penutupan tersebut. Fase proliferasi dimulai di lingkungan mikro lesi dalam 48 jam pertama dan dapat berkembang hingga hari ke-14 setelah onset lesi (Gonzales dkk., 2016).

3.3 Fase maturasi (*remodelling*). Fase maturasi merupakan fase terakhir yang biasa disebut dengan fase pematangan. Fase ini ditandai dengan adanya transisi dari jaringan granulasi ke pembentukan jaringan

parut (Sinno dan Prakash, 2013). Pada tahap maturasi, kolagen tidak teratur diubah menjadi kolagen teratur terstruktur. Fase ini berlangsung dari 6 bulan hingga 1 tahun. Luka harus memiliki susunan serat kolagen yang teratur dalam tahap penyembuhan. Fase ini membutuhkan waktu yang lama untuk menyusun serat kolagen menjadi teratur (Prasetyono, 2016 dalam Khafifah dkk., 2020).

4. Tanaman sirih (*Piper betle* L.)



Gambar 3. Tanaman sirih hijau
(Kemenkes, 2015)

Tanaman sirih (*Piper betle* L.) termasuk dalam famili piperaceae. Tanaman sirih mempunyai empat spesies yaitu sirih hijau, merah, hitam, dan kuning. Sirih hijau merupakan tanaman yang umum digunakan di Indonesia dan dipercaya dapat mengobati berbagai penyakit (Pratiwi dan Mudrawan, 2016). Hulu dkk. (2022) menyatakan bahwa tanaman sirih merupakan salah satu tanaman yang dibudidayakan oleh masyarakat. Banyaknya khasiat untuk pengobatan membuat tanaman ini banyak dibudidayakan oleh masyarakat. Salah satu bagian tanaman sirih hijau yang banyak dimanfaatkan untuk pengobatan yaitu daunnya. Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) merupakan bagian yang sering dimanfaatkan untuk pengobatan yaitu pemeliharaan gigi, penyembuhan luka, gatal-gatal, sariawan, masuk angin, dan batuk.

4.1 Sistematika tanaman. Sistematika tanaman sirih hijau yaitu (*Integrated Taxonomy Informastion System (ITIS)*, 2022):

Kingdom : Plantae
 Sub kingdom : Viridiplantae
 Infra kingdom : Streptophyta
 Super divisi : Embryophyta
 Divisi : Tracheophyta
 Sub divisi : Spermatophytina

Kelas	: Magnoliopsida
Super ordo	: Magnolianaes
Ordo	: Piperales
Famili	: Piperaceae
Genus	: <i>Piper</i> L.
Spesies	: <i>Piper betle</i> L.

4.2 Morfologi tanaman. Tanaman sirih hijau memiliki batang semi berkayu, tumbuh memanjat dengan cara pendek akar adventif. Daun dari tanaman sirih memiliki panjang 10-20 cm, lebar bulat telur, sedikit berbentuk hati dan sering tidak seimbang di dasar, meruncing, berwarna hijau terang atau kekuningan. Tangkai daunnya kekar dengan panjang 2-2,5 cm. Tanaman ini jarang memproduksi buah, buahnya sering tenggelam dalam duri berdaging dan membentuk struktur seperti nodul (Sengupta dan Banik, 2013).

Tanaman sirih hijau memiliki perawakan semak berkayu di bagian pangkal, arah memanjat yaitu dengan akar yang menempel di setiap ruas batang. Panjang tanaman ini bisa mencapai 15 m. Tanaman ini memiliki batang silindris, ruas-ruas asli, beralur. Daun dari tanaman ini yaitu daun tunggal dengan letak berselang-seling. Helaian daun berbentuk bulat telur sampai lonjong, sedangkan pangkal daun berbentuk jantung atau membulat. Daun sirih hijau memiliki tulang daun bagian bawah tidak berambut atau berambut sangat pendek. Tanaman sirih memiliki bunga tipe majemuk untai dengan daun pelindung kurang lebih 1 mm (Widyastuti dkk., 2020).

4.3 Ekologi penyebaran. Tanaman sirih (*Piper betle* L.) diperkirakan asli dari kepulauan nusantara Indonesia dan Semenanjung Malaka. Tanaman sirih ditanam secara luas di India, Bangladesh, Pakistan, Malaysia, Indonesia dan beberapa Negara di Asia Tenggara. Tanaman sirih dapat tumbuh secara alami di kawasan hutan dan ditanam di kebun. Tanaman ini dapat tumbuh di dataran rendah hingga dataran tinggi 1.000 m di atas permukaan laut. Sekarang ini, tanaman sirih tersebar cukup luas di Jawa, khususnya di sekitar Cianjur dan Boyolali di Jawa Tengah (Widyastuti dkk., 2020).

Daun sirih hijau di Indonesia dibagi menjadi tiga klaster utama. Klaster pertama terdiri dari dua etnis, yaitu Komoro dan Greri, dari Papua. Klaster kedua terdiri dari dua etnis, Sumber Baba dan Demta yang juga dari Papua. Klaster ketiga terdiri dari 11 etnis, yaitu Asilulu (Maluku), Balesang (Sulawesi Tengah), Bungku (Sulawesi Tengah),

Mulong Kuni (Sulawesi Tengah), Saluan (Tengah Sulawesi), Tialo (Sulawesi Tengah), Tolage (Tengah Sulawesi), Gebe (Maluku Utara), Makian (Maluku Utara), Mey Brat (Papua Barat) dan Waigeo (Papua Barat) (Andrianto dkk., 2020).

4.4 Kandungan kimia daun sirih. Daun sirih mengandung 31 senyawa dengan komponen utamanya terdiri dari eugenol (25,03%), asam 2,5-dimetil benzoat (12,08%), *decahydro 4-methyl-1-methylenyl naftalena* (7,18%), *1,2,3,4, 4,5,6,8-oktahydro-7-metil naftalena* (8,36%) dan *1,2,3,4,4,5,6, 8-oktahydro-4-metil naftalena* (13,43%) (Pratiwi dan Muderawan, 2016). Daun sirih hijau mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, saponin, tanin. Selain itu, juga mengandung fenol, minyak atsiri, terpenoid, seskuiterpen, dan fenilpropan (Depkes RI, 1980). Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) memiliki kandungan saponin, flavonoid, tannin, dan minyak atsiri. Kandungan saponin, flavonoid, dan tanin pada daun sirih memiliki peran dalam proses penyembuhan luka. Hal ini karena kandungan-kandungan tersebut berfungsi sebagai antioksidan dan antimikroba yang mempengaruhi penyembuhan luka, dan juga mempercepat epitelisasi (Palumpun dkk., 2017).

4.4.1. Flavonoid. Flavonoid adalah kelompok senyawa fenolik yang ditemukan di alam. Kelimpahan senyawa flavonoid di alam disebabkan oleh fakta bahwa strukturnya memiliki berbagai tingkat hidroksilasi, karboksilasi, dan glikosilasi (Endarini, 2016). Flavonoid memiliki mekanisme kerja yaitu menurunkan lipid peroksidasi. Hal tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan viabilitas serat kolagen. Flavonoid memiliki efek sebagai anti inflamasi, antioksidan, dan juga antimikroba (Suharto dkk., 2021). Kandungan flavonoid dalam ekstrak daun sirih juga dapat merangsang proliferasi fibroblas. Fibroblas diaktifkan dan mengeluarkan kolagen yang kemudian digunakan untuk membentuk jaringan granulasi (Palumpun dkk., 2017).

4.4.2. Saponin. Saponin tersebar pada tumbuhan tinggi. Keberadaan saponin mudah ditemukan yaitu dengan penggojogan menggunakan larutan koloid dan air. Jika terbentuk busa yang stabil, maka menandakan adanya kandungan saponin. Saponin memiliki rasa pahit menusuk dan menyebabkan bersin (Endarini, 2016). Saponin memiliki peran dalam fase proliferasi yaitu epitelisasi pada penyembuhan luka. Hal ini karena saponin dapat meningkatkan fibronektin, sehingga gumpalan fibrin akan terbentuk dan menyebabkan

terjadinya reepitelisasi pada jaringan. Saponin juga memiliki sifat sebagai antimikroba. Senyawa ini dapat meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri yang menyebabkan terjadinya hemolisis sel bakteri (Megawati dkk., 2020). Saponin memiliki kemampuan antiseptik yang berfungsi sebagai pembunuh dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme. Saponin juga berfungsi untuk merangsang pembentukan kolagen (Suharto dkk., 2021).

4.4.3. Tanin. Tanin merupakan salah satu metabolit sekunder golongan polifenol yang dihasilkan oleh tanaman. Tanin terbagi menjadi 2 jenis, yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin terkondensasi biasanya ditemukan dalam tumbuhan paku-pakuan, *gymnospermae*, *angiospermae*, dan tumbuhan berkeping dua (Endarini, 2016). Tanin terhidrolisis dapat ditemukan pada tanaman berkeping dua (Endarini, 2016). Tanin berfungsi sebagai antibakteri dengan mengganggu permeabilitas sel bakteri. Tanin juga berfungsi sebagai astringen yang dapat menyebabkan tertutupnya pori-pori pada kulit, menghentikan eksudat, mengeraskan kulit, dan menghentikan pendarahan ringan (Suharto dkk., 2021). Tanin dapat merangsang pertumbuhan epidermis dan membantu proses reepitelisasi. Hal tersebut dapat terjadi karena tanin mengendapkan lipid protein kompleks dan mempercepat pembentukan keropeng yang membuat luka tertutup (Palumpun dkk., 2017).

5. Simplisia



Gambar 4. Simplisia daun sirih.
(Kemenkes, 2017)

Simplisia merupakan bahan alam yang digunakan sebagai ramuan obat atau obat tradisional dan belum diolah selain dikeringkan. Simplisia terbagi menjadi simplisia nabati, hewani, dan pelikan atau mineral (Depkes RI, 1995). Simplisia nabati merupakan simplisia yang berupa bagian tanaman, seluruh tanaman, atau eksudat tanaman. Eksudat

yaitu isi sel yang keluar secara spontan atau isi sel yang dikeluarkan dengan cara tertentu dan dipisahkan dari tanaman tersebut. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat bermanfaat yang masih berupa campuran bahan kimia. Simplisia pelikan adalah simplisia dari bahan mineral yang belum mengalami pengolahan atau telah mengalami pengolahan sederhana dan masih berupa campuran bahan kimia (Endarini, 2016).

Simplisia daun sirih memiliki bentuk helaian elips, pangkal berbentuk hati sedikit membulat, agak berlekuk. Tepi daun agak bergelombang dan meruncing. Permukaan bawah daun kasar, kusam. Urat daun melengkung dengan sisi sedikit cekung di bagian atas. Bagian bawah menonjol, tangkai daun membulat. Warna simplisia daun sirih yaitu hijau kecoklatan sampai coklat dengan bau khas dan rasa pedas (Kemenkes, 2017).

6. Ekstraksi

Ekstraksi adalah teknik pemisahan senyawa berdasarkan perbedaan distribusi zat terlarut dan pelarut. Pemisahan senyawa terjadi sesuai dengan sifat senyawa yang akan dipisahkan. Pemilihan metode ekstraksi bergantung pada bahan aktif dan bagian tanaman yang akan diekstraksi. Tujuan proses ekstraksi yaitu mendapatkan bahan aktif yang tidak diketahui ataupun yang telah diketahui, mendapatkan kelompok senyawa struktur sejenis, dan mendapatkan metabolit sekunder bagian tumbuhan tertentu (Endarini, 2016).

Tiga hal penting dalam proses ekstraksi yaitu pelarut serta waktu dan suhu. Peningkatan waktu dan suhu akan meningkatkan kelarutan zat aktif dalam pelarut. Ekstraksi dapat dibagi menjadi ekstraksi dingin (maserasi, perkolasi) dan ekstraksi panas (soxhletasi dan refluks). Berdasarkan perkembangannya, ekstraksi dibedakan menjadi ekstraksi konvensional (maserasi, perkolasi, soxhletasi) dan ekstraksi non-konvensional (ekstraksi dengan bantuan ultrasonik dan gelombang mikro). Berdasarkan prosesnya, ekstraksi dibedakan menjadi ekstraksi bertahap (maserasi) dan ekstraksi terus menerus (soxhletasi dan refluks). Ekstraksi maserasi dan soxhletasi merupakan metode klasik yang sering digunakan sampai saat ini (Azmir dkk. 2013 dalam Hikmawanti dkk. 2021).

6.1 Metode ekstraksi

6.1.1. Maserasi. Metode maserasi adalah suatu metode ekstraksi dengan memasukkan serbuk simplisia tumbuhan dan pelarut tertentu ke

dalam wadah tertutup dan *inert*, kemudian dibiarkan pada suhu ruang. Proses ekstraksi dengan metode ini dapat dihentikan ketika konsentrasi pelarut dan kesetimbangan sel tanaman telah tercapai (Mukhriani, 2014). Metode maserasi memiliki keuntungan dan kerugian tersendiri. Keuntungan dari metode ini yaitu tidak diperlukan adanya keahlian khusus dalam melakukannya, simplisia yang digunakan tidak harus dalam bentuk serbuk. Metode ini juga memiliki kekurangan yaitu mutu produk akhir tidak konsisten, perlu dilakukannya pengadukan, penyaringan, dan penguapan (Endarini, 2016).

6.1.2. Perkolasi. Perkolasi adalah metode ekstraksi yang menggunakan pelarut baru dalam waktu tertentu. Jumlah pelarut yang digunakan dalam metode ini terbatas dan relatif konstan karena adanya pendinginan balik pada rangkaian alat perkolasi. Perkolasi umumnya dilakukan berulang pada prosesnya 3-5 kali. Hal tersebut bertujuan untuk mendapatkan proses ekstraksi yang sempurna (Depkes RI, 2000). Metode perkolasi merupakan metode ekstraksi dingin yang membutuhkan alat khusus yaitu perkolator. Keuntungan dari metode ini adalah dapat mengekstrak lebih sempurna. Kekurangan dari metode ini yaitu menggunakan banyak pelarut dan membutuhkan waktu yang lebih lama (Verawati dkk., 2017).

6.1.3. Soxhletasi. Soxhletasi adalah salah satu metode ekstraksi dengan cara panas. Metode ini menggunakan pelarut yang selalu baru. Metode sokletasi umumnya menggunakan alat khusus, sehingga dapat dilakukan ekstraksi secara kontinu. Pelarut yang digunakan dalam metode ini relatif konstan karena adanya pendingin balik pada rangkaian alatnya (Depkes RI, 2000). Metode ini tidak sesuai untuk sampel tanaman yang mengandung senyawa termolabil. Metode soxhletasi memerlukan alat khusus yaitu soklet. Kelebihan dari metode ini adalah pelarut yang digunakan sedikit, waktu yang diperlukan lebih singkat, dan dapat menyari lebih sempurna (Verawati dkk., 2017).

6.1.4. Digesti. Digesti merupakan metode ekstraksi maserasi kinetik dengan pengadukan terus menerus pada suhu yang lebih tinggi dari suhu kamar. Suhu yang digunakan untuk metode ini secara umum yaitu 40-50°C (Depkes RI, 2000). Pada ekstraksi destilasi, campuran dimasukkan pada labu alas bulat yang sudah diisi batu didih. Labu alas bulat kemudian disambungkan dengan konektor dan pendingin lurus. Konektor disambungkan pada labu jantung atau erlenmeyer yang

berguna untuk menampung hasil destilasi atau biasa disebut dengan destilat (Supaya, 2019).

6.1.5. Refluks. Refluks adalah ekstraksi menggunakan pelarut pada suhu titik didihnya, dalam selang waktu tertentu dengan jumlah pelarut yang terbatas. Pelarut yang digunakan relatif konstan, karena adanya kondensor. Keuntungan metode ini adalah ekstraksi dapat dilakukan secara efisien dan senyawa-senyawa dalam sampel dapat lebih efektif ditarik oleh pelarut. Prinsip dari metode ini yaitu pelarut yang digunakan menguap pada suhu tinggi, kemudian didinginkan oleh kondensor. Pelarut berupa uap akan mengembun, kemudian jatuh kembali ke bejana reaksi (Susanty dan Bachmid, 2016).

6.1.6. Infundasi. Infundasi merupakan metode ekstraksi dengan cara menyaring simplisia dalam air pada suhu 90°C selama 15 menit. Metode ekstraksi ini adalah metode yang dilakukan guna menyaring kandungan zat aktif yang larut dalam air dari bahan nabati. Hasil ekstraksi dengan metode infundasi disebut sebagai infusa. Keuntungan metode ini yaitu mudah dilakukan dan sangat sederhana (Sariyem dkk., 2015).

6.2 Larutan penyari. Larutan penyari yang digunakan merupakan pelarut yang baik untuk senyawa yang akan diekstraksi. Cairan pelarut yang dipilih adalah cairan yang dapat melarutkan semua metabolit sekunder yang terkandung. Faktor utama yang dipertimbangkan dalam pemilihan pelarut untuk ekstraksi yaitu: selektivitas, ekonomis, ramah lingkungan, mudah dalam prosesnya, dan keamanannya (Depkes RI, 2000). Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi adalah etanol 70%. Pelarut tersebut dipilih karena sampel yang digunakan dalam bentuk kering, memiliki kandungan air relatif sedikit. Oleh karena itu, tujuan digunakan pelarut ini yaitu untuk mempermudah membuka pori-pori sampel. Etanol merupakan pelarut universal karena dapat mengekstraksi senyawa non polar dan polar. Etanol juga memiliki sifat tidak beracun sehingga aman digunakan (Verawati dkk., 2017).

7. Patch



Gambar 5. Patch
(Nurahmanto dkk., 2017)

Patch adalah formulasi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat melalui kulit. Keuntungan dari bentuk sediaan ini yaitu kemudahan dalam penggunaan, frekuensi pemberian obat dapat dikurangi, bioavailabilitas dipertahankan, dan *first pass effect* dapat dihindari (Nurul dkk., 2016 dalam Wardani dan Saryanti, 2021). Andriani dkk. (2021) juga menjelaskan mengenai keuntungan sediaan *patch* yaitu memberikan efek terapi yang lama dalam sekali penggunaan, sehingga kenyamanan dan kepatuhan pasien meningkat jika dibandingkan dengan sediaan lain dengan pemberian yang sering untuk mencapai dosis terapeutik.

Salah satu komponen dasar dari *patch* yaitu polimer. Polimer berperan penting dalam menghasilkan formulasi *patch* dengan sifat fisik yang baik. Polimer merupakan zat yang dihasilkan dari proses polimerisasi. Polimer dibagi menjadi dua kelompok yaitu polimer larut dalam air dan polimer tidak larut dalam air. Polimer larut dalam air merupakan polimer yang memiliki kemampuan untuk mengembang dan membentuk konsistensi seperti gel. Polimer jenis ini contohnya yaitu polivinilpirolidon (PVP). Polimer tidak larut dalam air merupakan polimer yang dipengaruhi oleh rasio kristal dengan bentuk amorf dari polimer. Contohnya yaitu hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan etil selulosa (Sateesh dkk., 2002 dalam Zakaria dkk., 2021). Menurut Syamsuni (2006) pada pembuatan sediaan *patch*, penggunaan dan pemilihan polimer merupakan salah satu hal penting yang harus diperhatikan. Hal ini karena pemilihan dan penggunaan polimer akan menentukan kecepatan pelepasan obat yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi.

7.1 Pengujian mutu fisik. Pengujian mutu fisik sediaan *patch* yang dilakukan meliputi:

7.1.1. Pengujian organoleptis. Pengujian organoleptis adalah pengujian dengan indera manusia. Pengujian ini digunakan sebagai parameter kenyamanan yang dapat diterima oleh masyarakat. Pengujian organoleptis dilakukan dengan melakukan pengamatan pada bentuk, warna, rasa, dan bau pada sediaan *patch* (Wardani dan Saryanti, 2021).

7.1.2. Pengujian keseragaman bobot. Pengujian keseragaman bobot adalah pengujian guna mengetahui kesamaan bobot masing-masing sediaan *patch*. Pengujian ini digunakan untuk mengevaluasi konsistensi pada pembuatan sediaan guna menghasilkan produk yang seragam. Pengujian keseragaman bobot dilakukan dengan melakukan penimbangan pada *patch*, kemudian ditentukan berat rata-rata, standar deviasi, dan %CV sediaan. Penimbangan dilakukan dengan menggunakan neraca analitik. Bobot *patch* dikatakan seragam jika mendapatkan nilai $CV \leq 5\%$ (Wardani dan Saryanti, 2021).

7.1.3. Pengujian ketahanan lipat. Pengujian ketahanan lipat adalah pengujian guna mengetahui fleksibilitas dan elastisitas sediaan *patch* setelah dilipat dengan sudut yang sama. Adanya ketahanan lipat yang meningkat menandakan bahwa *patch* memiliki konsistensi yang bagus. *Patch* dengan ketahanan lipat yang tinggi berarti sediaan *patch* tidak mudah pecah atau sobek selama penyimpanan. Jumlah ketahanan lipat yang memenuhi standar yaitu lebih dari 200. Pengujian ketahanan lipat dilakukan dengan melipat *patch* berkali-kali pada posisi yang sama. Jumlah pelipatan merupakan nilai ketahanan lipat *patch* (Wardani dan Saryanti, 2021).

7.1.4. Pengujian pH. Pengujian pH adalah pengujian guna mengetahui keamanan sediaan *patch*. Sediaan *patch* tidak boleh memiliki pH terlalu asam. Hal ini karena dapat mengiritasi kulit. *Patch* juga tidak boleh memiliki pH yang terlalu basa. Hal ini karena dapat menyebabkan kulit menjadi bersisik. Range pH yang aman untuk penggunaan topikal yaitu 4-8. Pengujian ini dilakukan dengan meletakkan *patch* pada cawan porselen yang berisi 5 ml aquadest (pH 6,5), kemudian dibiarkan mengembang selama 2 jam pada suhu ruang. Pengukuran pH dilakukan menggunakan kertas pH ataupun pH meter pada permukaan *patch* (Wardani dan Saryanti, 2021).

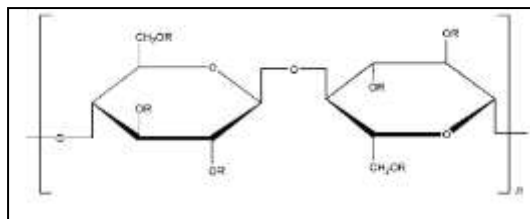
7.1.5. Pengujian ketebalan. Pengujian ketebalan adalah pengujian *patch* guna mengetahui keseragaman ketebalan *patch* yang

dihasilkan. Nilai ketebalan yang didapat menunjukkan keseragaman larutan yang dituangkan. Hasil ketebalan sediaan memiliki kaitan dengan keseragaman bobot sediaan. Ketebalan *patch* menentukan sifat fisik sediaan. *Patch* dengan ketebalan yang tipis akan lebih mudah diterima dalam penggunaannya. Pengujian ini dilakukan dengan mengukur ketebalan satu persatu pada *patch* yang dipilih secara acak. Pengukuran ketebalan *patch* dilakukan menggunakan alat jangka sorong (Wardani dan Saryanti, 2021).

7.2 Pemeriksaan stabilitas. Pemeriksaan stabilitas dilakukan dengan tujuan untuk menjamin sediaan memiliki mutu fisik yang sama setelah sediaan dibuat dan masih memenuhi parameter selama waktu penyimpanan. Pemeriksaan stabilitas sediaan farmasi dapat dilakukan dengan pemeriksaan stabilitas dipercepat, sehingga nilai kestabilan suatu sediaan dapat diketahui dalam waktu yang singkat. Sediaan yang akan diuji disimpan dalam kondisi yang telah dirancang untuk mempercepat perubahan dalam jangka waktu tertentu (Sayuti, 2015). Pemeriksaan stabilitas *patch* dilakukan pada suhu tinggi yaitu 40°C selama 28 hari, kemudian dilakukan pengamatan setiap 7 hari meliputi organoleptis, pH, ketebalan *patch*, dan ketahanan lipatan (Nitiariksa dan Sukmawati, 2021).

8. Monografi bahan

8.1 HPMC (*Hydroxypropyl Methylcellulose*)

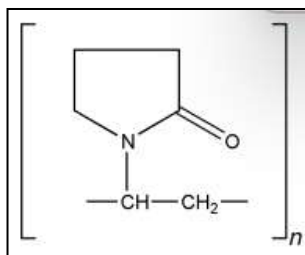


Gambar 6. Struktur HPMC
(Rowe dkk., 2009)

HPMC mempunyai pemerian yaitu berbentuk serbuk berserat atau granular, tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau putih krem. HPMC banyak dimanfaatkan dalam formulasi sediaan oral, oftalmik dan topikal. HPMC juga dapat digunakan sebagai *suspending agent* dalam formulasi topikal. Dibandingkan dengan metil selulosa, HPMC menghasilkan larutan berair dengan kejernihan yang lebih besar, dengan lebih sedikit serat yang tidak terdispersi. Hal tersebut membuat HPMC lebih disukai dalam formulasinya. *Hydroxypropyl methylcellulose* memiliki kelarutan yaitu larut dalam air dingin, praktis

tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95%, dan eter (Rowe dkk., 2009). HPMC merupakan polimer turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofilisitas dan memiliki kemampuan tinggi untuk membentuk larutan padat dengan beberapa macam obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Zakaria dkk., 2021).

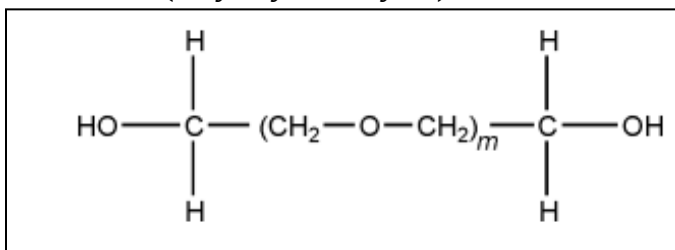
8.2 PVP (Polyvinylpyrrolidone)



Gambar 7. Struktur PVP
(Rowe dkk., 2009)

Polyvinylpyrrolidone (PVP) memiliki rumus molekul C_6H_9NO . PVP memiliki nama lain yaitu *Polyvidone*, *Povidonum*, *Rovipharm*, *Kollidon*, *Plasdone*, dan nama kimianya adalah *1-etenil-2-pirolidon homopolimer*. PVP adalah aditif yang tidak beracun dan tidak antigenik. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegran, *suspending agent*, pembawa obat konsentrasi 10-25%, dispersant, dan *suspending agent* farmasi (Rowe dkk., 2009). PVP memiliki gambaran serbuk putih atau putih kekuningan, lemah atau tidak berbau, dan higroskopis. PVP memiliki kelarutan berikut larut dalam air, dalam etanol (95%) P, dan dalam kloroform P. Penyimpanan dapat disimpan pada wadah tertutup rapat (Depkes RI, 2020). PVP digunakan sebagai polimer dengan sifatnya yang hidrofilik dan adhesif atau merekatkan (Shahid dkk., 2018).

8.3 PEG 400 (Polyethylene Glycol)



Gambar 8. Struktur PEG
(Rowe dkk., 2009)

Polyethylene glycol (PEG) merupakan bahan yang banyak digunakan untuk berbagai formulasi farmasi antara lain sediaan parenteral, topikal, oftalmik, oral, dan rektal. PEG juga dapat digunakan dalam matriks polimer *biodegradable* yang digunakan dalam sistem pelepasan terkontrol. Polietilen glikol stabil dan tidak mengiritasi kulit. Polietilen glikol larut dalam air dan mudah dihilangkan dari kulit dengan cara mencuci (Rowe dkk., 2009). PEG 400 merupakan polietilen glikol $H(O-CH_2-CH_2)_n$ dengan nilai n yaitu antara 2, 8, dan 9. Pemerian dari PEG 400 yaitu berupa cairan kental jernih, tidak berwarna, memiliki bau khas lemah, dan sedikit higroskopis. PEG 400 memiliki kelarutan yang larut dalam air, etanol (95%) P, aseton, dalam glikol lainnya, dan dalam hidrokarbon aromatik (Depkes RI, 2020).

8.4 Aquadest (*Aqua destilata*). Aquadest adalah pelarut yang lebih baik daripada cairan pada umumnya. Senyawa yang mudah larut dalam air suling meliputi berbagai senyawa organik netral dengan gugus fungsi polar seperti gula, alkohol, aldehida, dan keton. Kelarutan ini disebabkan oleh kecenderungan molekul air suling untuk membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil gula dan alkohol atau gugus karbonil aldehida dan keton (Adani dan Pujiastuti, 2017). Aquadest memiliki sinonim untuk air suling. Aquadest memiliki pemerian yaitu berupa cairan, bening, tidak berwarna dan tidak berbau. Aquadest dapat melarutkan semua zat polar. Berat molekulnya adalah 18,02 g/mol. Aquadest berperan sebagai zat aditif atau pelarut (Depkes RI, 2020).

8.5 Etanol 96% (*Aethanolum*). Etanol telah menjadi zat yang banyak digunakan karena berbagai fungsinya. Etanol digunakan karena memiliki nilai oktan yang cukup tinggi dan mudah diperoleh. Menurut Depkes RI (2020) pemerian etanol yaitu berupa cairan tidak berwarna dengan bau yang khas, mudah menguap dan mudah terbakar, serta berasa tajam. Kelarutan etanol sangat baik dalam air, kloroform P, dan eter P. Etanol disimpan dalam wadah tertutup. Etanol berperan sebagai pelarut dan pengawet.

9. Povidone iodine

Povidone iodine merupakan senyawa kompleks iodium dan povidone. Larutan topikal povidon iodium atau biasa disebut povidone iodine merupakan larutan yang mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 120,0 % iodium dari jumlah yang tertera pada etiket. Larutan ini dapat mengandung sedikit etanol (Depkes RI, 2020). Povidone iodine adalah agen penyembuhan luka kimia yang biasa

digunakan untuk menyembuhkan luka. Efek dari obat ini yaitu sebagai agen antimikroba spektrum luas, menciptakan kelembaban, dan menginduksi angiogenesis. Penggunaan povidone iodine dapat menyebabkan efek samping yaitu *iododerma* dan reaksi anafilaksis. Pada penyembuhan luka sayat, obat ini hanya berperan menjaga kebersihan dan sebagai desinfeksi pada luka. Povidone iodine tidak membantu fungsi fisiologis pada proses penyembuhan luka (Syailindra dkk., 2019).

Prinsip kerja dari povidone iodine yaitu elemen iodine akan lepas secara perlahan setelah terjadi kontak dengan jaringan. Elemen iodine yang lepas ini akan menghambat metabolisme enzim bakteri. Enzim bakteri tersebut akan melemah karena penghambatan metabolismenya. Lingkungan lembab yang diciptakan obat ini dapat membantu proses penyembuhan luka dengan adanya proses reepitelisasi yang semakin cepat (Khafifah dkk., 2020). Konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menyebabkan iritasi kulit serta menghambat proses granulasi luka (Prayogi dkk., 2019). Konsentrasi povidone iodine yang digunakan dalam penyembuhan luka yaitu 10%. Povidone iodine 10% mengandung iodium 1% yang dapat membunuh bakteri dalam 1 menit dan spora dalam 15 menit. Konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menyebabkan iritasi kulit serta menghambat proses granulasi luka (Prayogi dkk., 2019).

10. Kelinci



**Gambar 9. Kelinci *new zealand white*.
(Gambar Google, 2022)**

Kelinci merupakan hewan mamalia dengan famili leporidae dari ordo lagomorpha yang dapat ditemukan di beberapa belahan dunia. Habitat kelinci yaitu padang rumput, kayu, hutan, dan tanah berumput. Kelinci memiliki struktur tulang makro dan mikro yang tidak sama dengan tulang manusia, tetapi kelinci dapat digunakan untuk menyaring bahan implan sebelum pengujian pada model hewan yang lebih besar (Mapara dkk., 2012). Salah satu jenis kelinci adalah kelinci *New Zealand*

White. Kelinci *New Zealand White* memiliki ciri-ciri bulu berwarna putih halus, lebat, tebal dan agak kasar saat disentuh, serta mata berwarna merah. Kelinci ini memiliki keunggulan pertumbuhan yang cepat, sehingga cocok untuk dikembangkan menjadi kelinci komersial untuk produksi daging dan percobaan laboratorium (Mahendra dkk., 2019).

Keuntungan menggunakan kelinci sebagai hewan uji yaitu harga yang relatif tidak mahal, perkembangbiakan cepat, cocok untuk menguji terapi potensial karena kelinci dan kulit manusia merespon sama terhadap penuaan, penyembuhan yang tertunda dan berbagai obat topikal, dapat membuat beberapa luka, serta model telinga kelinci dapat diadaptasi untuk mempelajari jaringan parut hipertrofik (Grada dkk., 2018). Dan dkk. (2008) dalam Megawati dkk. (2020) juga menyatakan bahwa alasan kelinci digunakan sebagai hewan percobaan yaitu adanya pertimbangan klinis, sangat jinak dan lembut, mudah ditangani dan membutuhkan perawatan yang relatif murah, serta dapat berkembang biak dengan cepat. Sistematika kelinci yaitu (*Integrated Taxonomy Informastion System* (ITIS), 2022):

Kingdom	: Animalia
Sub kingdom	: Bilateria
Infra kingdom	: Deuterostomia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Infra phylum	: Gnathostomata
Super kelas	: Tetrapoda
Kelas	: Mammalia
Infra kelas	: Eutheria
Ordo	: Lagomorpha
Famili	: Leporidae
Genus	: <i>Oryctolagus</i>
Spesies	: <i>Oryctolagus cuniculus</i>

B. Landasan Teori

Kulit adalah organ terbesar tubuh yang salah satu fungsinya yaitu menutupi permukaan luar tubuh. Kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Lapisan epidermis terdiri dari stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum,

dan stratum korneum (Yousef dkk., 2021). Kulit memiliki beberapa fungsi antara lain: memberikan penghalang untuk kehilangan air dan patogen, melindungi terhadap berbagai bentuk trauma seperti radiasi termal, kimia dan ultraviolet, mengatur suhu tubuh, meningkatkan fungsi metabolisme, serta mensintesis vitamin D (Yannas, 2001 dalam Abdo dkk., 2020).

Luka merupakan kondisi rusaknya sebagian jaringan tubuh, sehingga struktur kulit memisah. Luka berdasarkan bentuknya dibedakan menjadi luka tusuk, luka sayat, luka lecet, luka bakar, dan luka gores (Buulolo dan Syamsul, 2016). Salah satu luka yang sering terjadi yaitu luka sayat. Luka sayat merupakan luka yang terjadi akibat goresan atau sayatan benda tajam pada kulit. Benda tajam tersebut dapat berupa logam, kayu, dan lain-lain. Luka sayat adalah luka yang terjadi pada lapisan dermis maupun epidermis kulit (Samudra dkk., 2019).

Penyembuhan luka merupakan rangkaian peristiwa dinamis yang melibatkan interaksi terkoordinasi dari sel darah, protein, protease, faktor pertumbuhan, dan komponen matriks ekstraseluler. Proses penyembuhan luka dibedakan menjadi 3 fase yaitu inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Sinno dan Prakash, 2013). Penyembuhan luka saat ini yaitu menggunakan obat-obatan kimia, tetapi penggunaan obat tersebut dapat menimbulkan efek samping yaitu *ioderma* atau alergi (Rahmawati, 2014). Oleh karena itu, diperlukan adanya obat alternatif untuk penyembuhan luka yang lebih efektif dan dengan efek samping minimum. Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai bahan penyembuh luka adalah daun sirih hijau (*Piper betle* L.).

Daun sirih hijau mengandung zat aktif yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan minyak atsiri (Madhumita dkk., 2020 dalam Suharto dkk., 2021). Senyawa tanin berperan sebagai astringen, saponin mempercepat laju epitelisasi dan membantu pembentukan kolagen yang berperan sebagai agen penyembuh luka. Flavonoid berperan dalam penyembuhan luka dengan menghentikan pendarahan melalui mekanisme antiinflamasi (Safaruddin dkk., 2022). Penggunaan ekstrak secara langsung untuk menyembuhkan luka kurang memberikan kenyamanan serta kurang praktis dalam penggunaannya. Salah satu sediaan yang dapat memberikan kenyamanan dan praktis digunakan yaitu sediaan *patch*.

Patch adalah formulasi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat melalui kulit. Keuntungan dari bentuk sediaan ini

yaitu kemudahan dalam penggunaan, frekuensi pemberian obat dapat dikurangi, bioavailabilitas dipertahankan, dan *first pass effect* dapat dihindari (Nurul dkk., 2016 dalam Wardani dan Saryanti, 2021). *Patch* ekstrak daun sirih hijau kemudian dilakukan pemeriksaan mutu fisik dan stabilitas. Pemeriksaan mutu fisik meliputi organoleptik, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, uji pH.

Buang dkk. (2020) dalam penelitiannya yaitu formulasi ekstrak jahe merah menggunakan kombinasi polimer HPMC 600 mg dan PVP 200 mg menghasilkan sediaan *patch* dengan mutu fisik yang terbaik. HPMC merupakan polimer yang dapat menstabilkan pelepasan zat aktif dengan baik. Oleh karena itu, pelepasan bahan aktif obat dapat terkontrol dengan polimer ini. PVP merupakan polimer yang dapat membentuk film dengan baik, tidak mengiritasi, mudah larut, dan aman digunakan untuk kulit.

Menurut Darmawan dkk. (2021), dalam kajian literatur yang dilakukan menyatakan bahwa ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 2% sampai 10% efektif dalam proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka terutama terjadi dengan memengaruhi proses peradangan dan proliferasi. Penelitian Sikumbang dkk. (2022) juga menjelaskan bahwa ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 7% pada *spray* terbukti dapat menyembuhkan luka pada mencit. Konsentrasi tersebut memiliki aktivitas penyembuhan yang sebanding dengan oxoferin.

Sistem penguapan terdiri dari dua komponen yaitu campuran obat dan pelarut. Campuran pelarut terdiri dari pelarut yang mudah menguap dan yang tidak mudah menguap. Pelarut yang mudah menguap akan menguap, sehingga mengurangi kelarutan dalam jumlah sisa pelarut. Pengurangan jumlah pelarut mengarah pada pembentukan keadaan jenuh bahan aktif. Oleh karena itu, konsentrasi obat dalam formulasi akan meningkat (Parhi dan Swain, 2018). Adanya proses penguapan pelarut dalam formulas dapat menyebabkan konsentrasi zat aktif meningkat (Punnel dan Lunter, 2021).

C. Hipotesis

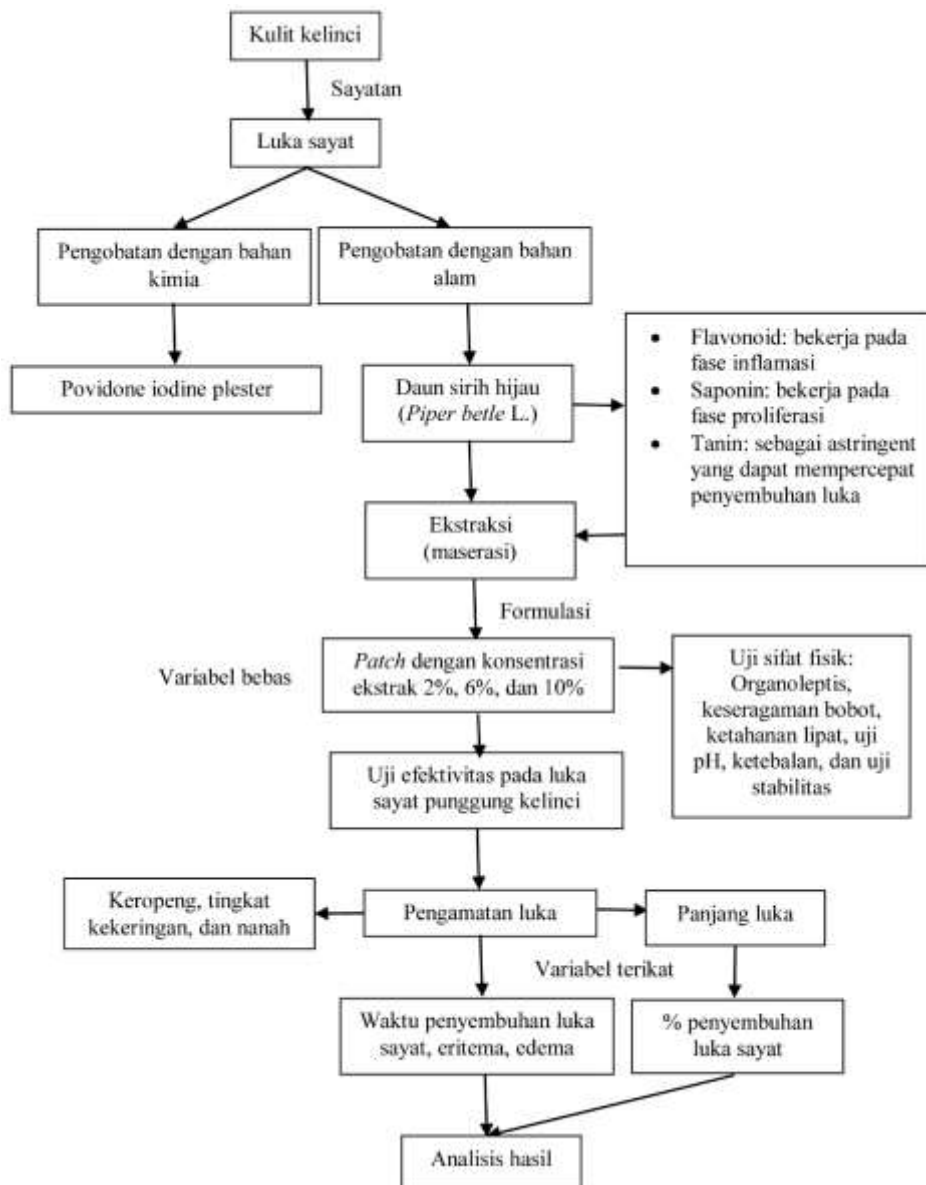
Pertama, ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* dengan mutu fisik dan stabilitas yang baik.

Kedua, ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan konsentrasi 2%, 6%, dan 10% memiliki efek penyembuhan luka sayat.

Ketiga, ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan variasi konsentrasi 6% pada formulasi *patch* efektif sebagai penyembuh luka sayat pada punggung kelinci *New Zealand White*.

Keempat, metode penguapan pelarut memiliki pengaruh terhadap konsentrasi ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dalam *patch*.

D. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 10. Kerangka pemikiran penelitian