

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyembuhan luka kulit sebagai proses fisiologis penting yang melibatkan kolaborasi berbagai strain sel dan produknya. Pemulihan dari lesi yang disebabkan oleh agresi lokal dimulai pada awal tahap inflamasi. Perbaikan yang terdiri dari penggantian struktur khusus disebabkan oleh deposisi dan regenerasi kolagen, sesuai dengan proses proliferasi dan diferensiasi sel secara posterior melalui jaringan sel punca. Luka dapat menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit akibat hilangnya kontinuitas jaringan epitel dengan atau tanpa kerusakan jaringan lain, seperti otot, tulang, dan saraf (Wintoko & Yadika, 2020).

Salah satu jenis luka adalah luka eksisi yang disebabkan terpotongnya jaringan oleh goresan benda tajam (Cahya *et al.*, 2020). Luka eksisi termasuk dalam luka terbuka serta menempati tiga besar tipe luka yang dirasakan warga yaitu sebesar 22,0%, dengan prevalensi luka di Sumatera Barat yang terus bertambah dari 5,8% pada riskesdas 2013 menjadi 8,7% di riskesdas 2018 (Kemenkes RI, 2018) (Ifmaily *et al.*, 2021).

Penyembuhan luka adalah transisi dari proses yang juga diakui sebagai salah satu proses yang paling kompleks dalam fisiologi manusia. Serangkaian reaksi dan interaksi kompleks terjadi antara sel-sel dan mediator berlangsung, dalam proses penyembuhan luka. Semua fase penyembuhan melibatkan peristiwa seluler dan molekuler (Prasetyono, 2009). Penyembuhan luka merupakan proses yang

kompleks, melibatkan interaksi antara sel dan matriksnya sehingga prosesnya dapat berjalan. Proses penyembuhan luka secara alamiah dimulai segera setelah terjadi luka dan merupakan kombinasi proses regenerasi dan reparasi, terbagi menjadi 3 fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan angiogenesis dan fase pembentukan jaringan ikat (*fase tissue remodeling*). Penyembuhan luka adalah suatu respon alamiah terhadap jaringan luka, suatu proses yang bertujuan menghasilkan pemulihan kontinuitas anatomis dan fungsi, menyusun kembali, melapisi ulang, dan menghasilkan pemulihan daya regang kulit yang terluka, setelah keutuhannya terganggu (Falanga, 2005).

Penyembuhan luka akut sangat ditentukan oleh keseimbangan sitokin, aktivitas mitogenik, pro-inflamasi dan anti-inflamasi serta protease yang berperan pada setiap tahapan penyembuhan luka (Wilkinson *et al.*, 2020). Peranan *growth factor* sangat penting dalam proses penyembuhan luka, termasuk luka akut dan luka kronis (Alexiadou & Doupis, 2012).

Faktor pertumbuhan yang sering ditemukan pada luka yang berperan pada penyembuhan luka antara lain *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Insulin-like Growth Factor* (IGF), *Keratinocyte Growth Factor* (KGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor* (TGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Shirakata, 2010).

Transforming Growth Factor (TGF- β 1) pada luka akut berfungsi membentuk jaringan granulasi, re-epitelisasi dan remodeling (Lichtman *et al.*, 2016), pada kondisi luka akut TGF- β 1 akan meningkat sedangkan pada kondisi luka kronis maka konsentrasi TGF- β 1 akan menurun. TGF- β 1 merupakan salah satu

growth factor yang berperan terhadap penyembuhan luka baik akut maupun kronis.

Pada penyembuhan luka, TGF- β 1 sangat penting pada proses inflamasi, angiogenesis, re-epitelisasi dan regenerasi jaringan ikat, TGF- β 1 membantu memulai pembentukan jaringan granulasi dengan meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan pembentukan ECM termasuk fibronectin, reseptor fibronectin, kolagen dan protease inhibitors. Selain itu juga terlibat dalam mengatur faktor pertumbuhan angiogenik VEGF. TGF- β 1 memainkan peran dalam kontraksi luka dengan memfasilitasi kontraksi fibroblast matriks kolagen (Barrientos *et al.*, 2008). Tanaman herbal yang memiliki aktivitas penyembuhan luka biasanya mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, terpenoid dan steroid. Adapun mekanisme aktivitas penyembuhan luka flavonoid yaitu efek proteksi terhadap reperfusi pada jaringan tubuh akibat terjadi iskemik, antioksidan yang dapat menurunkan jumlah lipid peroksidasi serta meningkatkan proses reepitelisasi, astringen dan antimikroba berperan penting dalam kontraksi luka dan meningkatkan laju epitelisasi tubuh. Alkaloid merusak susunan peptidoglikan pada dinding sel bakteri. Saponin mempercepat aktivitas hemolitik yang berperan dalam antibakteri, antivirus dan antioksidan, serta meningkatkan kemampuan reseptor TGF- β fibroblas dapat berikatan kuat dengan TGF- β . Tanin meningkatkan pembentukan sikatriks dan kontraksi luka, imbidin berfungsi sebagai antiinflamasi dengan menghambat respon neutrofil dan makrofag serta menghambat pembentukan fagositosis dalam tubuh, sebagai antimikroba yang dapat meningkatkan epitelisasi. Tanin berperan penting dalam proses transkripsi dan translasi pada VEGF. Terpenoid mengurangi peroksidasi lipid dengan cara mencegah terjadi nekrosis pada sel dan

meningkatkan laju vaskularisasi, astringen dan antimikroba berperan dalam kontraksi luka dan peningkatan laju epitelisasi. Steroid meningkatkan kecepatan pembentukan epitelisasi dalam tubuh (Ayu Utami Dewi, 2020).

Temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) secara empiris digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai stomatikum, karminativum, tonikum, penawar gigitan ular, pengobatan luka dan ulcer (Handayani, 2013). Temu putih mengandung kurkuminoid, minyak atsiri dan polisakarida (Lianah, 2019). Senyawa metabolit sekunder dalam temu putih mengandung flavonoid dan saponin (Wati, Ramadianti, Nurbani, *et al.*, 2018).

Pada penelitian (Gafar & Agustin, 2020), disebutkan bahwa rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc) mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, polifenol, kurkuminoid, terpenoid dan minyak atsiri sehingga memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikanker dan antimikroba. Efektivitas aktivitas antioksidan (konsentrasi efektif EC pada 50%) ekstrak air temu putih dengan metode DETBA adalah 7.140.11 pg/ml, lebih efektif daripada asam askorbat (66,15 ug/ml), dan mirip dengan BHA (6,62 pg/ ml) dan a-tokoferol (6,71 µg/ml). EC oleh TBARS (8.9 0.08 mg/ml), Kemampuan menangkap oleh DPPH (6.2+0.76 mg/ml) dan kemampuan pengkelat oleh metode FRAP adalah 20,4 0,19 mg/ml. Pada penelitian (Pimrat *et al.*, 2021). menunjukkan kandungankurkuminoid tertinggi ($152,23 \pm 1,80$ mg/g ekstrak kering) terdapat pada ekstrak etanol 95% rimpang kukus. Ekstrak etanol dari rimpang yang dikukus dan yang tidak dikukus menunjukkan aktivitas anti-mikroba terhadap *Staphylococcus aureus*, MRSA dan *Candida albicans*. Ekstrak etanol 95% rimpang kukus menunjukkan efek penghambatan tertinggi

terhadap produksi oksida nitrat dengan nilai IC₅₀ sebesar $11,22 \pm 1,21$ µg/ml.

Penelitian (Kaushik *et al.*, 2021) menemukan bahwa formulasi mono herbal yang berbeda dari *C. zedoaria* yaitu *MHF-A*, *MHF-C* dan *MHF-D*, pada dosis 200 mg/kg, menunjukkan penurunan yang signifikan dalam pembengkakan kaki dari jam ke-2 hingga jam ke-6. Formulasi tersebut menunjukkan penghambatan setelah 3 jam injeksi inflamogen (karagenan, histamin). merekomendasikan efek penghambatan pada rilis atau biosintesis prostaglandin. Penelitian (Ileperuma *et al.*, 2021), menemukan bahwa ekstrak air dari *C. zedoaria* rimpang dan fraksi heksana, diklorometana, etil asetat dan ekstrak air yang tersisa menunjukkan aktivitas anti-inflamasi terhadap denaturasi protein yang diinduksi panas dengan IC₅₀ nilai; 94,45 µg/ml, 3822 µg/ml, 373,2 µg/ml, 337,7 µg/ml dan 565,4 µg/ml sedangkan krim yang mengandung 3% (b/b) *C. zedoaria* secara in vitro menunjukkan potensianti-inflamasi dengan nilai IC₅₀ adalah 1894 µg/mL.

Penelitian (Barus *et al.*, 2021) menemukan bahwa konsentrasi ekstrak etanol temu putih yang paling efektif memiliki aktivitas penyembuhan luka bakar yaitu konsentrasi 25% pada hari ke 14 adalah 0,64 mm. Menurut penelitian (Wulandari & Puspitasari, 2019) konsentrasi terbaik pada pemberian infusa rimpang temu putih terhadap jumlah leukosit adalah kelompok perlakuan 15% dan differential counting (diffcount) granulosit konsentrasi terbaik ditunjukkan pada kelompok perlakuan pemberian infusa 20%. Dari hasil penelitian (Ifmaily *et al.*, 2021) formulasi Gel ekstrak daun temu putih dengan konsentrasi 2,5%, 5% dan 10% memberikan efek antiinflamasi dengan pengamatan pada hari ke-7 setelah perlakuan. Dalam penelitian (Desmiaty & Winarti, 2020) membuat formulasi emulgel antioksidan

temu putih, dari penelitiannya sediaan emulgel terbaik adalah sediaan yang mengandung ekstrak *C. zedoaria* 2% dengan konsentrasi Sepigel 305^R 4%. Ekstrak etanol *C. zedoaria* memiliki aktivitas antioksidan sebesar 49,72 bpj yang tergolong antioksidan kuat.

Penggunaan obat pasti menggunakan yang namanya sistem penghantaran obat, baik yang diberikan secara oral maupun transdermal (Febrianti *et al.*, 2023). Sistem penghantaran obat dapat memberikan berbagai strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Salah satunya adalah dengan enkapsulasi bahan aktif obat dalam lapisan lipid, sehingga sistem lipid yang identik dengan lipid bilayer pada kulit dapat memfasilitasi fitokonstituen ke dalam kulit dan menuju target inflamasi. Enkapsulasi ini juga diharapkan dapat memberikan ikatan kimia dan meningkatkan stabilitas ekstrak (Indalifiany *et al.*, 2022).

Sistem penghantaran tidak memisahkan obat dari senyawa pembawa yang sebenarnya berperan sebagai pembawa saat mencapai target. Contoh senyawa pembawa yang biasa digunakan dalam sistem penghantaran obat adalah pembawa vesikuler (Febrianti *et al.*, 2023). Sistem penghantaran vesikuler adalah vesikel bulat yang terdiri dari fosfolipid bilayer yang dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk mencapai organ target (Aprini & Mita, 2021).

Sistem penghantaran vesikuler terdiri dari liposom, etosom, transfersom dan fitosom yang biasa digunakan dan memberikan efek cukup berpengaruh pada sistem penghantaran obat. Fitosom merupakan teknologi yang dikembangkan dalam formulasi farmasi dan nutrasetika yang mengandung bahan aktif bahan alami (tumbuhan) yang menjadi hidrofilik dengan membentuk kompleks obat (bahan

tumbuhan) di dalam fosfolipid. Pembuatan fitosom bertujuan untuk meningkatkan penyerapan obat, sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi obat (S. Ridwan *et al.*, 2024). Senyawa fitosom bila dibandingkan dengan senyawa pembawa vesikuler lain lebih unggul karena adanya fitokonstituen yang menyatu dengan molekul fosfolipid pada kepala kolin yang bersifat hidrofilik. Sedangkan pada sistem penghantaran obat lain, molekul fosfolipid hanya menjebak fitokonstituen tanpa mengikatnya secara spesifik (Febrianti *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, maka peneliti ingin melakukan penelitian terkait pengaruh sediaan gel fitosom dan gel ekstrak etanol temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc) terhadap dinamika kadar *Transforming Growth Factor* ($TGF\ \beta 1$), *Vascular Endothelia Growth Factor* (*VEGF*), Granulasi, dan Epitelisasi Jaringan Pada Proses Penyembuhan Luka Akut pada Tikus Model.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap proses penutupan luka akut pada tikus model?
2. Bagaimana efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap penipisan lapisan granulasi jaringan dalam proses penutupan luka akut pada tikus model?
3. Bagaimana efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam mempercepat proses pembentukan jaringan epitelisasi dalam proses penutupan luka akut pada tikus model?

4. Bagaimana efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap kadar TGF- β 1 dalam proses penutupan luka akut dibandingkan dengan kelompok kontrol positif?
5. Bagaimana efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap kadar VEGF dalam proses penutupan luka akut dibandingkan dengan kelompok kontrol positif?

c. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap proses penutupan luka akut pada tikus model.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap proses penutupan luka akut pada tikus model.
- b. Mengetahui efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap penipisan lapisan granulasi jaringan dalam proses penutupan luka akut pada tikus model.
- c. Mengetahui efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam mempercepat proses pembentukan jaringan epitelisasi dalam proses penutupan luka akut pada tikus model
- d. Mengetahui efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap kadar TGF- β 1 dalam proses penutupan luka akut dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

- e. Bagaimana efek sediaan gel fitosom ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) terhadap kadar VEGF dalam proses penutupan luka akut dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

D. Manfaat Penelitian

1. Aspek Pengembangan Ilmu

Memberikan informasi ilmiah dan landasan teori sebagai bukti bahwa ekstrak etanol temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam bentuk fitosom memberikan penyembuhan lebih cepat dibandingkan dalam bentuk ekstraknya pada proses penyembuhan luka melalui mekanisme peningkatan TGF β 1, VEGF, perbaikan granulasi jaringan, dan peningkatan re-epitelisasi jaringan.

2. Aspek Aplikasi

- a. Memanfaatkan potensi ekstrak etanol temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam proses penyembuhan luka.
- b. Mengetahui mekanisme penyerapan obat dalam bentuk fitosom ekstrak etanol temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam proses penyembuhan luka.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Luka dan Penyembuhan Luka

1. Definisi Luka

Luka adalah terputusnya kontinuitas jaringan yang disebabkan oleh rusaknya atau hilangnya substansi jaringan akibat cedera atau pembedahan yang mengakibatkan perubahan fungsi, struktur, dan bentuk kulit. Cedera dapat timbul ketika integritas kulit, permukaan mukosa, atau organ utama terganggu (Making *et al.*, 2022). Luka akut yang disebabkan oleh trauma atau operasi umumnya melalui proses penyembuhan yang meliputi 4 fase yaitu hemostatis (koagulasi), inflamasi, proliferasi (migrasi sel, proliferasi, perbaikan matriks, dan epitelisasi), maturasi, dan pembentukan jaringan parut dan penyembuhannya sesuai tahapan waktu (Arther & Harding, 2009).

Luka akut merupakan gangguan pada struktur anatomi dan fungsi normal kulit yang umumnya disebabkan oleh trauma atau operasi, dimana penyembuhan terjadi dalam waktu yang diharapkan komplikasi. (Scemons, 2009). Luka akut biasanya terjadi melalui proses perbaikan teratur dan tepat waktu yang menghasilkan perbaikan yang berkelanjutan secara integritas anatomi dan fungsionalnya. Luka kronis merupakan gagalnya proses perbaikan yang teratur dan tepat waktu untuk mengahilkan integritas anatomi dan fungsional atau proses

perbaikan tanpa menghasilkan anatomi dan fungsional berkelanjutan (Frescos, 2019).

Penyembuhan luka yaitu suatu respons organisme terhadap kerusakan jaringan atau organ, serta upaya untuk mengembalikannya ke keadaan homeostatis yang mana proses remodeling jaringan kulit ditentukan oleh pembentukan epitel yang berfungsi menutupi luka dan dapat menghasilkan stabilisasi fisiologi dari jaringan atau organ (Making *et al.*, 2022). Faktor penyebab kerusakan integritas kulit atau luka, yaitu :

1. Trauma mekanis, seperti trauma fisik, benda tajam, senjata, dan bahan peledak yang merupakan misalnya trauma mekanis;
2. Trauma fisik, seperti paparan suhu, panas, dan dingin, serta paparan listrik;
3. Faktor kimia seperti paparan asam maupun basa.

2. Klasifikasi Luka

a. Mekanisme Terjadinya Luka

Berdasarkan mekanisme terjadinya luka, maka luka dapat dibagi menjadi (Scemons, 2009):

- 1) Luka insisi (*Incised wounds*), terjadinya karena teriris oleh instrumen yang tajam. Misal yang terjadi akibat pembedahan. Luka bersih (aseptik) biasanya tertutup oleh sutura setelah seluruh pembuluh darah yang luka diikat (Ligasi).
- 2) Luka memar (*Contusion wound*), terjadi akibat benturan oleh suatu tekanan dan dikarakteristikan oleh cedera pada jaringan lunak,

perdarahan dan bengkak.

- 3) Luka lecet (*Abraded wound*), terjadi akibat kulit bergesekan dengan benda lain yang biasanya dengan benda yang tidak tajam.
- 4) Luka tusuk (*Punctured wound*), terjadi akibat adanya benda, seperti peluru atau pisau yang masuk ke dalam kulit dengan diameter yang kecil.
- 5) Luka gores (*Lacerated wound*), terjadi akibat benda yang tajam seperti kaca atau kawat.
- 6) Luka tembus (*Penetrating wound*), yaitu luka yang menembus organ tubuh biasanya pada bagian awal luka masuk diameternya kecil tetapi pada bagian ujung biasanya lukanya akan melebar.
- 7) Luka bakar (*Combustio*), suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi.

b. Tingkat kontaminasi

Berdasarkan tingkat kontaminasi luka, maka luka dapat dibagi menjadi (Li *et al.*, 2007):

- 1) Luka bersih (*Clean wounds*) yaitu luka bedah tak terinfeksi yang mana tidak proses peradangan (inflamasi) dan infeksi pada sistem pernafasan, pencernaan, genital dan urinari tidak terjadi. Luka bersih biasanya menghasilkan luka yang tertutup; jika diperlukan dimasukkan drainase tertutup. Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1-5%.
- 2) Luka Bersih Terkontaminasi (*Clean-contaminated wounds*), merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau

perkemihan dalam kondisi terkontrol, kontaminasi tidak selalu terjadi, kemungkinan timbulnya infeksi luka adalah 3-11%.

- 3) Luka Terkontaminasi (*Contaminated wounds*), termasuk luka terbuka, fresh, luka akibat kecelakaan dan operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik atau kontaminasi dari saluran cerna; pada kategori ini juga termasuk insisi akut, inflamasi nonpurulen. Kemungkinan infeksi luka 10-17%.
- 4) Luka kotor atau Infeksi (*Dirty or infected wounds*), yaitu terdapatnya mikroorganisme pada luka.

c. Kedalaman Luka

Berdasarkan kedalaman dan luasnya luka, luka dibagi menjadi (Scemons, 2009):

- 1) Stadium I : Luka Superfisial (*Non-Blanching Erythema*): yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.
- 2) Stadium II : Luka *Partial Thickness* yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis. Merupakan luka superficial dan adanya tanda klinis seperti abrasi, blister atau lubang yang dangkal.
- 3) Stadium III: Luka *Full Thickness* yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang mendasarinya. Lukanya sampai pada lapisan epidermis, dermis dan fascia tetapi tidak

mengenai otot. Luka timbul secara klinis sebagai suatu lubang yang dalam dengan atau tanpa merusak jaringan sekitarnya.

- 4) Stadium IV: Luka *Full Thickness* yang telah mencapai lapisan otot, tendon dan tulang dengan adanya destruksi/kerusakan yang luas.

3. Fisiologi Penyembuhan Luka

a. Definisi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah proses dinamis yang terdiri dari fase inflamasi, proliferasi dan fase maturasi yang secara parsial tumpang tindih yang ditentukan oleh adanya interaksi yang terjadi pada molekul seluler dan level matriks ekstraseluler (Pakyari & Farrokhi, 2013). Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks yang dapat dibagi menjadi 3 fase yang saling tumpang tindih yang terdiri dari fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Li *et al.*, 2007).

Penyembuhan luka memerlukan integrasi yang baik dalam pengaturan mekanisme biologis dan molekuler yang kompleks termasuk migrasi sel, proliferasi sel, dan deposisi matriks ekstraseluler (ECM). Respon seluler terhadap mediator inflamasi, faktor pertumbuhan dan sitokin, dan kekuatan mekanik harus sesuai dan tepat (Falanga, 2005).

Secara klasik, proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat tahap yang kompleks dan saling overlapping: hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling jaringan (Li *et al.*, 2007). Banyak faktor yang dapat menghambat proses penyembuhan luka, sehingga penyembuhan luka dapat tertunda, penuncian penyembuhan luka antara lain disebabkan oleh

peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien (Young, 2011).

Proses penyembuhan luka tergantung pada kondisi umum pasien, lokasi luka, usia dan penyakit penyerta seperti diabetes. Perbaikan luka yang tepat berlangsung melalui sejumlah tahap. Hal ini diawali dengan 1) hemostasis, diikuti oleh pembentukan gumpalan, 2) peradangan, 3) migrasi dan proliferasi sel yang ditentukan oleh angiogenesis, granulasi, pembentukan jaringan, epitelisasi dan kontraksi luka, 4) remodeling jaringan kutan (Bruhn-olszewska *et al.*, 2012; Guo & Dipietro, 2010).

b. Fase Penyembuhan Luka

Fase penyembuhan luka terbagi atas 3 yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, fase remodeling (Li *et al.*, 2007). Beberapa peneliti membagi fase luka menjadi 4 yaitu fase homeostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Wilkinson *et al.*, 2020), namun secara umum fase hemostasis digabungkan menjadi fase inflamasi.

Fase inflamatori dimulai setelah adanya luka/injuri. Pada tahap ini, dikeluarkan sitokin, kemokin dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang direkrut ke daerah luka. Pada fase proliferasi selanjutnya (neoangiogenesis, pembentukan jaringan, re-epitelisasi) jaringan baru dibentuk oleh sel endotelial, fibroblas, dan keratinosit. Setelah tahap ini, remodeling jaringan dimulai (Falanga, 2005; Li *et al.*, 2007; Young, 2011). Uraian tentang fase-fase penyembuhan luka dapat dilihat dibawah ini

1) Fase Inflamasi

Secara fisiologi, fase inflamasi terjadi antara 4-6 jam dan mulai segera setelah terjadi perlukaan. Pembuluh darah vasokonstriksi setelah terjadi traumadan platelet berkumpul disepanjang endotelium yang aktif Gangguan vaskular dan vasokonstriksi menyebabkan hypoxic microenvironment yang dintensifkan dengan peningkatan penggunaan oksigen akibat sel aktif yang secara metabolik yang berkontribusi terhadap penyembuhan luka (Li *et al.*, 2007).

Hipoksia mendorong tahap inisiasi penyembuhan luka dengan meningkatkan aktivitas ROS, dengan mengaktifkan platelet dan endotelium dan dengan menginduksi sitokin keluar dari platelet, monosit, dan sel parenkim antara lain *Vaskular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Transforming Growth Factor* (TGF)-B, *Tumour Necrosis Factor* (TNF), meskipun jika hipoksia akut menginisiasi penyembuhan luka, perbaikan oksigenasi jaringan luka merupakan hal yang terpenting untuk fisiologi penyembuhan karena hipoksia kronis mengganggu semua proses yang diperlukan untuk penyembuhan (Young, 2011)

Platelet yang berkumpul lalu menginisiasi koagulasi yang menyebabkan bekuan darah yang mencegah kebocoran darah dan pembentukan *Extra Cellular Matrics* (ECM) sementara ECM sementara yang terdiri dari fibronectin, fibrinogen, fibrin, thrombospondin dan vitronectin, mengisi jaringan yang rusak dan memungkinkan migrasi dari sitokin yang berbeda dan sel-sel yang dibutuhkan untuk proses penyembuhan (Falanga, 2005) Disamping kontribusi struktural ini, platelet yang diaktifkan mengarahkan

proses penyembuhan melalui sekresi beberapa mediator penyembuhan luka seperti faktor *Platelet-Derived Growth* (PDGF), faktor pertumbuhan epidermal (EGF). TGF-B1 dan TGF-B2 ROS menstimulasi sitokin dan kemokin dirilis bersamaan dengan fungsinya (Kisch *et al.*, 2016).

Pengaruh utama dari mediator ini adalah perekrutan dan aktivasi neutrofil dan makrofag ke area luka dan aktivasi fibroblas. Namun, proses platelet-derived ini bukan satu-satunya yang melakukan penyembuhan. Cedera mengaktifkan sel-sel epitel dan non epitelial di daerah luka. Secara berturut-turut, sitokin dan kemokin disekresikan, yang memulai jalur stres dan mengaktifkan kaskade komplemen, pada ROS. Akibatnya, serangkaian faktor disekresikan [TGF- α , TGF-B1, faktor pertumbuhan keratinosit KGF, EGF, PDGF dan *insulin-like growth factor* (IGF)] dilepaskan, dan menstimulus peran relevan dari penyembuhan luka seperti leukosit inflamatori dan fibroblas. Penelitian juga menunjukkan bahwa hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan mediator penting dalam interaksi luka-leukosit (Penn *et al.*, 2012).

Trauma yang sangat dangkal sekalipun yang tanpa penghancuran pembuluh darah akan aktivasi platelet menginisiasi penyembuhan luka prostaglandin, histamin, Injuri sel parenkim mensekresikan bradikinin dan serotonin, yang menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler. Selanjutnya, diapedesis dari sel dipercepat dan suplai oksigen ke area luka ditingkatkan. Korelasi klinis dari proses ini yaitu eritema dan edema, yang menjadi jelas pada tepi luka selama fase peradangan. Infiltrasi leukosit,

monosit, dan makrofag terjadi setelah 24-48 jam kemudian yang merupakan peristiwa penting dalam penyembuhan luka awal seperti degradasi sel, mensterilkan infeksi jaringan dan fagositosis mikroorganisme sangat diperlukan untuk penyembuhan luka. Jumlah dan proporsi sel-sel inflamasi ini serta durasi fase inflamasi bergantung pada sejauh mana luka, derajat infeksi jaringan, dan sejauh mana debris yang perlu dihilangkan (Kisch *et al.*, 2016).

Neutrofil ditunjukkan secara *in vitro* untuk menghilangkan kapasitas membunuh bakteri pada tingkat PO₂ di bawah 40 mmHg. Kehilangan ini dapat menjelaskan kolonisasi bakteri yang signifikan yang terlihat pada luka hipoksiakronis. Selain peran dalam membunuh bakteri secara oksidatif ROS dapat meningkatkan kemotaksis neutrofil. Sel inflamasi yang diaktifkan menghasilkan sitokin dan faktor pertumbuhan seperti IGF, faktor pertumbuhan leukosit, IL-1, IL-2, TNF, TGF- α , TGF- β , VEGF, PDGF dan laktat. VEGF dan PDGF keduanya merupakan chemoattractants dan mitogen yang ampuh untuk fibroblas dan faktor pertumbuhan angiogenik, pelepasan tersebut memulai pembentukan jaringan granulasi dan juga fase proliferasi pada hari 4-5 setelah perlukaan (Primadina *et al.*, 2019b).

2) Fase Proliferasi

Fase proliferasi terjadi bergantung pada luas luka selama beberapa minggu dan terdiri dari proses dasar seperti neovaskularisasi, pembentukan jaringan granulasi dan ECM, dan re-epitelisasi. Sel endotelial dan fibroblas secara simultan menginvasi pembentukan bekuan hemostatik (Falanga,

2005).

Makrofag mengarahkan jalan dengan mendegradasi gumpalan darah dan dengan melepaskan sitokin dan kemokin yang menarik fibroblas dan merangsang angiogenesis. Khususnya makrofag dan metabolitnya memainkan peran penting dalam pembentukan jaringan granulasi karena penipisan makrofag terbukti menyebabkan gangguan penyembuhan luka disebuah penelitian *in vivo* yang menggunakan hewan coba (Li *et al.*, 2007).

Fibroblas dan keratinosit juga mengeluarkan faktor pertumbuhan. Dengan ini, sitokin dari keluarga TGF- β tampaknya memainkan peran yang paling menonjol dalam pembentukan jaringan granulasi. Menariknya, molekul ECM seperti fibrinogen, fibronectin, fibrin dan vitronectin adalah interaktif dengan sitokin dan juga mengatur proliferasi, diferensiasi dan migrasi fibroblas. Stimulator penting dari angiogenesis adalah hipoksia dan ROS. Keduanya merangsang makrofag, fibroblas, sel-sel endotel dan keratinosit untuk mensintesis VEGF. (Bayer *et al.*, 2011).

Peningkatan penyembuhan luka pada tikus transgenik dengan kelebihan VEGF pada kulit Kapiler baru berkembang dan menyerang matriks luka sementara, yang dimana digantikan sedikit demi sedikit oleh ECM baru yang diproduksi dan disimpan oleh fibroblas. ECM yang muncul dimana fibroblas, myofibroblast, leukosit dan makrofag tertanam, terdiri dari kolagen yang belum matang (tipe III). proteoglikan, glycosaminoglycans, fibrin, fibronectin dan asam hyaluronic. Dalam konteks ini, produksi dan deposisi

kolagen merupakan suatu proses fundamental karena itu membentuk keselarasan dan integritas kulit. (Ho & Hantash, 2013)

Produksi dan deposisi kolagen sebanding dengan tekanan oksigen, fibroblas membutuhkan 30-40 mmHg pO₂ untuk sintesis kolagen. Langkah oxygen-dependent sentral dalam sintesis kolagen adalah hidroksilasi dari prolin dan residu lisin. Selain itu, aktivitas hidroksilase sangat tergantung pada kofaktor seperti besi dan vitamin C. Hidroksilase Lysyl dan oksidase lysyl, keduanya enzim tersebut bergantung pada oksigen yang mengkatalisasi kolagencross-linking yang bertujuan dalam stabilitas luka. Dalam kondisi hipoksia harus dibedakan antara kondisi hipoksia akut dengan hipoksia kronis. Hipoksia akut dapat merangsang proliferasi fibroblas, sintesis kolagen dan ekspresi TGF-β1. sedangkan hipoksia kronis menurunkan proses ini seperti yang ditunjukkan dalam *in vitro* fibroblas dermal manusia (Finsson *et al.*, 2013).

Angiogenesis dan sintesis ECM adalah proses saling berhubungan karena pembuluh darah baru membutuhkan ECM baru sebagai pendukung tiga dimensi untuk perkembangan mereka sementara metabolisme sel, misalnya, fibroblas membutuhkan pembuluh darah baru yang memberikan oksigen dan nutrisi lainnya. Fakta bahwa sitokinin yang sama merangsang setiap proses interkoneksi dari langkah-langkah penyembuhan luka ini. Sejalan dengan pembentukan jaringan granulasi, re-epitelisasi dimulai (Tahergorabi & Khazaei, 2012).

Re-epitelisasi bertujuan menutupi permukaan luka oleh lapisan epitel

dan didasarkan pada diferensiasi, proliferasi dan migrasi keratinosit epidermal. Jalur diaktifkan oleh cedera menyebabkan pelepasan oxygen-dependent dari sitokin tertentu dan kemokin (TNF, TGF- α , TGF- β 1, KGF., EGF, PDGF dan IGF) oleh sel parenkim seperti keratinosit (Rousselle *et al.*, 2019). Sitokin ini, terutama TNF, tampaknya merangsang sel-sel epidermis di tepi luka dan folikel rambut secara autokrin untuk merestrukturisasi sitoskeleton, sebuah proses yang tergantung oksigen dan mulai dalam beberapa jam setelah cedera (Ritsu *et al.*, 2017). Sel-sel menarik tonofilaments intraseluler membubarkan koneksi desmosomal atau hemidesmosomal, tapi membangun struktur adhesi untuk mencengkrum ke ECM dan mengembangkan filamen aktin sitoplasma untuk migrasi sel.

TGF- β 1 merupakan sitokin kunci karena ia mengontrol ekspresi integrin dalam keratinosit. Integrin adalah reseptor permukaan sel yang berinteraksi dengan ECM, terutama dengan fibrin dan fibronectin. Migrasi melalui matriks luka, yang terdiri dari bahan nekrotik, bakteri, bekuan hemostatik dari platelet dan fibrin, dan kemudian dari jaringan granulasi, selanjutnya didukung oleh aktivasi plasmin. Proses ini disebabkan oleh aktivator plasminogen yang diproduksi oleh kedua sel epidermal dan matriks metalloproteinase (MMPs) (Kim *et al.*, 2018).

MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13) dilepaskan terutama oleh makrofag, keratinosit, sel-sel endotel dan fibroblas dan mendegradasi jaringan luka sementara seperti kolagen I, III, IV dan VII. Hal ini sangat penting dimana inhibitor MMP seperti α 1-antiproteinase,

Sekretorik Leukosit Protease Inhibitor (SLPI), α 2-macroglobulin dan jaringan inhibitor MMP (TIMPS) secara cukup (Kandhwal *et al.*, 2022).

Untuk mencapai penutupan lengkap daerah luka yang lebih besar, Migrasi sel harus disertai dengan proliferasi sel yang tergantung pada oksigen. Untuk mendapatkan penutupan lengkap dan area luka yang lebih besar, migrasi sel harus diiringi dengan proliferasi sel oxygen-dependent. Untuk ini, sitokin dan kemokin (EGF, TGF- α , KGF, HGF, faktor pertumbuhan saraf, IGF-1, IL-1 dan IL-6). yang paling mungkin dilepaskan dari keratinosit stern sel, merangsang proliferasi keratinosit dalam proses disebut 'proliferatif burst' (Shirakata, 2010).

Sebagai proses dengan aktivitas metabolik tinggi, langkah- langkah yang berbeda dari epitelisasi adalah oksigen dan ROS dependen. Dengan melihat semua pertimbangan ini, administrasi topikal dari oksigen murni pada luka bisa meningkatkan tingkat epitelisasi. Namun, (Barrientos *et al.*, 2008) menunjukkan dalam studi in vitro bahwa keratinosit hipoksia menunjukkan penurunan sekresi laminin-5. suatu isoform laminin yang diketahui menghambat motilitas keratinosit, tetapi peningkatan ekspresi dan redistribusi dari protein terkait lamellipodia, protein sitoskeletal yang terlibat dalam migrasi sel. Namun, eksperimen in vitro memotong interaksi yang tak terhitung jumlahnya dari keratinosit misalnya sel-sel inflamasi, kolonisasi bakteri, jaringan granulasi dan lain-lain.

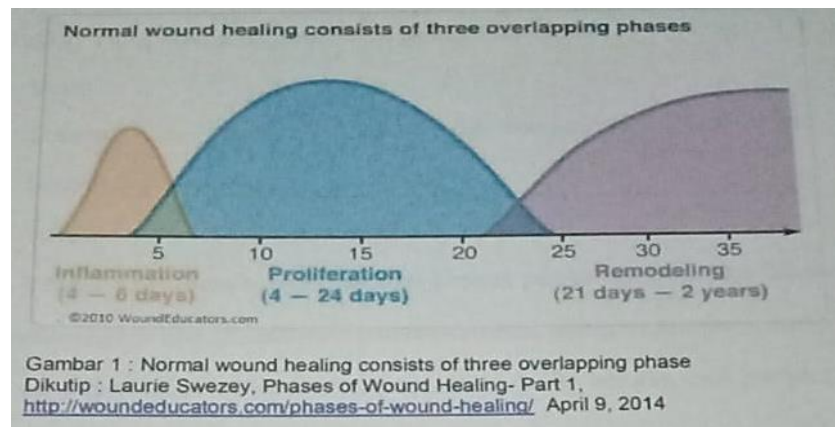
3) Fase Remodeling Jaringan.

Fase remodeling jaringan dimulai beberapa hari setelah cedera dan

berlangsung hingga 1 tahun setelahnya. Pada awalnya, kontraksi luka berkontribusi untuk penutupan luka. Proses 6 diaktifkan karena diferensiasi subkelompok fibroblas untuk kontraktile myofibroblas dipicu oleh oksigen dan dimediasi oleh TGF β 1, TGF β 2 dan PDGF (Young, 2011).

Setelah langkah-langkah utama dari fase proliferasi terpenuhi, sinyal berhenti menginduksi redeferensiasi fibroblas keratinosit dan sel endotel sehingga percepatan proliferasi dan migrasi menjadi normal. Secara bertahap, kolagen tipe 3 digantikan dengan kolagen tipe 1 yang lebih stabil yang diproduksi secara ketat dengan bergantung pada oksigen oleh fibroblas dan disimpan dalam keselarasan fisiologis (Kuivaniemi & Tromp, 2019). Dengan demikian, penyembuhan luka meningkatkan kekuatan daya renggang luka. Serat kolagen berkontraksi sehingga jaringan luka menyusut. Mediator dari kolagen anabolisme dan katabolisme adalah MMP, yang dirilis oleh oxygen-dependent tolen makrofag, keratinosit, sel-sel endotel dan fibroblas. TIMPS berkontribusi pada proses pematangan bersama yang mendukung restitutio ad integrum atau pembentukan jaringan parut yang bergantung pada rasio dan aktivitas MMP/TIMP (Li *et al.*, 2007).

Adapun fase penyembuhan luka dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 2.1 Normal Wound Healing Consists of Three Overlapping Phase

Berdasarkan fase penyembuhan luka tersebut diatas dapat pula diidentifikasi karakteristik setiap tahapan penyembuhan luka dengan melibatkan sitokin-sitokin yang berperan penting pada setiap tahapan penyembuhan luka. Adapun karaktersitik pada setiap fase dapat dirangkum sebagai berikut (Rowan *et al.*, 2015):

Tabel 2.1 Fase, Karakteristik dan sitokin yang berperan pada penyembuhan luka (Matthew, *et al.*, 2020)

Phase	Characteristics	Key players
Inflammatory	Vasodilation	Neutrophils
	Fluid extravastation	Monocytes
	Edema	Macrophages
Proliferative	Wound closure	Keratinocytes
	Revascularization	Fibroblastis

Remodeling	Wound maturation	Collagen
	Scarring	Elastin
		Fibroblasts/myofibroblasts

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Proses Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka dapat terbagi atas beberapa faktor, yaitu: (Making *et al.*, 2022).

1. Faktor Intrinsik

Dalam proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh faktor intrinsik yaitu berbagai faktor patofisiologi umum (contohnya, adanya gangguan sistem kardiovaskuler, keadaan malnutrisi, serta gangguan metabolik dan endokrin, obesitas, penurunan daya tahan terhadap infeksi) karena dapat mengganggu vaskularisasi. Adapun faktor fisiologis normal seperti tingkat usia dan kondisi lokal yang merugikan pada tempat luka (contohnya, eksudat yang berlebihan, adanya dehidrasi, infeksi luka, trauma kambuhan, penurunan suhu kelembapan luka, pasokan darah yang buruk, edema, hipoksia lokal, jaringan nekrotik, pengelupasan jaringan yang luas, produk metabolik yang berlebihan, serta benda asing) (Fernando *et al.*, 2021; Kandhwal *et al.*, 2022).

2. Faktor Ekstrinsik

Penyembuhan luka yang baik juga dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik yaitu penatalaksanaan luka yang tidak tepat (contohnya, hasil pengkajian luka yang tidak tepat seperti infeksi atau kelembapan luka serta bahan yang dipakai untuk

perawatan luka primer yang tidak sesuai, dan teknik penggantian balutan yang kurang tepat).

B. Temu Putih

1. Morfologi

Karakteristik morfologi : (Lianah, 2019)

- Habitus : Herba (semak), tahunan merupakan terna tahunan (perennial), dan tumbuh membentuk rumpun.
- Batang : Semu, tegak dengan tinggi mencapai 2 m. Batang berwarna hijau.
- Daun : Daun tunggal, bertangkai dan berpelepah. Bangun daun jorong (ovalis) dan lebar. Pangkal dan ujung daun meruncing (acuminatus), sementara tepi daun rata. Panjang daun 31-84 cm dan lebar daun 10-18 cm. Setiap batang terdiri dari 2-5 helai. Daunnya berwarna hijau dan sepanjang tulang daunnya berwarna lebih gelap serta berwarna putih. Pertulangan daun menyirip.
- Bunga : Bunga keluar dari samping batang semu dan panjangnya mencapai 20-45 cm. Bunga memiliki daun pelindung dengan warna merah muda. Mahkota bunga berwarna putih atau putih dengan tepi berwarna merah atau kuning.
- Rimpang : Rimpang berwarna putih atau kuning muda, rasa sangat pahit. Rimpang memiliki aroma yang khas.

Manfaat

Di Indonesia, tunas muda temu putih digunakan sebagai sayuran dan umbi mudanya bisa dijadikan lalapan. Daunnya dipakai sebagai bumbu masak. Di India, rimpangnya dapat digunakan sebagai parfum. Selain itu, temu putih banyak digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit (Suranto, 2004).

Rimpang temu putih digunakan sebagai stimulan, stomakik (merangsang nafsu makan), karminatif, diuretik, antidiare, antimuntah, dan antipiretik. Selain itu, digunakan juga untuk membersihkan dan mengobati tukak, luka, dan berbagai kelainan kulit. Di Jawa, temu putih digunakan untuk obat penurun demam dan peluruh keringat. Penduduk etnis Dayak menggunakan rimpang temu putih untuk mengobati batuk darah dan keracunan makanan. Manfaat lainnya adalah sebagai pembersih nifas, mengurangi bau napas tak sedap, mengurangi sakit gigi, mengobati pencernaan, dan mengobati masuk angin (Suranto, 2004).

2. Kandungan

Temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) secara empiris digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai stomatikum, karminativum, tonikum, penawargigitan ular, pengobatan luka dan ulcer (Handayani, 2013). Temu putih mengandung kurkuminoid, minyak atsiri dan polisakarida (Lianah, 2019). Senyawa metabolit sekunder dalam temu putih mengandung flavonoid dan saponin (Wati, Ramadanti, F, *et al.*, 2018). Penelitian (Gafar & Agustini, 2020),

disebutkan bahwa rimpang temu putih mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, polifenol, kurkuminoid, terpenoid dan minyak atsiri sehingga memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikanker dan antimikroba. Penelitian sebelumnya menunjukkan aktivitas anti oksidan(konsentrasi efektif EC pada 50%) ekstrak air CZ dengan metode DETBA adalah 7.140.11 pg/ml, lebih efektif daripada asam askorbat (66,15 ug/ml), dan mirip dengan BHA (6,62 pg/ ml) dan a-tokoferol (6,71 µg/ml). EC oleh TBARS (8.9 mg/ml), Pada penelitian (Pimrat *et al.*, 2021) menunjukkan kandungan kurkuminoid tertinggi terdapat pada ekstrak etanol 96% rimpang kukus. Ekstrak etanol dari rimpang yang dikukus dan yang tidak dikukus menunjukkan aktivitas anti-mikroba terhadap *S. aureus*, MRSA dan *C. albicans*. Ekstrak etanol 96% rimpang kukus menunjukkan efek penghambatan tertinggi terhadap produksi oksida nitrat dengan nilai IC₅₀ sebesar 11,22 ± 1,21 µg/mL.

Penelitian (Kaushik *et al.*, 2021) menemukan bahwa merekomendasikan efek penghambatan pada rilis atau biosintesis prostaglandin. Penelitian (Ileperuma *et al.*, 2021), menemukan bahwa Ekstrak air dari *C. zedoaria* rimpangdan fraksi heksana, diklorometana, etil asetat dan ekstrak air yang tersisamenunjukkan aktivitas anti-inflamasi terhadap denaturasi protein yang diinduksipanas sedangkan krim yang mengandung 3% (b/b) *C. zedoaria* secara in vitromenunjukkan potensi anti-inflamasi dengan nilai IC₅₀ adalah 1894 µg/mL. Penelitian (Barus *et al.*, 2021) menemukan bahwa konsentrasi ekstrak etanol temu putihyang paling

efektif memiliki aktivitas penyembuhan luka bakar yaitu konsentrasi 25% pada hari ke 14 adalah 0,64 mm. Menurut penelitian (Wulandari & Puspitasari, 2019) konsentrasi terbaik pada pemberian infusa rimpang temu putih terhadap jumlah leukosit adalah kelompok perlakuan 15% dan differential counting (diffcount) granulosit konsentrasi terbaik ditunjukkan pada kelompok perlakuan pemberian infusa 20%. Dari hasil penelitian (Ifmaily *et al.*, 2021) formulasi Gelekstrak daun temu putih dengan konsentrasi 2,5%, 5% dan 10% memberikan efek antiinflamasi dengan pengamatan pada hari ke-7 setelah perlakuan. Temu putih juga memiliki aktivitas daya hambat pada bakteri *S. mutans* dan *S. aureus*, dari penelitian (Busman *et al.*, 2019) ditemukan bahwa terdapat daya hambat ekstrak rimpang temu putih terhadap *S. mutans* dengan konsentrasi 40% yaitu 16.96 mm dan pada bakteri *S. aureus* dengan konsentrasi 80% yaitu 23.98 mm. Dalam penelitian (Desmiaty & Winarti, 2020) membuat formulasi emulgel antioksidan temu putih, dari penelitiannya sediaan emulgel terbaik adalah sediaan yang mengandung ekstrak *C. zedoaria* 2% dengan konsentrasi Sepigel 305^R 4%. Ekstrak etanol *C. zedoaria* memiliki aktivitas antioksidan sebesar 49,72 bpj yang tergolong antioksidan kuat (Desmiaty & Winarti, 2020).

C. Tinjauan Tentang TGF β 1

1. Pengertian TGF

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) adalah protein yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi dan kematian dari berbagai jenis sel. Semua jenis sel kekebalan, termasuk sel B, sel T dan sel

dendritik serta makrofag, mensekresi TGF- β yang mengatur proliferasi, diferensiasi dan aktivasi oleh sitokinlain.

TGF- β adalah immunosuppressor utama yang berhubungan dengan autoimun, peradangan dan kanker TGF- β merupakan protein sekresi yang terdiri dari tiga isoform yaitu TGF- β 1, TGF- β 2 dan TGF- β 3. TGF- β 1, merupakan anggota utama dari golongan sinyal ini yang telah banyak diketahui perannya TGF- β merupakan protein yang dikenal sebagai faktor pengatur transformasi beta, yang meliputi inhibisi, aktivasi, anti-mullerian hormon, protein morphogenetic tulang, dan *decapentaplegic*.

Kelompok pertama dari superfamili TGF- β diidentifikasi berdasarkan kemampuan untuk mengekspresikan fenotif dan mengubah ekspresi sel-sel dalam kultur. Namun faktor-faktor pertumbuhan yang disekresi ini sekarang diketahui memiliki spektrum efek yang luar biasa pada pertumbuhan dan perkembangan sel normal Faktor pertumbuhan ini juga merangsang produksi sel-molekul adhesi, faktor pertumbuhan lainnya, dan molekul matriks ekstraselular.

2. Jenis-Jenis TGF- β

Transforming growth factor- β (TGF- β) merupakan factor pertumbuhan yang memiliki lebih dari 40 jenisnya (Ruiz-Ortega *et al.*, 2007). Tiga isoform TGF- β yang berbeda telah dijelaskan, TGF- β 1, TGF- β 2 dan TGF- β 3. TGF- β 1 adalah isoform yang paling penting bagi sistem kardiovaskular, dan hadir dalam sel endotel, sel otot polos pembuluh darah (VSMC), myofibroblasts, makrofag dan selhemapoetik lainnya (Penn *et al.*,

2012).

Struktur peptida dari tiga anggota keluarga TGF- β sangat mirip. Ketiga- tiganya disandikan sebagai prekursor protein TGF- β 1 mengandung 390 asam amino, sedangkan TGF- β 2 dan TGF- β 3 masing-masing mengandung 412 asam amino. Semua TGF- β memiliki terminal N-peptida yang terdiri dari 20-30 asam amino. Asam-asam amino terminal berguna untuk mengatur sekresi sel pada sel target. TGF- β juga memiliki terminal C yang terdiri dari 112-114 asam amino yang berperan sebagai signal pembentukan TGF- β itu sendiri.

TGF- β yang matang membentuk protein dimer untuk menghasilkan molekul 25 kDa aktif dengan struktur yang mempunyai banyak motif. TGF- β mempunyai sembilan residu sistein. Delapan residu sistein membentuk ikatan disulfida dalam molekul untuk membentuk karakteristik struktur simpul sistein dari TGF- β superfamili Sistein kesembilan dimanfaatkan untuk membentuk sebuah ikatan dengan model dimer Banyak residu pada TGF- β yang berfungsi untuk membentuk struktur sekunder melalui interaksi hidrofobik. Daerah sistein pada posisi antara kelima dan keenam merupakan daerah yang paling berbeda dari molekul TGF- β yang ditampilkan pada permukaan molekul dan terlibat dalam pengikatan reseptor. Anggota superfamili TGF- β berasal dari prekursor protein aktif disekresi melalui proses proteolitik. Prekursor mengandung Nterminal peptida, sebuah pusat prodomain yang mengandung 50-375 asam amino, dan C- terminal matang domain, yang membentuk faktor pertumbuhan aktif.

Bentuk monomer faktor pertumbuhan ini mengandung 110- 140 asam amino dan memiliki struktur kompak dengan empat antiparalel helai dan tiga β disulfida intramolekul yang membentuk struktur yang terikat kuat yang disebut simpul sistin. Simpul domain sistein relatif tahan terhadap denaturasi, sehingga memungkinkan perannya sebagai molekul ekstraselular. Sebagian besar di antara berbagai variasi urutan protein TGF- β diamati di daerah N-terminal, loop bergabung dengan α untai, dan α heliks. Tambahan N-terminal sistein pada masing-masing monomer TGF- β menyebabkan terjadinya homodimers dan heterodimers fungsional.

Kombinasi heterodimer yang berbeda dapat meningkatkan keragaman fungsional protein ini di luar yang dihasilkan oleh perbedaan dalam urutan utama dari monomer. Urutan utama monomer TGF- β kurang dari 10 persen homologi dengan faktor pertumbuhan saraf dan trombosit yang diturunkan dari faktor pertumbuhan. Meskipun demikian, kesamaan yang luar biasa dalam tiga-dimensi struktur dari monomer dari faktor-faktor pertumbuhan protein ini menunjukkan asal-usul nenek moyang yang sama dengan banyak sekuens selama evolusi. Namun, organisasi dari subunit dalam protein dimer bervariasi di antara ketiga faktor pertumbuhan. Ikatan silang iodinated molekul TGF- β terdapat pada permukaan sel dan telah diketahui tiga polipeptida dengan berat molekul jelas 55, 85, dan 280 kDa disebut sebagai reseptor TGF- β I, II, dan III. Reseptor TGF- β tipe I dan tipe keduanya merupakan protein transmembran serin atau treonin kinase. Pengikatan TGF- β menginduksi pembentukan reseptor multimerik yang

sebagian besar berupa heterotetramers, terdiri dari reseptor tipe I dan tipe II. Jenis reseptor reseptor III TGF- β berupa molekul permukaan sel, yaitu β - proteoglycan disebut glikan, yang muncul untuk mengatur aksesibilitas TGF- β untuk sinyal-transduksi reseptor TGF- β dari tipe I dan tipe II heterotetramer. Fenomena ini mirip dengan pengikatan faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) oleh proteoglikan dan presentasi FGF terikat pada reseptor.

Pemaparan sel untuk TGF- β 1 dapat memicu berbagai respon selular termasuk penghambatan pertumbuhan sel, migrasi, diferensiasi dan apoptosis. TGF- β 1 diatur adalah jenis sel apoptosis dan tergantung pada konteks, memang TGF- β 1 memberikan sinyal baik untuk kelangsungan hidup sel atau apoptosis. Mekanisme molekuler yang mendasari peran TGF- β 1 dalam apoptosis tetap tidak jelas. Protein yang terutama menengahi sinyal intraselular dari TGF- β 1 adalah anggota keluarga Smad. Namun demikian, TGF- β 1 signaling juga dapat bekerja sama dengan kematian reseptor apoptotic jalur (FAS, TNF), dengan modulator apoptosis intraselular JNK dan P38 MAP kinase, Akt, NF- κ B, dan dengan jalur apoptotic mitokondria dimediasi oleh anggota keluarga Bcl-2.

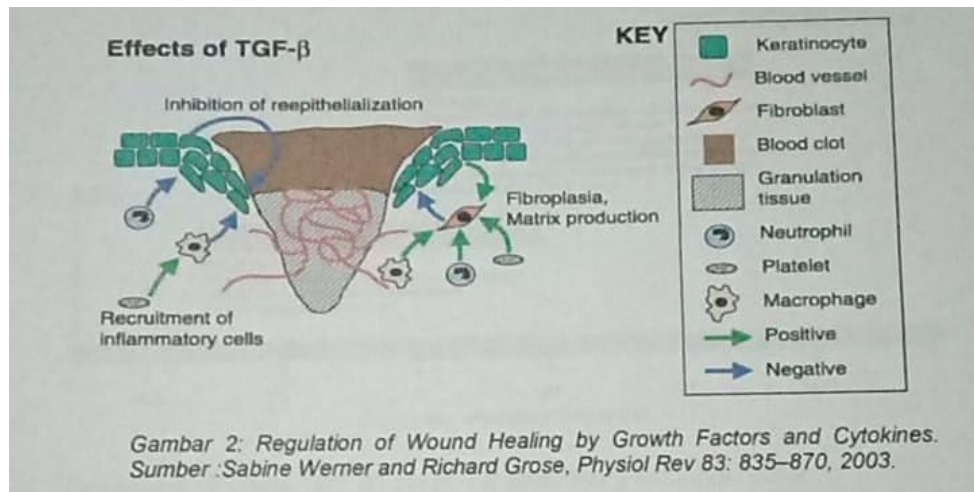
Selain itu, keterlibatan TGF- β 1 dalam produksi stres oksidatif dan mencegah proses peradangan yang diperlukan untuk pembersihan tubuh apoptotic bukti lebih lanjut integrasinya ke jalur apoptotic. Interaksi dan keseimbangan antara rangsang yang berbeda memberikan dasar bagi pro- atau anti-apoptotic TGF- β 1 pensinyalan dalam suatu sel.

3. Fungsi TGF β dalam proses penyembuhan luka

TGF- β berfungsi sebagai merangsang re-epitelisasi dan granulasi jaringan, menginduksi ekspresi integrin yang diperlukan untuk migrasi keratonosit serta merangsang angiogenesis, proliferasi fibroblast, diferensiasi myofibroblast dan deposisi matriks (Nikoloudaki *et al.*, 2020).

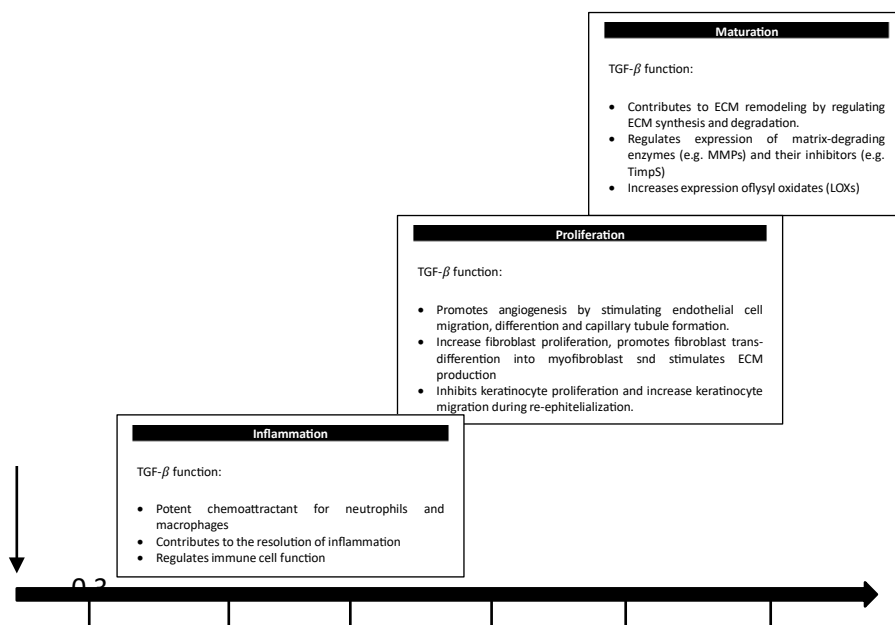
Kekurangan TGF- β 1 dalam luka kronis dapat berkontribusi pada meningkatnya level dan aktivitas sintase oksida nitrat (NOS). Enzim memproduksi oksida nitrat (NO) yang merupakan molekul sinyal dengan aktivitas biologis. Pengaruh sinyal NO dapat bervariasi dalam tipe sel dan jaringan yang berbeda. Secara umum, hal itu menyebabkan relaksasi otot polos, yang menyebabkan peningkatan aliran darah di pembuluh darah. Namun, selama penyembuhan luka, kontraksi dari pembuluh darah membantu mencegah pendarahan, sehingga aksi awal NO penyembuhan menjadi kurang baik. Selain itu, aksinya berhubungan dengan pencegahan agregasi platelet dan adhesi leukosit (Abd El-Aleem *et al.*, 2020).

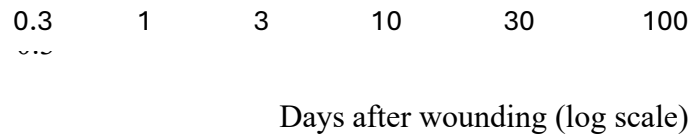
Ada kemungkinan bahwa peningkatan kadar NO dalam plasma berhubungan dengan ulkus yang berulang pada sindrom kaki diabetik (Armstrong *et al.*, 2017; Hicks *et al.*, 2020). Sintesis NO secara positif berkorelasi dengan ekspresi protein heat shock (Hsps), sedangkan penghambat dan proses ini mengurangi tingkat Hsp (Bruhn-olszewska *et al.*, 2012).



Gambar 2.2 Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines.

Kelainan pada fungsi heat shock protein, yang juga diamati diabetes, dapat menyebabkan gangguan dalam pada penyembuhan luka. Berbeda dengan peningkatan level Hsp yang diamati pada pasien diabetes, tikus (rats) yang secara kimiawi diinduksi diabetes menunjukkan penurunan tingkat protein Hsp72 di dalam darah. Menariknya, regulasi ini terjadi pada tingkat protein karena tingkat mRNA tidak dipengaruhi (Gupte *et al.*, 2009). Model saat ini menjelaskan peran Hsp72 yang dengan keterlibatannya dalam pelipatan protein serta pada transportasi protein yang baru disintesis yang diperlukan untuk rekonstitusi jaringan (Bruhn-olszewska *et al.*, 2012).





Berdasarkan gambar tersebut diatas, maka TGF β berperan pada setiap tahapan penyembuhan luka mulai tahap Inflamasi, tahap proliferasi dan tahap maturasi (Pakyari & Farrokhi, 2013). Adapun uraian fungsi TGF- β pada setiap tahap penyembuhan luka sebagai berikut (Finnson *et al.*, 2013):

- Fase inflamasi
 1. Sebagai chemoattractant ampuh untuk neutrophil dan makrofag
 2. Berkontribusi terhadap resolusi dari fase inflamasi
 3. Mengatur fungsi sel imun

- Fase proliferasi
 1. Mengawali angiogenesis dengan menstimulasi perpindahan sel endotel, diferensiasi dan pembentukan kapiler
 2. Meningkatkan proliferasi fibroblast, mengawali trans-diferensiasi fibroblast ke dalam miofibroblast, dan menstimulasi produksi ECM
 3. Menghalangi proliferasi keratin dan meningkatkan perpindahan keratin selama proses re-epitalisasi

- Fase maturase

1. Berkontribusi terhadap renovasi ECM dengan mengatur sintesis dan penurunan ECM
2. Mengatur pengeluaran matrix-degrading enzymes (seperti MMP) dan inhibornya (seperti TIMP)
3. Meningkatkan pengeluaran lysyl oxidases (LOX) yang meningkatkan hubungan silang kolagen

TGF- β mengatur angiogenesis luka dengan menstimulasi perpindahan sel endotel, diferensiasi, dan pembentukan kapiler (Honnegowda *et al.*, 2015). TGF- β juga mengawali trans-diferensiasi fibroblast ke dalam myofibroblast, yang berperan penting dalam kontraksi luka (Vallée & Lecarpentier, 2019). TGF- β 1 meningkatkan pengeluaran komponen ECM, termasuk fibronectin dan reseptornya, dan kolagen, serta mengurangi degradasinya dengan mengatur kembali pengeluaran dan aktivitas enzim matrix-degrading seperti MMP dan meningkatkan pengeluaran inhibitor protease seperti *Tissue Inhibitors of Protease* (TIMPS) (Penn *et al.*, 2012).

Walaupun jumlah produksi dan degradasi kolagen sama selama fase maturasi, akan ada proses perbaikan luka lebih lanjut yang diatur oleh serat kolagen: Hubungan silang antar kolagen dimediasi oleh enzim lysyl oxidases (LOXS), yang terbukti telah meningkatkan kontraksi dependen secara *in vitro*, serta meningkatkan kontraksi dependen secara *in vivo* (Finnsen *et al.*, 2013).

D.Tinjauan Tentang VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

adalah sebuah protein yang berperan sangat penting dalam proses angiogenesis, yang merupakan pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada. VEGF ditemukan pertama kali pada tahun 1983, dan sejak saat itu telah menjadi salah satu molekul utama yang terlibat dalam pengaturan pembentukan pembuluh darah serta respons terhadap cedera atau luka. VEGF memiliki banyak isoform yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel, seperti sel endotelial, makrofag, dan sel-sel epitelial (Talbot *et al.*, 2022). VEGF (*Vascular*

Endothelial Growth Factor) merupakan faktor pertumbuhan yang sangat penting dalam proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada.

Proses angiogenesis memainkan peran kunci dalam penyembuhan luka, karena menyediakan pasokan darah yang diperlukan untuk membawa oksigen dan nutrisi ke area yang terluka, serta menghilangkan produk sampingan metabolisme.

VEGF bekerja dengan mengikatkan dirinya pada reseptor spesifik yang terdapat di permukaan sel endotelial pembuluh darah. Reseptor utama untuk VEGF adalah VEGFR-1 dan VEGFR-2, yang masing-masing memiliki peran tertentu dalam menginduksi respon biologis. Ketika VEGF berikatan dengan reseptornya, ini memicu rangkaian proses biokimia yang mengarah pada proliferasi dan migrasi sel endotelial, yang pada gilirannya membentuk pembuluh darah baru (Shibuya, 2011). VEGF juga memainkan peran penting dalam peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang lebih besar,

yang memungkinkan transportasi lebih banyak nutrisi dan oksigen ke area yang mengalami cedera, yang sangat penting untuk penyembuhan luka.

Peran VEGF dalam Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka terjadi dalam beberapa tahap, dan VEGF memainkan peran yang sangat penting dalam masing-masing tahap tersebut: (Qin *et al.*, 2023)

1. Fase Inflamasi (Awal Penyembuhan):

- Setelah luka terjadi, proses inflamasi dimulai untuk mengatasi infeksi dan mempersiapkan area yang terluka untuk perbaikan. VEGF dilepaskan oleh sel-sel yang terlibat dalam respon inflamasi, seperti makrofag dan sel endotelial.
- Pada fase ini, VEGF meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, yang memungkinkan cairan, sel darah putih, dan nutrisi untuk mencapai daerah luka. VEGF juga merangsang pembentukan pembuluh darah baru di sekitar area luka.

2. Fase Proliferasi (Pembentukan Jaringan Baru):

- Pada fase ini, VEGF berperan dalam mempercepat proliferasi sel endotelial dan fibroblas untuk membentuk jaringan granulasi, yaitu jaringan ikat yang terdiri dari sel-sel fibroblas, kolagen, dan pembuluh darah baru.
- VEGF mendukung pertumbuhan jaringan ini dengan merangsang pembentukan pembuluh darah baru dan mendukung pasokan darah yang lebih baik ke area luka yang sedang dalam proses penyembuhan.

3. Fase Remodelling (Penguatan dan Penataan Jaringan):

- Pada tahap akhir penyembuhan, VEGF membantu dalam proses pematangan pembuluh darah dan pembentukan pembuluh darah yang stabil dan fungsional.
- Pembuluh darah ini menggantikan pembuluh darah sementara yang terbentuk pada fase awal penyembuhan. Pembuluh darah yang baru terbentuk perlu berkembang dengan baik agar dapat menyuplai darah dengan efisien ke jaringan yang telah diperbaiki.

E. Tinjauan Tentang Epitelisasi

Epitelisasi merupakan komponen penting yang digunakan sebagai parameter untuk menentukan keberhasilan penyembuhan luka. Jika pada luka tidak ada re-epitelisasi, maka luka tidak dapat dianggap sembuh (Pastar *et al.*, 2014). Epitelisasi terjadi pada 24 jam pertama ditandai dengan penebalan lapisan epidermis pada tepian luka, sedangkan pada luka insisi Epitelisasi terjadi pada 48 jam pertama (Kartika RW, 2017).

Dalam waktu beberapa menit setelah terjadinya luka, perubahan- perubahan morfologi pada keratinosit pada tepi luka terjadi. Pada kulit yang luka, epidermal menebal, dan sel-sel basal marginal melebar dan bermigrasi memenuhi defek pada luka. Satu kali sel bermigrasi, sel tersebut tidak akan berbelah hingga kontinuitas epidermal diperbaiki. Sel- sel basal yang telah diperbaiki pada area dekat potongan luka terus membelah, dan sel-sel yang dihasilkan merata dan bermigrasi ke seluruh matriks luka membentuk suatu lembaran. Adhesi sel glikoprotein seperti fibronectin, vitronectin, dan tenascin menyediakan "jalan untuk memfasilitasi migrasi sel epitelial ke matriks luka. Keratinosit mendasari laminin dan kolagen tipe IV sebagai bagian mereka pada membran dasar. Keratinosit menjadi kolumnar dan membelah sebagai lapisan epidermis yang terbentuk (Yudhi Prabakti, 2005).

Migrasi sel epitel mulai dari tepi luka dalam beberapa jam setelah luka. Sebuah lapisan tunggal dari sel-sel awalnya terbentuk atas defek, disertai dengan peningkatan yang ditandai dalam aktivitas mitosis sel epitel disekitar tepi luka. Sel bermigrasi melekat pada matriks. Ketika sel-sel epitel maju bertemu, migrasi berhenti dan membran basal mulai terbentuk (Velner *et al.*, 2009).

Re-epitelisasi dimulai beberapa jam setelah terjadi kerusakan. Sel epidermal dari luka akan berproliferasi (aktif bermitosis) dari tepi dalam ke tepi luka dan akhirnya membentuk barier yang menutupi permukaan luka sehingga mencegah masuknya mikroorganisme (Landén *et al.*, 2016). Proses reepitelisasi akan menghasilkan kembali lapisan epidermis yang utuh untuk menutup luka sehingga dapat terlindungi dari lingkungan luar (Primadina *et al.*, 2019).

Proses re-epitelisasi terdiri dari fase migrasi, proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Migrasi dan proliferasi keratinosit dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Transforming Growth Factor α* (TGF- α), *Insulinlike growth factor 1* (IGF-1), dan *Hepatocyte Growth Factor* (HGF). Re-epitelisasi merupakan proses perbaikan sel-sel epitel kulit sehingga luka akan menutup. Semakin cepat terjadi reepitelisasi akan membuat struktur epidermis kulit segera mencapai keadaan normal (Primadina *et al.*, 2019).

Re-epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel. Tahapan-tahapan ini akan mengembalikan integritas kulit yang hilang. Mitosis dan migrasi sel epitel akan berfungsi untuk mengembalikan integritas dari kulit. Pada permulaan kulit re-epitelisasi akan terjadi melalui pergerakan sel-sel epitel dari tepi jaringan bebas menuju jaringan rusak. Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh re-epitelisasi, karena semakin cepat proses reepitelisasi maka semakin cepat pula luka tertutup sehingga semakin cepat penyembuhan luka. Kecepatan dari penyembuhan luka dapat dipengaruhi dari zat-zat yang terdapat dalam obat yang diberikan, jika obat

tersebut mempunyai kemampuan untuk meningkatkan penyembuhan dengan cara merangsang lebih cepat pertumbuhan sel-sel baru pada kulit (Primadina *et al.*, 2019).

Proses epitelisasi baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka. Pada hari ke-10 terjadi penurunan epitelisasi. Penurunan terjadi, karena adanya proses remodeling yang dibutuhkan untuk respons downregulation dan pengembalian ke kondisi yang mendekati seperti sebelum luka. Mekanisme apoptosis dan aktivitas enzimatis Matrix degrading Metallo Proteinases (MMP) serta protein lain bekerja untuk mendapatkan keseimbangan pada reepitelisasi luka baru.

F. Tinjauan Tentang Sistem Penghantaran Obat dan Fitosom

Sistem penghantaran obat dapat memberikan berbagai strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Salah satunya adalah dengan enkapsulasi bahan aktif obat dalam lapisan lipid, sehingga sistem lipid yang identik dengan lipid bilayer pada kulit dapat memfasilitasi fitokonstituen ke dalam kulit dan menuju target inflamasi. Enkapsulasi ini juga diharapkan dapat memberikan ikatan kimia dan meningkatkan stabilitas ekstrak (Alu'datt *et al.*, 2022).

Sistem penghantaran tidak memisahkan obat dari senyawa pembawa yang sebenarnya berperan sebagai pembawa saat mencapai target. Contoh senyawa

pembawa yang biasa digunakan dalam sistem penghantaran obat adalah pembawa vesikuler (Rosalina *et al.*, 2023).

Sistem penghantaran vesikuler terdiri dari liposom, etosom, transfersom dan fitosom (Rosalina *et al.*, 2023)

1. Liposom

Liposom adalah sistem penghantaran obat biodegradable, koloid dengan bentuk bulat dengan diameter 0,05-5,0 μ m, terdiri dari membran lipid bilayer yang menjebak inti berair. Istilah liposom berasal dari dua kata Yunani:

"Lipos" berarti gemuk dan "Soma" berarti tubuh. Liposom adalah vesikel terbuat dari bahan yang sama dari sel selaput. Biasanya ini terdiri dari fosfolipid, molekul yang terdiri ekor dan bagian kepala. Keuntungan yang diterima dari penggunaan liposom yaitu peningkatan kelarutan, indeks terapeutik, mencapai kemampuan untuk menargetkan organ, mengurangi toksisitas dan resistensi multikomponen.

2. Etosom

Etosom adalah vesikel yang terdiri dari fosfolipid dan konsentrasi etanol yang tinggi. Konsentrasi etanol yang tinggi dalam etosom meningkatkan permeabilitasnya melalui kulit dengan fluidisasi lipid kulit. Pembawa ini dapat menembus kulit secara mendalam yang mengarah pada peningkatan pengiriman obat ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam dan bahkan ke dalam sirkulasi darah.

3. Transfersom

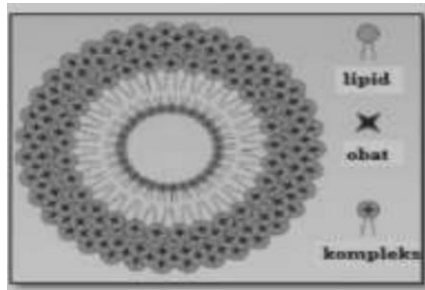
Transfersom adalah vesikel fosfolipid yang terutama digunakan sebagai pembawa untuk pengiriman obat secara transdermal. Formulasi transfersom meliputi fosfolipid yang bertindak sebagai bahan pembentuk vesikel, surfaktan untuk memberikan fleksibilitas, alkohol sebagai pelarut dan zat penyangga sebagai media pembasah.

Fitosom

Fitosom merupakan kompleks yang tersusun dari fitokonstituen dan fosfolipid yang membentuk gelembung menyerupai membran sel. Kepala fosfolipid bersifat polar dan berikatan dengan komponen fitokonstituen. Bagian ekornya bersifat non-polar. Fosfolipid yang umum digunakan adalah fosfatidilkolin (Lu *et al.*, 2019).

Fitosom adalah sistem penghantaran yang terdiri dari bahan aktif alami dan fosfatidilkolin. Fitosom berfungsi untuk meningkatkan bioavailabilitas

bahan aktif. Bahan aktif yang terlalu polar tidak dapat melewati penghalang lipid (lipid barrier) pada kulit dan sistem pencernaan sehingga tidak dapat diserap.



Fitosom mengurangi polaritas bahan aktif sehingga membuatnya lebih mudah diserap (Ikra *et al.*, 2020).

Gambar 2.3. Fitosom (Febrianti *et al.*, 2023)

Fosfatidilkolin (PC) – derivat Soya kedelai (*Glycine max*) – Fosfolipid yang biasa digunakan dalam sintesis fitosom. PC, sebagai molekul amfipatik, larut dalam air dan lipid, fosfatidil bersifat lipofilik, dan kolin bersifat hidrofilik, sehingga diserap dengan baik bila diberikan secara oral. Aktivitas fitosom dalam menghasilkan efek klinis bergantung pada konsentrasi PC dan dosis fitokonstituen. PC tidak hanya merupakan fosfolipid tetapi juga memiliki aplikasi klinis sebagai agen hepatoprotektif akut dan kronis untuk pengobatan intravena fatembolism pada pasien dengan polytraumatized dengan gangguan metabolisme (ZD Sutisna & Anis Yohana Chaerunisaa, 2022).

Penggunaan fitosom dalam sistem penghantaran obat dan formulasi obat dapat mempertahankan keberadaan obat dalam sirkulasi sistemik dan mengatur penghantaran obat dengan meminimalkan degradasi obat atau metabolisme bahan aktif presistemik. Hal ini dapat mendukung penerimaan pengobatan pada

populasi anak/lansia dengan perubahan fungsi fisiologis tubuh. Fitosom dapat mendukung jalannya obat melalui lapisan kulit, sehingga dapat digunakan tidak hanya sebagai sistem penghantaran obat melalui jalur oral tetapi juga melalui jalur transdermal (Febrianti *et al.*, 2023).

Kestabilan dan karakteristik Fitosom

Fitosom disebut juga *phyto-phospholipid complex* karena bentuknya yang kompleks dan terdiri dari ikatan hidrogen yang mendukung kestabilan fisik dan absorpsi fitokonstituen. Fitosom termasuk dalam kelompok vesikelur sistem penghantaran obat dan biasanya terdiri dari kumpulan lipid yang terstruktur menjadi lapisan yang ganda (bilayer formed) ketika ada bagian blok dari molekul amphifilik tertentu yang bertemu dengan air (Febrianti *et al.*, 2023).

Karakteristik fitosom biasanya mencakup ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan efisiensi penjerapan. Ukuran partikel biasanya digunakan untuk menentukan ukuran partikel, dan ukuran partikel merupakan salah satu faktor terpenting karena dapat menentukan laju dan kemudahan penyerapan suatu obat. Distribusi ukuran biasanya dilakukan dengan mengukur nilai indeks polidispersitas (PDI). Nilai PDI merupakan nilai yang menunjukkan distribusi ukuran partikel. Semakin rendah nilainya, semakin homogen distribusi ukuran partikelnya. Efisiensi penjerapan umumnya digunakan untuk menentukan jumlah fitokonstituen atau bahan aktif yang terjerap pada fosfolipid (Febrianti *et al.*, 2023).

Kestabilan fitosom umumnya dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti

suhu, pH, bobot jenis, dan distribusi ukuran partikel (Febrianti *et al.*, 2023)

1. Faktor suhu dan pH merupakan indikator penting karena mempengaruhi kenyamanan penggunaan dan stabilitas bahan aktif yang digunakan. Nilai pH dapat berubah.
2. Bobot jenis, Bobot jenis sangat bergantung pada suhu dan pH. Bobot jenis berubah selama penyimpanan jika suhu dan pH tidak sesuai. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh putusnya ikatan pada sistem sehingga bobot menjadi berkurang atau bertambah.

Fitosom memiliki beberapa keunggulan yang membuat pembawa fitosom cocok digunakan dalam sistem penghantaran obat. dapat mengantarkan berbagai kelompok obat peptida dan molekul protein, memberikan ekstrak non-lipofilik dan meningkatkan penyerapannya. Karena adanya ikatan fitokompatibel dari molekul fosfatidilkolin, mereka secara konsisten terikat pada pembawa untuk pengemasan yang efisien dan profil stabilitas yang lebih baik. Dibandingkan dengan senyawa pembawa vesikuler lainnya, senyawa fitosom lebih unggul karena adanya fitokonstituen yang berikatan

dengan molekul fosfolipid hidrofilik di dalam kepala kolin. Namun, dalam sistem penghantaran obat lain, molekul fosfolipid hanya menangkap fitokontituen tanpa mengikatnya secara spesifik (Febrianti *et al.*, 2023).

G. Sediaan Gel

Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV gel kadang-kadang disebut jeli, merupakan sistem semipadat terdiri dari suspense yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Gel adalah sediaan bermassa lembek, berupa suspense yang dibuat dari zarah kecil senyawa anorganik atau makromolekul senyawa organik, masing-masing terbungkus dan saling terserap oleh cairan (Elmitra & Samudra, 2018).

Gel disebut pula jelly (jeli), merupakan sediaan setengah padat dengan konsistensi amat lembut, terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar, namun terpenetrasi oleh suatu cairan. Ciri-ciri fisik sediaan gel adalah memiliki penampilan jernih hingga keruh sebagian dan sedikit berminyak hingga tidak berminyak namun mudah larut dalam air (washable jelly) (Agustiani *et al.*, 2022).

Gel umumnya merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus

cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase. Gel adalah sediaan bermassa lembek, berupa suspensi yang dibuat dari zarahkecil. Senyawa anorganik atau makromolekul senyawa organik, masing-masing terbungkus dan saling terserap oleh cairan (Formularium Nasional, hal 315). Gel adalah sediaan bermassa lembek, berupa suspensi yang dibuat dari zarah kecil senyawa anorganik atau makromolekul senyawa organik, masing-masing terbungkus dan saling terserap oleh cairan (Formularium Nasional, hal 315) (Elmitra & Samudra, 2018)

Sediaan gel (dari bahasa Latin gelu - membeku, dingin, es atau gelatus membeku) adalah campuran koloidal antara dua zat berbeda fase: padat dan cair. Penampilan gel seperti zat padat yang lunak dan kenyal (seperti jelly), namun pada rentang suhu tertentu dapat berperilaku seperti fluida (mengalir). Berdasarkan berat, kebanyakan gel seharusnya tergolong zat cair, namun mereka juga memiliki sifat seperti benda padat. Contoh gel adalah gelatin, agar-agar, dan gel rambut (Elmitra & Samudra, 2018)

Penggolongan Gel Berdasarkan Sifat Fasa Koloid (Elmitra & Samudra, 2018)

- Gel anorganik, contoh: bentonite magma
- Gel organic, pembentuk gel berupa polimer

Berdasarkan sifat pelarut (Elmitra & Samudra, 2018) :

- Hydrogel (pelarut air)

Hidrogel pada umumnya terbentuk oleh molekul polimer hidrofilik yang saling sambung silang melalui ikatan kimia atau gaya kohesi seperti interaksi ionik, ikatan hidrogen atau interaksi hidrofobik. Hidrogel mempunyai

biokompatibilitas yang tinggi sebab hidrogel mempunyai tegangan permukaan yang rendah dengan cairan biologi dan jaringan sehingga meminimalkan kekuatan adsorpsi protein dan adhesi sel; hidrogel menstimulasi sifat hidrodinamik dari gel biological, sel dan jaringan dengan berbagai cara; hidrogel bersifat lembut/lunak, elastis sehingga meminimalkan iritasi karena friksi atau mekanik pada jaringan sekitarnya. Kekurangan hidrogel yaitu memiliki kekuatan mekanik dan kekerasan yang rendah setelah mengembang. Contoh: bentonit magma, gelatin Organogel (pelarut bukan air/pelarut organik). Contoh: plastibase (suatu polietilen dengan BM rendah yang terlarut dalam minyak mineral dan didinginkan secara shock cooled), dan dispersi logam stearat dalam minyak.

- Xerogel

Gel yang telah padat dengan konsentrasi pelarut yang rendah diketahui sebagai xerogel. Xerogel sering dihasilkan oleh evaporasi pelarut, sehingga sisa-sisa kerangka gel yang tertinggal. Kondisi ini dapat dikembalikan pada keadaan semula dengan penambahan agen yang mengimibisasi, dan mengembangkan matriks gel. Contoh gelatin kering, tragakan ribbons dan acacia tears, dan sellulosa kering dan polystyrene.

Berdasarkan bentuk struktur gel (Elmitra & Samudra, 2018) :

- Komposisi acak
- Heliks
- Batang
- Bangunan kartu

Berdasarkan jenis fase terdispersi (Elmitra & Samudra, 2018) :

Gel fase tunggal, terdiri dari makromolekul organik yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dan cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik (misal karbomer) atau dari gom alam (misal tragakan). Molekul organik larut dalam fasa kontinu.

Gel sistem dua fasa, terbentuk jika masa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah. Dalam sistem ini, jika ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar, masa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma. Partikel anorganik tidak larut, hampir secara keseluruhan terdispersi pada fasa kontinu.

Bahan-Bahan Penyusun Gel (Elmitra & Samudra, 2018)

1. Zat aktif Gelling agent

Sejumlah polimer digunakan dalam pembentukan struktur yaitu gum arab, turunan selulosa, dan karbomer. Kebanyakan dari sistem tersebut berfungsi dalam media air, selain itu ada yang membentuk gel dalam cairan nonpolar. Beberapa partikel padat koloidal dapat berperilaku sebagai pembentuk gel karena terjadinya flokulasi partikel. Konsentrasi yang tinggi dari beberapa surfaktan nonionik dapat digunakan untuk menghasilkan gel yang jernih di dalam sistem yang mengandung sampai 15% minyak mineral.

2. Turunan selulosa

Hidroksi propil metilselulose (HPMC)

HPMC merupakan turunan dari metal selulosa yang memiliki ciri-ciri serbuk

atau butiran putih, tidak memiliki bau dan rasa. Sangat sukar larut dalam eter, etanol atau aseton. Dapat mudah larut dalam air panas dan akan segera menggumpal dan membentuk koloid. Mampu menjaga penguapan air sehingga secara luas banyak digunakan dalam aplikasi produk kosmetik dan aplikasi lainnya.

3. Surfaktan

Gel yang jernih dapat dihasilkan oleh kombinasi antara minyak mineral, air, dan konsentrasi yang tinggi (20-40%) dari surfaktan anionik. Kombinasi tersebut membentuk mikroemulsi. Bentuk komersial yang paling banyak untuk jenis gel ini adalah produk pembersih rambut.

4. Wax

Banyak wax yang digunakan sebagai gellants untuk media nonpolar seperti beeswax, carnauba wax, setil ester wax.

5. Polivinil alkohol

Untuk membuat gel yang dapat mengering secara cepat. Film yang terbentuk sangat kuat dan plastis sehingga memberikan kontak yang baik antara obat dan kulit. Tersedia dalam beberapa grade yang berbeda dalam viskositas dan angka penyabunan.

6. Pengawet

Meskipun beberapa basis gel resisten terhadap serangan mikroba, tetapi semua

gel mengandung banyak air sehingga membutuhkan pengawet sebagai antimikroba. Dalam pemilihan pengawet harus memperhatikan inkompatibilitasnya dengan gelling agent.

7. Chelating agent

Bertujuan untuk mencegah basis dan zat yang sensitive terhadap logam berat.

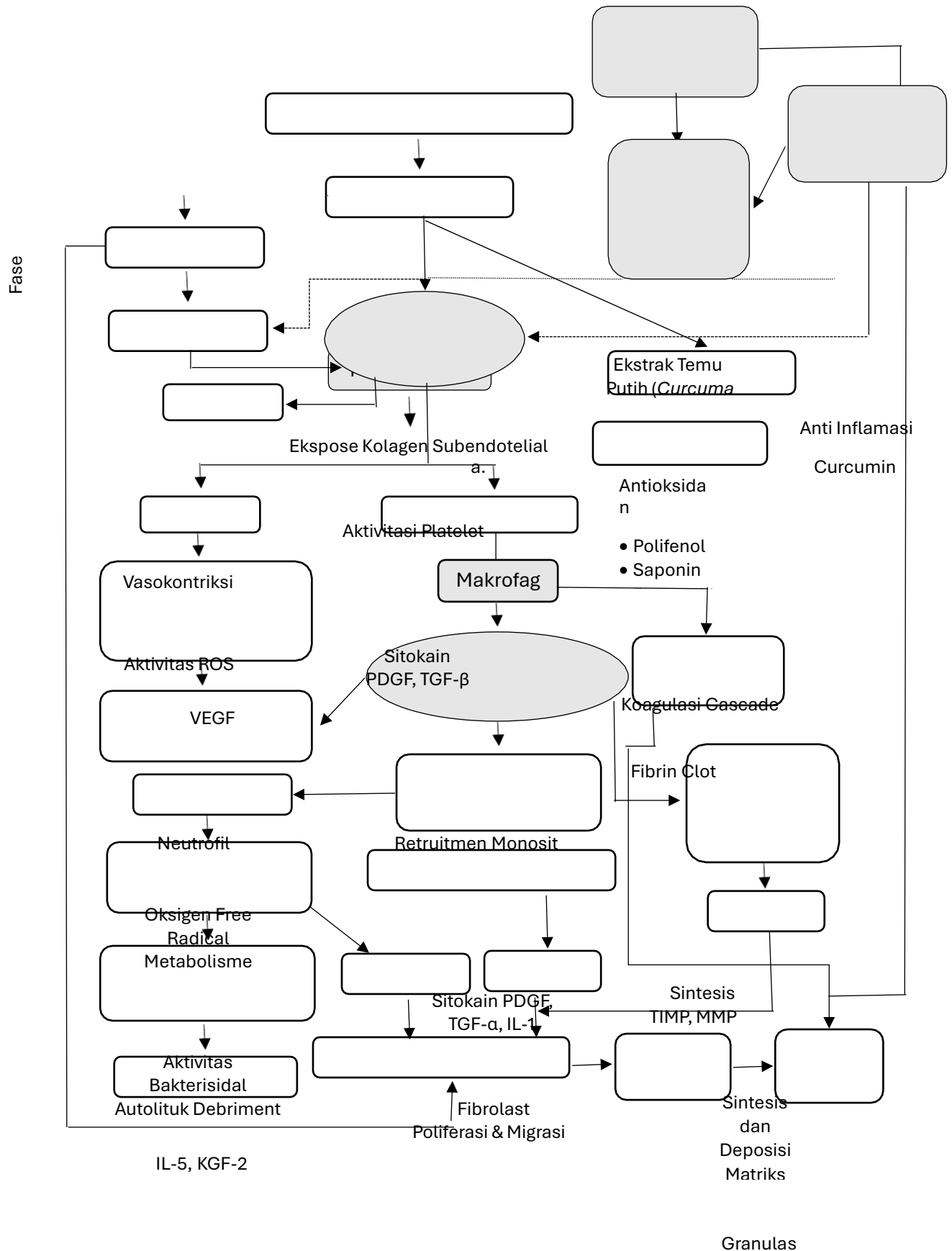
Contohnya EDTA

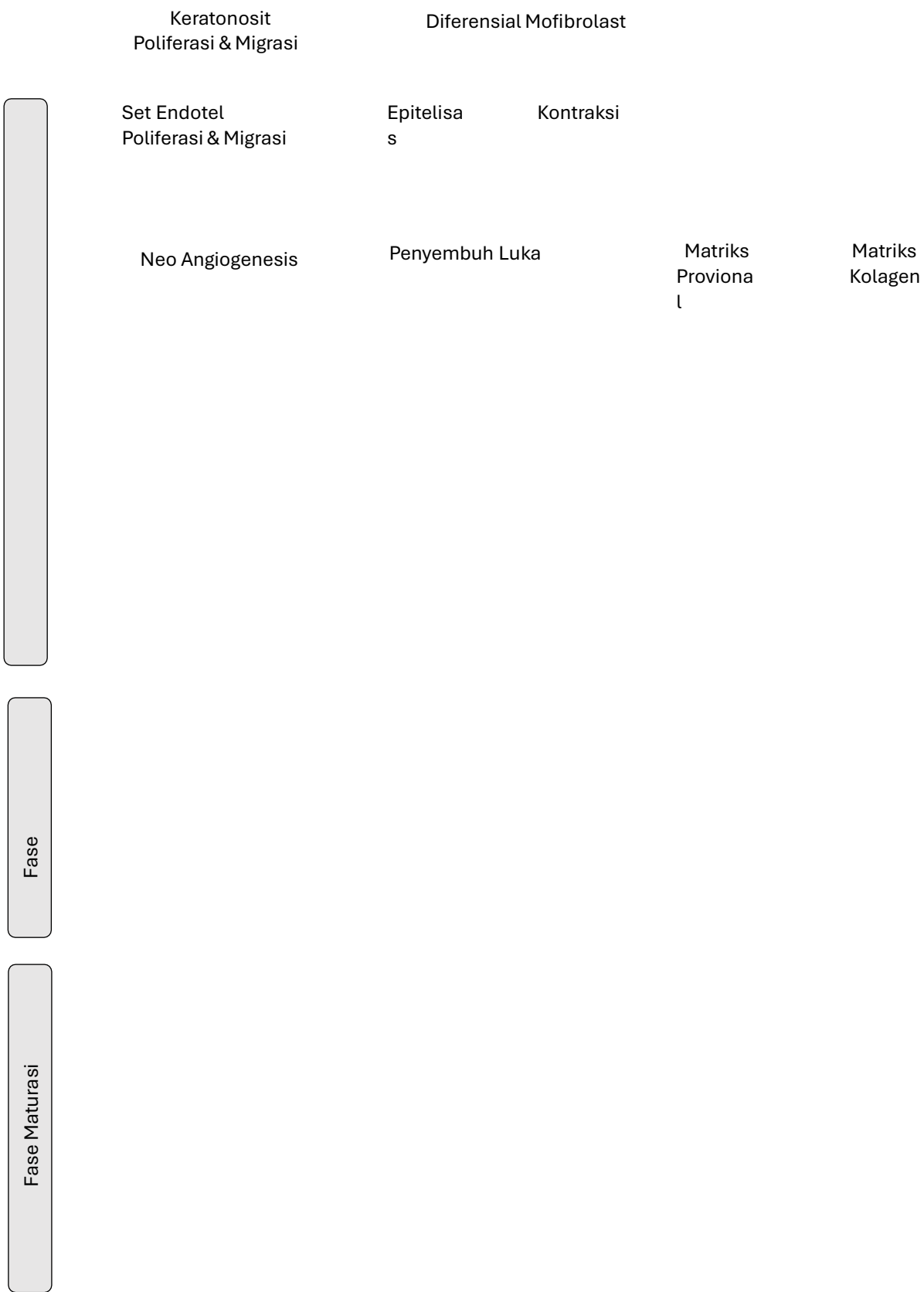
8. Penambahan Bahan higroskopis

Bertujuan untuk mencegah kehilangan air. Contohnya gliserol, propilenglikol dan sorbitol dengan konsentrasi 10-20%.

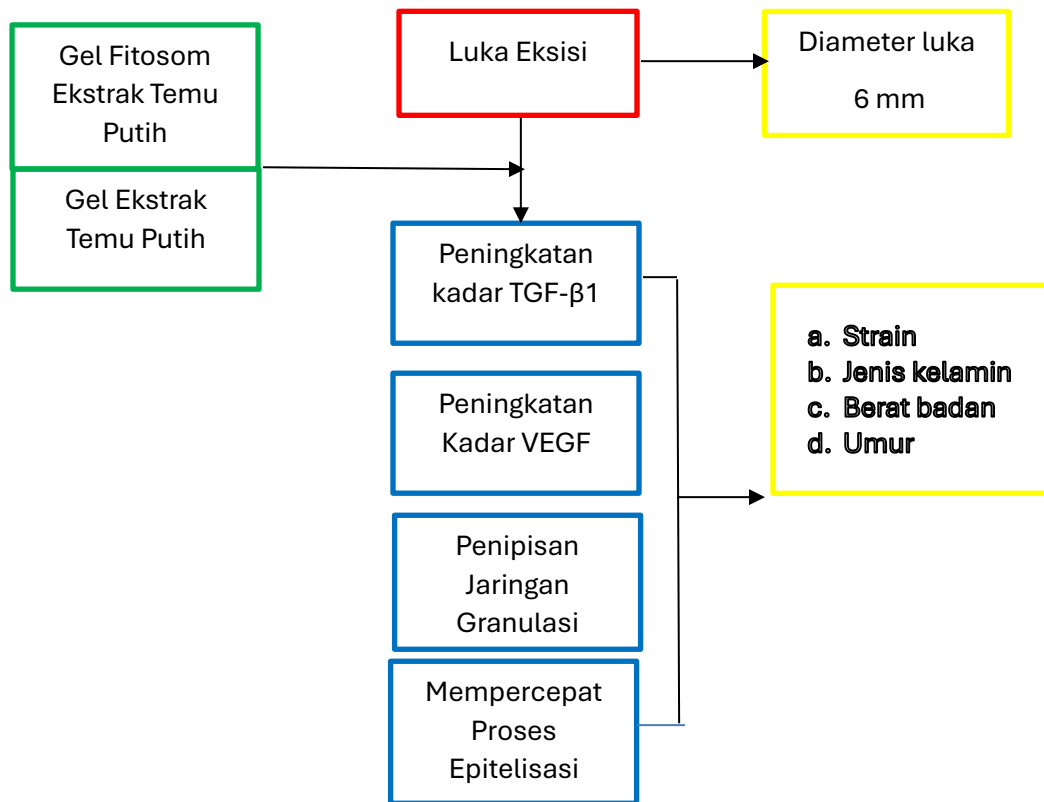
H.

Kerangka Teori





I. Kerangka Konsep



Keterangan:



: Variabel bebas



: Variabel prakondisi



: Variabel tergantung



: Variabel kendali

J. Hipotesa

1. Ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam bentuk gel fitosom mempercepat proses penutupan luka akut pada tikus model dibandingkan kelompok kontrol positif.
2. Ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam bentuk gel fitosom mempercepat penipisan lapisan granulasi jaringan dibandingkan kelompok kontrol positif
3. Ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) dalam bentuk gel fitosom mempercepat proses epitelisasi jaringan dalam proses penutupan luka akut dibandingkan Kelompok kontrol positif.
4. Sediaan gel fitosom dan ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) memberikan peningkatan kadar TGF- β 1 dalam proses penutupan luka akut.
5. Sediaan gel fitosom dan ekstrak temu putih (*C. zedoaria* Rosc.) memberikan peningkatan kadar VEGF dalam proses penutupan luka akut.