

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyembuhan luka pasca hemoroidektomi secara fisiologis idealnya berlangsung melalui tahapan terstruktur yang meliputi fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. Dalam kondisi normal, proses ini berjalan cepat, tanpa infeksi, disertai penurunan kadar TNF- α yang menandai terkendalinya peradangan lokal. Transisi kolagen dari tipe III ke tipe I juga menjadi indikator penting dalam proses maturasi luka, karena kolagen tipe I memberikan kekuatan struktural yang dibutuhkan untuk membentuk jaringan yang stabil. Penelitian Kusumo et al. (2024) menunjukkan bahwa terapi kombinasi *mesenchymal stem cells* (MSC) dengan diosmin-hesperidin secara signifikan dapat meningkatkan rasio kolagen tipe I/III serta menurunkan kadar TNF- α dan aktivitas MMP-9, mencerminkan penyembuhan luka yang sehat dan terkontrol secara fisiologis. Selain itu, penggunaan Huhuang Burn Liniment pada pasien pasca hemoroidektomi terbukti menurunkan MMP-9 dan meningkatkan IL-10, sehingga luka sembuh lebih cepat dan risiko komplikasi berkurang (Sha et al., 2022a).

Meski hemoroid merupakan kondisi yang lazim terjadi dan dapat menyerang 4,4% hingga 36,4% populasi umum (Bhattarai et al., 2023; Giannini et al., 2014), tidak semua kasus memerlukan intervensi bedah. Dalam studi retrospektif multicenter terhadap 10.940 pasien hemoroid, hanya 699 kasus (6,4%) yang menjalani hemoroidektomi, sementara sisanya ditangani secara konservatif (Moldovan et al., 2023). Namun demikian, meskipun proporsinya kecil, pasien yang menjalani hemoroidektomi tetap berisiko mengalami berbagai komplikasi pascaoperasi yang signifikan. Nyeri merupakan keluhan paling umum, dengan laporan menunjukkan bahwa hingga 90% pasien mengalami nyeri segera setelah prosedur (Moldovan et al., 2023). Untuk mengurangi keluhan ini, beberapa teknik modern seperti LigaSure dan laser hemorrhoidoplasty terbukti secara konsisten menghasilkan nyeri yang lebih rendah dibandingkan teknik konvensional (Rho et al., 2020; Raslan et al., 2024).

Selain nyeri, komplikasi lain juga sering dijumpai, seperti infeksi luka (0,6%–10%), retensi urin (0,2%–13%), perdarahan tertunda (1%–6,6%), dan stenosis anus yang dapat muncul dalam jangka panjang hingga pada 4% kasus (Mahmood et al., 2024; Moldovan et al., 2023). Faktor-faktor ini memperburuk proses penyembuhan dan meningkatkan beban perawatan pasien pascaoperasi. Waktu penyembuhan luka juga sangat dipengaruhi oleh teknik bedah yang digunakan. Teknik tertutup atau penggunaan laser memungkinkan reepitelisasi lebih cepat, dengan rata-rata waktu penyembuhan sekitar 15 hari, sedangkan metode terbuka bisa memerlukan hingga 22–24 hari (K &

Rao, 2023). Meskipun teknik operatif terus berkembang, penyembuhan luka yang optimal tetap menjadi tantangan tersendiri akibat lokasi luka yang rentan terhadap kontaminasi, nyeri yang menetap, dan risiko inflamasi berkepanjangan (Moldovan et al., 2023).

Secara fisiologis, penyembuhan luka pascaoperasi anus, termasuk hemoroidektomi, berlangsung melalui tiga fase utama: inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Fase inflamasi dimulai segera setelah luka terbentuk dan berfungsi sebagai respons awal tubuh untuk mengendalikan kerusakan jaringan. Pada fase ini, terjadi infiltrasi sel-sel imun seperti neutrofil dan makrofag yang bertugas membersihkan debris, mengeliminasi mikroba, serta memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Mekanisme ini merupakan proses fisiologis normal yang diperlukan untuk menginisiasi penyembuhan, namun pada luka anal, fase inflamasi cenderung lebih intens dan berkepanjangan. Hal ini disebabkan oleh karakteristik anatomis anus sebagai area yang terpapar langsung oleh flora usus, memiliki tingkat kelembapan tinggi, serta rentan terhadap iritasi mekanis akibat pergerakan sfingter dan paparan feses. Studi pada model tikus Wistar pasca hemoroidektomi menunjukkan ekspresi TNF- α yang tinggi dan peningkatan infiltrasi sel imun dalam tiga hari pertama pascaoperasi, yang menandakan adanya aktivitas inflamasi masif di lokasi luka (Wang et al., 2024; Ruzibayev et al., 2021).

Setelah fase inflamasi, tubuh memasuki fase proliferasi, yang secara ideal berlangsung sekitar hari ke-4 hingga ke-10. Pada fase ini, sel fibroblas mulai mendominasi area luka dan menghasilkan matriks ekstraseluler yang menjadi dasar pembentukan jaringan granulasional. Proses ini juga mencakup proliferasi sel epitel, neoangiogenesis, dan peningkatan sintesis kolagen, khususnya kolagen tipe III sebagai struktur kolagen awal yang bersifat fleksibel. Pada luka perianal, tantangan fase ini tidak hanya berasal dari kondisi lokal yang mudah terkontaminasi, tetapi juga dari perlambatan migrasi sel akibat tekanan dan gerakan otot di sekitar anus. Namun, studi menunjukkan bahwa pemberian agen topikal seperti hyaluronic acid dan beberapa bahan herbal antiinflamasi mampu meningkatkan jumlah fibroblas dan mempercepat deposisi kolagen serta reepitelisasi jaringan pada hari ke-7 hingga ke-10, bahkan pada area luka yang terletak di lokasi yang sulit seperti perianal (Cho et al., 2021a).

Fase akhir dari penyembuhan adalah fase remodeling, yang dimulai sekitar hari ke-10 dan dapat berlangsung hingga beberapa minggu, bahkan bulan. Pada fase ini, terjadi reorganisasi struktur jaringan yang telah terbentuk. Kolagen tipe III yang bersifat elastis akan secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat dan memberikan kestabilan jangka panjang pada jaringan baru. Namun, pada luka pascaoperasi anus, fase ini sering kali berlangsung lebih lambat dan tidak optimal.

Beberapa faktor yang memperlambat maturasi jaringan antara lain adalah tingkat kelembapan yang tinggi, kontaminasi dari feses, gesekan atau tarikan mekanis akibat aktivitas defekasi, dan tekanan otot sfingter anal yang terus berkontraksi. Akibatnya, remodeling jaringan menjadi tidak sempurna, dengan risiko jaringan parut yang lemah, peningkatan inflamasi residu, dan komplikasi lanjutan seperti stenosis anus atau luka residu yang tidak sembuh sempurna (Abritsova & Torchua, 2024).

Dengan mempertimbangkan karakteristik anatomis dan mikrobiologis dari area anus, luka pasca hemoroidektomi diklasifikasikan sebagai luka “high-risk” yang memerlukan perhatian khusus (Han et al., 2004; Li et al., 2024). Berbeda dari luka operasi di lokasi lain, luka di area ini memiliki kecenderungan tinggi terhadap infeksi, penyembuhan yang lambat, dan inflamasi yang tidak terkendali. Lingkungan yang selalu lembap dan terkontaminasi bukan hanya menghambat proses fisiologis penyembuhan, tetapi juga menciptakan kondisi yang mendukung kolonisasi bakteri dan memicu inflamasi sekunder. Ketegangan mekanis akibat aktivitas sfingter menambah beban biomekanik pada jaringan yang baru terbentuk. Penelitian terbaru menegaskan bahwa luka di area ini memerlukan strategi pengelolaan yang lebih kompleks, termasuk penggunaan dressing topikal yang memiliki efek antiinflamasi dan mempercepat regenerasi jaringan, seperti bahan kombinasi herbal dan regeneratif (Abritsova & Torchua, 2024). Oleh karena itu, pemahaman menyeluruh mengenai dinamika penyembuhan luka di area anus menjadi krusial, terutama dalam upaya mencari terapi suportif yang mampu mengintervensi fase kritis secara efektif dan memperbaiki kualitas penyembuhan pasca hemoroidektomi.

Salah satu penentu keberhasilan proses penyembuhan luka, terutama pada area berisiko tinggi seperti anus pasca hemoroidektomi, adalah bagaimana tubuh mengatur fase inflamasi dan remodeling jaringan secara tepat waktu. Dalam kerangka ini, keberadaan sitokin proinflamasi TNF- α memegang peranan yang sangat sentral. TNF- α dilepaskan oleh makrofag dan sel dendritik segera setelah terjadinya cedera jaringan, dan bertugas mengatur rekrutmen sel inflamasi serta menstimulasi ekspresi molekul adhesi, kemokin, dan mediator inflamasi lainnya. Selama fase inflamasi awal, kehadiran TNF- α dalam kadar tinggi bersifat fisiologis dan dibutuhkan untuk menyiapkan lingkungan biologis yang kondusif bagi fase berikutnya. Namun, secara klinis, kita mengetahui bahwa inflamasi yang terlalu kuat atau berlangsung terlalu lama justru akan menjadi penghambat penyembuhan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Vardakostas et al. (2025), kadar TNF- α terbukti menurun secara signifikan saat luka mulai memasuki fase proliferasi, dan hal ini menjadi indikator biokimia penting bahwa fase inflamasi telah berhasil dilewati dengan baik.

TNF- α juga tidak bekerja secara terisolasi. Salah satu dampak penting dari aktivitas TNF- α adalah aktivasi ekspresi enzim matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), terutama melalui jalur pensinyalan NF- κ B. MMP-9 merupakan enzim yang bertanggung jawab atas degradasi matriks ekstraseluler, termasuk kolagen tipe IV, yang perlu dirusak agar terjadi regenerasi dan reorganisasi jaringan baru. Meskipun peran MMP-9 bersifat konstruktif dalam fase awal remodeling, ekspresinya harus dikendalikan dengan ketat. Ekspresi MMP-9 yang berlebihan atau persisten secara klinis telah dikaitkan dengan pembentukan luka kronis, gangguan maturasi jaringan, dan kerapuhan pada luka pascaoperasi, termasuk luka anal yang terpapar tekanan dan kontaminasi berulang. Penelitian Agrawal et al. (2023) menunjukkan bahwa kadar MMP-9 yang tetap tinggi hingga hari ke-14 pascaoperasi merupakan penanda bahwa proses remodeling berjalan lambat dan belum mencapai tahap maturasi struktural yang diharapkan. Hal ini sejalan dengan kondisi klinis yang sering ditemukan pada pasien hemoroidektomi, di mana luka tampak granulatif namun rapuh dan tidak menunjukkan kemajuan yang signifikan dalam hal reepitelisasi.

pengukuran TNF- α dapat memberikan gambaran yang lebih utuh mengenai status luka—apakah masih berada dalam fase inflamasi aktif, berada di tahap peralihan, atau telah memasuki fase remodeling akhir. Studi oleh Perumal et al. (2021) yang mengembangkan sistem biosensor untuk mendeteksi TNF- α dan MMP-9 pada luka, berhasil memvalidasi keduanya sebagai indikator real-time terhadap status fisiologis luka secara dinamis dan non-invasif (Perumal et al., 2021).

Dalam konteks klinis hemoroidektomi, di mana lokasi luka rentan terhadap inflamasi berkepanjangan dan degradasi jaringan oleh flora bakteri, pemantauan terhadap TNF- α memiliki implikasi terapeutik yang penting. Kadar TNF- α yang menetap tinggi tanpa penurunan dalam waktu 5–7 hari pascaoperasi dapat menjadi alarm dini bahwa respons imun tidak berhasil dikendalikan, tetapi juga penentu arah intervensi klinis: apakah luka cukup dibiarkan sembuh dengan manajemen suportif, atau perlu diberikan agen antiinflamasi tambahan, terapi topikal berbasis herbal, atau bahkan penyesuaian teknik rawat luka. Dengan demikian, TNF- α adalah lebih dari sekadar biomarker merepresentasikan simpul utama dalam regulasi biologis penyembuhan luka yang jika dimanfaatkan dengan tepat, dapat meningkatkan prediksi dan kualitas luaran klinis pada pasien pasca hemoroidektomi.

Kolagen merupakan komponen utama matriks ekstraseluler yang berperan penting dalam seluruh fase penyembuhan luka. Di antara berbagai tipe kolagen, tipe I dan tipe III memiliki peran yang paling menonjol, terutama dalam proses pembentukan dan maturasi jaringan baru. Kolagen tipe III dikenal sebagai kolagen yang pertama kali muncul dalam fase awal penyembuhan, tepatnya pada tahap proliferasi, ketika aktivitas

fibroblas meningkat untuk menghasilkan matriks granulasional yang fleksibel dan mampu menunjang migrasi sel. Kolagen tipe ini bersifat lebih lunak dan berperan sebagai struktur penyangga sementara yang memfasilitasi perkembangan pembuluh darah baru dan proliferasi sel epitel. Gardeazabal dan Izeta (2024) mencatat bahwa kolagen tipe III mendominasi pada fase awal karena elastisitasnya yang mendukung adaptasi jaringan terhadap stres mekanik awal di area luka (Gardeazabal & Izeta, 2024).

Seiring berjalannya waktu dan masuknya jaringan ke fase remodeling, kolagen tipe III secara fisiologis mulai digantikan oleh kolagen tipe I. Kolagen tipe I memiliki karakteristik yang lebih kaku dan kuat secara mekanik, sehingga memberikan kekuatan tarik dan stabilitas struktural jangka panjang pada jaringan yang sedang mengalami maturasi. Proses ini menandakan transisi biologis dari jaringan granulasional menuju jaringan parut yang fungsional. Dalam studi pada model luka hewan, diketahui bahwa peningkatan ekspresi kolagen tipe I mulai signifikan pada hari ke-14 ke atas, setelah fase awal dominasi kolagen tipe III yang memuncak antara hari ke-9 hingga hari ke-20 (Makuszevska et al., 2020). Pada tahap akhir, keseimbangan antara kedua tipe kolagen ini menjadi penting untuk menentukan kualitas penyembuhan yang dihasilkan.

Rasio antara kolagen tipe I dan tipe III merupakan parameter fisiologis yang semakin sering digunakan untuk mengevaluasi progres penyembuhan luka secara kuantitatif. Rasio yang terlalu tinggi—yakni dominasi kolagen tipe I secara prematur—sering kali dikaitkan dengan pembentukan jaringan parut yang berlebihan atau hipertrofik. Sebaliknya, rasio yang terlalu rendah dapat mencerminkan kelemahan struktural dan keterlambatan proses remodeling. Studi oleh Jin et al. (2025) menunjukkan bahwa manipulasi terhadap rasio ini dapat menjadi pendekatan terapeutik yang menjanjikan. Penggunaan *recombinant human collagen type III (rhCol III)* dalam model luka terbukti menurunkan rasio kolagen I/III, mempercepat proses penyembuhan, dan mengurangi pembentukan jaringan parut yang patologis. Hasil serupa juga ditemukan dalam penelitian Li et al. (2024), yang mengonfirmasi bahwa rasio I/III yang terkendali dapat menghasilkan jaringan parut yang lebih halus dan fungsional, terutama di area luka dengan risiko tekanan mekanik tinggi.

Lebih lanjut, studi jangka panjang oleh Kananykhina et al. (2020) pada model luka abdomen mencatat bahwa pada hari ke-60 pasca luka, rasio kolagen tipe I/III yang mendekati proporsi kulit normal menjadi indikator utama pemulihan struktural penuh (Kananykhina et al., 2020). Temuan ini memperkuat pemahaman bahwa penyembuhan luka bukan hanya soal kecepatan penutupan luka, tetapi juga tentang kualitas jaringan yang terbentuk di akhir proses. Oleh karena itu, dalam konteks luka pasca hemoroidektomi yang sangat dipengaruhi oleh tekanan mekanis, kelembapan, dan kontaminasi, pemantauan dan manipulasi rasio kolagen I/III menjadi aspek penting

untuk memastikan kualitas regenerasi jaringan. Strategi intervensi yang mampu mempertahankan dominasi kolagen tipe III pada fase awal, dan kemudian mendukung peralihan ke kolagen tipe I secara bertahap, berpotensi menghasilkan penyembuhan yang lebih cepat, kuat, dan minim jaringan parut disfungsional.

Penggunaan terapi berbasis bahan alam dalam mendukung proses penyembuhan luka semakin mendapat tempat dalam penelitian eksperimental dan praklinis, terutama karena kemampuannya mengintervensi fase-fase kritis penyembuhan secara multifaktorial. Salah satu kandidat agen biologis yang menjanjikan adalah ekstrak *Piper betle* Linn., atau lebih dikenal sebagai daun sirih, yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Asia Tenggara. Berbagai studi fitokimia telah mengidentifikasi bahwa daun ini mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, eugenol, dan chavicol (Rahmawati & Fawzy, 2024). Setiap komponen tersebut memiliki aktivitas farmakologis yang saling melengkapi dalam konteks perbaikan jaringan, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri.

Flavonoid dan tanin dalam ekstrak *Piper betle* telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan, antara lain dengan menurunkan kadar malondialdehid (MDA) sebagai penanda stres oksidatif. Stres oksidatif yang tinggi pada fase inflamasi diketahui menghambat transisi ke fase proliferasi, sehingga penurunan MDA dapat mempercepat pergeseran fase inflamasi menuju regeneratif (Liên et al., 2015). Selain itu, senyawa eugenol dan chavicol yang terkandung dalam daun sirih memiliki efek antiinflamasi yang kuat, bekerja dengan menurunkan ekspresi molekul proinflamasi seperti IL-33, VCAM, dan CD248. Efek ini bukan hanya menekan aktivasi sel imun, tetapi juga mendorong proses homeostasis dan migrasi fibroblas yang lebih efisien (Ché Thi et al., 2021). Sementara itu, aktivitas antibakteri dari ekstrak ini terbukti efektif terhadap berbagai patogen kulit, termasuk *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan strain bakteri resisten lainnya, menjadikannya relevan untuk luka-luka dengan risiko infeksi tinggi seperti pada area perianal (Valle et al., 2021).

Justifikasi penggunaannya juga diperkuat oleh hasil-hasil penelitian in vitro dan in vivo yang konsisten mendukung efektivitas ekstrak ini dalam mendukung penyembuhan luka. Secara in vitro, ekstrak *Piper betle* meningkatkan proliferasi fibroblas NIH3T3 serta sel punca mesenkimal dari tali pusat manusia, yang merupakan indikator penting dalam aktivasi fase proliferasi (Liên et al., 2015; Ché Thi et al., 2021). Efek ini menunjukkan bahwa selain bersifat protektif terhadap stres oksidatif dan inflamasi, ekstrak daun sirih juga memiliki kapasitas stimulan terhadap regenerasi seluler. Sementara itu, dalam studi in vivo pada model tikus, ekstrak ini terbukti mempercepat epitelisasi dan menurunkan infiltrasi inflamasi, baik pada luka akut maupun luka bakar (Aprilyani et al., 2022).

Efektivitasnya bahkan dilaporkan sebanding dengan mupirocin, salah satu antibiotik topikal yang umum digunakan dalam manajemen luka infeksi (Valle et al., 2021).

Kombinasi dari efek biologis tersebut menjadikan *Piper betle* Linn. sebagai agen intervensi yang secara teoritis mampu mendukung seluruh spektrum penyembuhan luka: dari mengurangi beban inflamasi, melindungi jaringan dari stres oksidatif, menghambat kolonisasi mikroba patogen, hingga menstimulasi pertumbuhan dan migrasi sel fibroblas untuk pembentukan matriks baru. Dalam konteks luka pasca hemoroidektomi, yang sangat rentan terhadap inflamasi berulang dan infeksi karena lokasi anatomisnya yang lembap dan terpapar, pendekatan terapi dengan ekstrak daun sirih menawarkan potensi solusi berbasis alam yang efektif dan relatif aman. Dengan demikian, penggunaan *Piper betle* Linn. sebagai agen biologis dalam penelitian ini tidak hanya berdasar pada warisan etnofarmakologi, tetapi juga didukung oleh landasan ilmiah yang kuat dari berbagai studi eksperimental, menjadikannya pilihan rasional untuk diujikan secara sistematis dalam model luka pascaoperasi.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi potensi ekstrak *Piper betle* Linn. dalam konteks penyembuhan luka, baik melalui uji in vitro maupun in vivo. Studi yang dimuat dalam jurnal *Burns & Trauma* berjudul *Influence of phytochemicals in Piper betle Linn leaf extract on wound healing* menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih dapat meningkatkan proliferasi fibroblas (NIH3T3), mempercepat epitelisasi luka bakar dan luka eksisi pada tikus, serta menurunkan kadar malondialdehyde (MDA) sebagai indikator stres oksidatif. Meski hasil ini menjanjikan, studi tersebut belum mengevaluasi parameter imunoinflamasi seperti TNF- α , dan belum digunakan pada model luka yang kompleks seperti pasca hemoroidektomi. Demikian pula, penelitian lokal yang mengkaji efektivitas salep ekstrak daun sirih 3% pada luka akut tikus Wistar menunjukkan peningkatan kecepatan epitelisasi pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14, namun tidak menyertakan evaluasi terhadap biomarker inflamasi, serta belum diuji pada luka di area perianal yang memiliki tantangan biologis tersendiri.

Penelitian lain dari *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* yang berjudul *Piper betel leaves improve delayed wound healing in diabetic rats* menunjukkan bahwa ekstrak ini mampu meningkatkan kadar hidroksiprolin dan superoxide dismutase (SOD), serta menurunkan ekspresi 11 β -HSD-1 dan MDA pada model luka diabetes. Walaupun ini mendemonstrasikan potensi antioksidan dan promotif terhadap penyembuhan, fokus utamanya masih terbatas pada stres oksidatif tanpa mengukur peran mediator inflamasi seperti TNF- α . Penelitian yang mengevaluasi efektivitas dosis, seperti yang dilaporkan dalam *Journal of Pharmaceutical Research International*, menunjukkan bahwa konsentrasi 10% ekstrak *Piper betle* merupakan yang paling efektif untuk mempercepat

penyembuhan luka sayat, namun model luka yang digunakan tetap bersifat superfisial dan tidak menggambarkan kompleksitas luka operasi mayor di area anus.

Satu studi terbaru yang diterbitkan dalam *E3S Web of Conferences* tahun 2024 mengeksplorasi penggunaan kombinasi ekstrak *Piper betle* dengan madu Manuka dalam bentuk gel semprot. Hasilnya menunjukkan akselerasi penyembuhan luka akut secara signifikan dibandingkan kontrol. Walau menarik, studi ini masih berfokus pada luka ringan dan belum menguji aplikasi bahan tersebut pada luka pasca hemoroidektomi yang memiliki risiko kontaminasi tinggi dan proses penyembuhan yang lebih kompleks. Selain itu, tidak ada parameter molekuler yang dianalisis untuk mendukung temuan klinisnya.

Dari seluruh studi yang telah dilakukan, terlihat bahwa sebagian besar penelitian menggunakan model luka superfisial atau luka akibat diabetes, dan tidak secara spesifik meneliti efektivitas *Piper betle* pada luka pasca hemoroidektomi yang tergolong sebagai luka “high-risk” karena lokasi dan kondisi anatominya. Belum ditemukan studi yang mengevaluasi pengaruh *Piper betle* Linn. terhadap biomarker TNF- α dalam konteks penyembuhan luka anus pascaoperasi. Oleh karena itu, masih terdapat celah penelitian yang substansial dalam literatur saat ini, khususnya dalam menjawab bagaimana intervensi biologis berbasis herbal seperti ekstrak daun sirih dapat memengaruhi dinamika inflamasi dan remodeling jaringan pada luka pasca hemoroidektomi.

Berdasarkan tinjauan terhadap berbagai studi terdahulu, dapat disimpulkan bahwa penelitian mengenai penggunaan ekstrak *Piper betle* Linn. dalam konteks penyembuhan luka memang telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, terutama dalam hal peningkatan proliferasi fibroblas, percepatan epitelisasi, serta penurunan stres oksidatif. Namun, sebagian besar penelitian tersebut masih terbatas pada model luka superfisial atau luka metabolik seperti pada hewan diabetes, dan belum diarahkan pada luka pasca hemoroidektomi yang memiliki tantangan fisiologis dan klinis yang jauh lebih kompleks. Selain itu, belum ada penelitian yang secara simultan mengevaluasi perubahan kadar TNF- α sebagai biomarker inflamasi dan remodeling jaringan, bersamaan dengan penilaian rasio kolagen tipe I dan III sebagai penanda maturasi struktural luka. Kondisi ini menunjukkan adanya kekosongan data pada aspek mekanistik maupun kontekstual, terutama dalam kaitannya dengan luka di area perianal yang tergolong sebagai luka berisiko tinggi. Berdasarkan kekosongan data klinis dan mekanistik inilah, penelitian ini dirancang untuk mengevaluasi secara sistematis pengaruh pemberian ekstrak *Piper betle* Linn. terhadap penyembuhan luka pasca hemoroidektomi, melalui pendekatan biologis yang mencakup pengukuran rasio kolagen tipe I/III serta kadar TNF- α pada model tikus Wistar.

1.2. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut ini.

1. Apakah ekstrak daun sirih menurunkan kadar TNF- α ?
2. Apakah ekstrak daun sirih meningkatkan rasio kolagen I?
3. Apakah ekstrak daun sirih meningkatkan rasio kolagen III?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efek ekstrak daun sirih pada penyembuhan luka pasca hemoroidektomi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis apakah pemberian ekstrak *Piper betle* Linn. (daun sirih) dapat menurunkan kadar TNF- α pada jaringan luka pasca hemoroidektomi.
2. Untuk menganalisis apakah ekstrak daun sirih dapat meningkatkan rasio kolagen tipe I sebagai indikator maturasi jaringan selama fase remodeling.
3. Untuk menganalisis apakah ekstrak daun sirih dapat meningkatkan rasio kolagen tipe III sebagai indikator maturasi jaringan selama fase proliferasi .

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi teoritis dalam pengembangan ilmu biomedis, khususnya di bidang penyembuhan luka dan terapi berbasis bahan alam. Dengan menilai pengaruh ekstrak *Piper betle* Linn. terhadap parameter biologis penting seperti TNF- α , dan rasio kolagen tipe I terhadap tipe III, penelitian ini akan menambah bukti ilmiah yang mendukung efektivitas farmakologis daun sirih sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, dan promotif regenerasi jaringan. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi referensi bagi pengembangan model-model terapi luka lainnya yang mempertimbangkan keterlibatan molekuler secara lebih spesifik.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat memberikan dasar ilmiah bagi penggunaan *Piper betle* Linn. sebagai alternatif terapi suportif dalam manajemen luka pasca operasi, terutama pada kasus hemoroidektomi yang memiliki risiko komplikasi tinggi. Dengan menggunakan pendekatan berbasis bukti, hasil penelitian ini berpotensi mendukung integrasi bahan herbal lokal dalam praktik klinis yang lebih rasional dan terstandar. Selain itu, hasil ini juga dapat menjadi dasar pertimbangan untuk

pengembangan sediaan topikal yang aman, efektif, dan ekonomis untuk mempercepat penyembuhan luka operasi di lingkungan pelayanan kesehatan.

1.5. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada model hewan laboratorium berupa tikus Wistar jantan, yang secara fisiologis dan imunologis dapat merepresentasikan proses penyembuhan luka pada mamalia. Fokus utama penelitian adalah mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak *Piper betle* Linn. terhadap penyembuhan luka pasca hemoroidektomi, melalui pengukuran parameter biologis yang mencakup kadar sitokin proinflamasi TNF- α , serta rasio kolagen tipe I dan tipe III sebagai indikator maturasi jaringan. Luka yang diamati merupakan hasil hemoroidektomi buatan yang dikontrol secara eksperimental, sehingga memungkinkan analisis yang sistematis dan terukur terhadap pengaruh intervensi herbal terhadap dinamika penyembuhan luka di area anus.

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

2.1. Hemoroidektomi

2.1.1. Definisi

Hemoroidektomi merupakan prosedur pembedahan yang secara langsung mengangkat jaringan hemoroid, terutama pada pasien dengan kondisi hemoroid derajat III dan IV. Hemoroid derajat lanjut sering kali disertai dengan gejala yang membandel seperti perdarahan persisten, rasa tidak nyaman saat defekasi, serta prolaps mukosa yang tidak lagi dapat direduksi secara spontan atau manual. Dalam situasi seperti itu, pendekatan konservatif cenderung tidak efektif, dan hemoroidektomi menjadi satu-satunya intervensi yang memberikan hasil terapeutik yang bersifat definitif.

Secara historis, hemoroidektomi telah lama dikenal sebagai pilihan utama untuk penatalaksanaan hemoroid yang gagal ditangani dengan metode non-invasif. Pendekatan konservatif seperti pemberian obat pelunak feses, diet tinggi serat, hingga teknik invasif minimal seperti skleroterapi dan ligasi karet memiliki keterbatasan pada kasus dengan prolaps berat dan hemoroid yang mengalami trombosis berulang. Dalam studi retrospektif yang dilakukan oleh Moldovan et al. (2023), ditemukan bahwa hemoroidektomi tetap menjadi terapi standar untuk hemoroid derajat lanjut yang tidak memberikan respons terhadap terapi konservatif, dengan tingkat keberhasilan jangka panjang yang signifikan dalam mencegah rekurensi dan mengembalikan fungsi anorektal.

Namun, meskipun memiliki nilai terapeutik yang tinggi, hemoroidektomi tidak terlepas dari tantangan klinis yang melekat pada prosedur tersebut. Luka pasca eksisi terbentuk di area perianal yang kaya persarafan somatik dan merupakan wilayah dengan tingkat kontaminasi mikroba yang tinggi karena berdekatan langsung dengan kanal anal. Hal ini menyebabkan nyeri pascaoperasi menjadi salah satu keluhan yang paling sering dilaporkan pasien, disertai risiko infeksi, penyembuhan luka yang lambat, serta komplikasi jangka panjang seperti stenosis anus atau gangguan kontinensia. Kompleksitas inilah yang menjadikan hemoroidektomi bukan sekadar tindakan eksisi, tetapi juga prosedur yang memerlukan manajemen luka lanjutan yang cermat dan berkelanjutan.

Oleh karena itu, dalam kerangka penelitian yang mengevaluasi strategi perbaikan penyembuhan luka, memahami definisi dan esensi klinis dari hemoroidektomi menjadi langkah awal yang krusial. Tidak hanya sebagai prosedur pengangkatan jaringan, tetapi juga sebagai model cedera jaringan

kompleks dengan implikasi inflamasi, mekanis, dan mikrobiologis yang khas. Pemilihan hemoroidektomi sebagai titik tolak dalam penelitian ini bertumpu pada argumen bahwa luka pasca prosedur ini menyediakan tantangan biologis yang relevan untuk menguji efektivitas agen intervensi, termasuk terapi topikal berbasis bahan alam yang bekerja melalui modulasi inflamasi dan percepatan *remodeling* jaringan.

2.1.2. Teknik Hemoroidektomi

Teknik hemoroidektomi telah berkembang dari metode eksisi konvensional hingga prosedur berbasis teknologi termal yang lebih modern. Setiap pendekatan memiliki kelebihan dan keterbatasan masing-masing, terutama terkait dengan tingkat nyeri pascaoperasi, durasi penyembuhan, dan risiko komplikasi jangka panjang. Secara umum, teknik hemoroidektomi dibagi menjadi dua kategori besar: teknik terbuka (*open*) dan tertutup (*closed*), serta teknik berbasis energi seperti LigaSure dan laser hemorrhoidoplasty.

Teknik Milligan-Morgan, atau hemoroidektomi terbuka, merupakan metode eksisi klasik di mana jaringan hemoroid diangkat dan luka dibiarkan terbuka untuk menyembuh secara sekunder. Metode ini masih digunakan secara luas karena sederhana dan dapat diterapkan di berbagai fasilitas layanan kesehatan, namun sering dikaitkan dengan nyeri pascaoperasi yang cukup signifikan dan durasi penyembuhan yang relatif lebih lama. Sebaliknya, teknik Ferguson atau hemoroidektomi tertutup melibatkan penjahitan luka pasca eksisi untuk mempercepat proses epitelisasi. Penutupan luka diyakini mampu mengurangi rasa nyeri dan mempercepat perbaikan jaringan, meskipun tetap memerlukan kontrol ketat terhadap risiko infeksi dan hematoma.

Perkembangan teknologi bedah memunculkan teknik berbasis energi seperti LigaSure dan laser hemorrhoidoplasty (Gambar 2.1), yang menawarkan keunggulan dari sisi hemostasis, durasi tindakan yang lebih singkat, serta nyeri pascaoperasi yang lebih ringan. Mahmood et al. (2024) dalam kajian komparatif menunjukkan bahwa teknik tertutup menghasilkan penyembuhan lebih cepat dan tingkat komplikasi yang lebih rendah dibandingkan teknik terbuka. Sementara itu, Raslan et al. (2024) melaporkan bahwa penggunaan laser hemorrhoidoplasty secara signifikan mengurangi intensitas nyeri pascaoperasi dan mempercepat waktu kembali ke aktivitas normal. Penggunaan energi termal yang terkonsentrasi dianggap dapat mengurangi kerusakan jaringan sekitar, sekaligus mempercepat respons vaskular dan perbaikan luka.



Gambar 2. 1 Laser Hemorrhoidoplasty

Namun, pilihan teknik tidak semata ditentukan oleh efektivitas prosedur, melainkan juga oleh kondisi klinis pasien, sumber daya yang tersedia, dan preferensi operator. Di banyak tempat, teknik Milligan-Morgan masih menjadi pilihan karena ketersediaannya yang luas dan biaya yang relatif rendah. Sementara itu, teknik berbasis energi cenderung digunakan di pusat layanan dengan fasilitas yang lebih lengkap dan akses terhadap teknologi terkini. Dalam konteks penelitian ini, pemahaman terhadap berbagai teknik hemoroidektomi menjadi penting untuk menyadari bahwa luka yang dihasilkan dari tiap prosedur memiliki karakteristik yang berbeda, baik dari sisi kedalaman cedera, luas jaringan yang terlibat, maupun tingkat inflamasi pascaoperatif.

Dengan mempertimbangkan hal tersebut, penting untuk mencermati bahwa penyembuhan luka pasca hemoroidektomi bukan hanya dipengaruhi oleh agen

terapi yang digunakan, tetapi juga sangat erat kaitannya dengan teknik bedah yang dilakukan. Oleh karena itu, studi yang mengevaluasi efektivitas intervensi biologis, seperti penggunaan ekstrak herbal untuk modulasi inflamasi dan stimulasi epitelisasi, perlu menyertakan pertimbangan terhadap karakteristik luka spesifik dari masing-masing teknik. Hal ini menjadi dasar penting dalam menyusun model penelitian eksperimental yang valid dan relevan secara klinis.

2.1.3.Indikasi Hemoroidektomi

Keputusan untuk melakukan hemoroidektomi tidak berdasar pada keberadaan hemoroid semata, melainkan pada kompleksitas gejala, derajat prolaps, dan kegagalan terapi konservatif. Hemoroid derajat III dan IV merupakan indikasi utama prosedur ini, terutama ketika prolaps tidak lagi dapat direduksi secara manual dan perdarahan terjadi berulang, mengganggu aktivitas harian, bahkan menyebabkan anemia kronik. Dalam situasi semacam itu, tindakan pembedahan menjadi pendekatan yang lebih rasional dibandingkan terus melanjutkan terapi non-invasif yang terbukti tidak efektif secara klinis.



Gambar 2. 2 Penilaian Hemoroid

Hemoroid derajat III ditandai dengan prolaps yang masih dapat direduksi secara manual, namun seringkali memerlukan upaya yang tidak nyaman dan tidak selalu berhasil. Sementara hemoroid derajat IV menunjukkan prolaps permanen yang tidak dapat direduksi sama sekali, serta memiliki risiko tinggi mengalami trombosis, erosi mukosa, dan infeksi sekunder. Pada kondisi ini, penggunaan agen topikal, diet serat, atau prosedur *rubber band ligation* kerap kali tidak memberikan perbaikan berarti. Dixit et al. (2024) menegaskan bahwa hemoroidektomi merupakan terapi definitif untuk pasien hemoroid kronis yang tidak lagi merespons pendekatan konservatif, terutama pada kelompok dengan keluhan perdarahan masif dan prolaps irreduksibel (Dixit et al., 2024).

Selain faktor derajat, indikasi hemoroidektomi juga dapat ditentukan oleh adanya komplikasi tambahan. Hemoroid yang mengalami trombosis berulang atau menyebabkan nyeri hebat dan gangguan defekasi kronis, misalnya,

seringkali menjadi alasan tindakan dilakukan lebih awal. Pasien dengan gangguan pembekuan darah atau kondisi sistemik lain yang memperburuk gejala juga termasuk dalam kelompok yang lebih cepat diarahkan ke pembedahan. Dalam beberapa kasus, kebutuhan hemoroidektomi juga muncul saat pasien akan menjalani prosedur rektal atau urologi lainnya, dan hemoroid derajat lanjut dianggap sebagai faktor risiko perdarahan atau infeksi.

Indikasi tidak selalu bersifat mutlak, tetapi sangat kontekstual. Dalam praktik klinis, keputusan untuk melakukan hemoroidektomi juga memperhitungkan usia, status imunitas, toleransi nyeri, serta ekspektasi pasien terhadap hasil akhir. Dengan demikian, hemoroidektomi bukan hanya sekadar prosedur untuk mengangkat jaringan yang membengkak, melainkan bagian dari strategi jangka panjang dalam mengatasi gangguan anorektal yang telah berulang dan menetap. Penelitian ini menempatkan hemoroidektomi bukan sebagai latar belakang medis semata, tetapi sebagai titik awal dari luka yang kompleks, yang menuntut pendekatan penyembuhan berbasis biologis dan molekuler yang lebih adaptif terhadap tantangan perianal.

2.1.4. Komplikasi Pasca Hemoroidektomi

Meskipun hemoroidektomi merupakan terapi definitif untuk hemoroid derajat lanjut, tindakan ini sering kali diikuti oleh serangkaian komplikasi yang tidak ringan, terutama pada fase awal pascaoperasi. Komplikasi yang paling sering dilaporkan adalah nyeri hebat di area perianal, yang terjadi akibat eksisi jaringan pada wilayah dengan kepadatan tinggi serabut saraf somatik. Rasa nyeri tidak hanya menurunkan kenyamanan pasien, tetapi juga dapat menghambat aktivitas defekasi, meningkatkan retensi tinja, dan secara tidak langsung memperpanjang waktu penyembuhan. Retensi urin, perdarahan sekunder, infeksi, dan pembentukan stenosis anus juga merupakan komplikasi yang perlu diperhitungkan, terutama jika luka tidak sembuh secara optimal atau terjadi gangguan dalam proses *remodeling* jaringan.

Tingkat nyeri pasca hemoroidektomi sangat dipengaruhi oleh teknik yang digunakan, kedalaman eksisi, serta kondisi dasar jaringan pasien. Luka terbuka dari hemoroidektomi Milligan-Morgan, misalnya, seringkali memerlukan waktu pemulihan lebih lama dibanding luka dari teknik tertutup atau laser. Namun, terlepas dari jenis teknik yang dipilih, lokasi luka pada kanal anal dan sekitarnya tetap menghadirkan tantangan biologis yang tidak bisa diabaikan. Jaringan perianal berada dalam lingkungan yang lembap, tertutup, dan mudah terpapar kontaminasi mikroba dari feses. Selain itu, aktivitas sfingter anal yang terus

bergerak memberi tekanan mekanik konstan terhadap jaringan yang sedang mengalami penyembuhan.

Studi oleh Sha et al. (2022) menunjukkan bahwa luka di area anus memiliki kecenderungan untuk menyembuh lebih lambat dibandingkan luka pada area tubuh lain, sebagian besar disebabkan oleh kontaminasi feces dan inflamasi yang berkepanjangan. Kadar *matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)*, salah satu indikator degradasi matriks ekstraseluler yang berlebihan, ditemukan meningkat signifikan dalam luka pasca hemoroidektomi yang mengalami gangguan pemulihan. Kondisi ini memperpanjang fase inflamasi dan menghambat pembentukan jaringan granulasional yang sehat. Temuan serupa juga diungkapkan oleh Ruzibayev et al. (2021), yang melaporkan bahwa luka perianal menunjukkan profil penyembuhan yang tertunda, dengan dominasi infiltrat sel inflamasi yang menetap dan keterlambatan transisi ke fase proliferaif.

Selain proses biologis yang kompleks, faktor fungsional juga memperumit penyembuhan. Gerakan sfingter yang tidak dapat dihentikan sepenuhnya menciptakan gesekan dan tarikan konstan terhadap luka, yang pada kondisi tertentu bisa menyebabkan re-luka atau *dehiscence*. Kombinasi antara tekanan mekanis dan respons inflamasi yang tak terkendali menjadi faktor utama yang menjelaskan mengapa luka pasca hemoroidektomi cenderung lebih sulit ditangani dibanding luka pembedahan pada lokasi lain.

Oleh karena itu, strategi penyembuhan pada pasien pasca hemoroidektomi tidak bisa hanya mengandalkan prinsip umum perawatan luka. Dibutuhkan pendekatan yang lebih spesifik, baik dalam aspek pengendalian inflamasi, perlindungan terhadap infeksi, maupun stimulasi regenerasi jaringan yang sesuai dengan kondisi lokal. Dalam kerangka ini, kebutuhan akan agen topikal atau intervensi biologis yang dapat mengatasi tantangan khas luka perianal menjadi semakin relevan dan mendesak untuk diteliti lebih lanjut.

2.1.5. Kebutuhan Intervensi Tambahan

Penyembuhan luka pasca hemoroidektomi bukanlah proses yang sederhana. Kompleksitas biologis luka perianal menempatkannya pada kategori luka risiko tinggi—tidak hanya karena letaknya yang dekat dengan sumber kontaminasi, tetapi juga karena lingkungan fisiologisnya yang tidak mendukung penyembuhan spontan secara optimal. Di sinilah muncul kebutuhan akan intervensi tambahan, khususnya agen topikal yang secara aktif dapat mempercepat epitelisasi, mengendalikan peradangan lokal, serta mencegah infeksi sekunder yang sering kali memperburuk luaran pasca operasi.

Secara biologis, luka pasca hemoroidektomi harus melewati tahapan penyembuhan klasik: inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Namun, pada kondisi perianal, fase inflamasi kerap berlangsung lebih lama, ditandai dengan peningkatan mediator proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (*TNF-α*) dan aktivitas berlebihan enzim proteolitik seperti *matrix metalloproteinase-9* (*MMP-9*). Kedua molekul ini terlibat langsung dalam regulasi rekrutmen sel imun dan degradasi matriks, tetapi ketika tidak terkontrol, justru menghambat pembentukan jaringan baru yang stabil. Penurunan kadar *TNF-α* dan *MMP-9* telah dikaitkan dengan peralihan yang lebih cepat ke fase proliferaatif, serta peningkatan kualitas jaringan hasil penyembuhan.

Dalam studi eksperimental pada model hewan, Wang et al. (2024) menunjukkan bahwa penggunaan topikal berbasis herbal mampu menurunkan kadar *TNF-α* secara signifikan dan mempercepat epitelisasi luka pasca hemoroidektomi (Wang et al., 2024a). Efek ini dikaitkan dengan aktivitas antiinflamasi senyawa aktif yang menekan infiltrasi sel inflamasi, sekaligus menstimulasi aktivitas fibroblas dan pembentukan kolagen awal. Mekanisme semacam ini memberi arah baru dalam pendekatan terapi luka, yang tidak hanya bersifat suportif seperti balutan dan analgetik, tetapi aktif memodulasi proses biologis penyembuhan di tingkat molekuler.

Selain kontrol inflamasi, intervensi tambahan juga diharapkan mampu menciptakan lingkungan luka yang lebih bersih dan kondusif untuk regenerasi. Aktivitas antibakteri, perlindungan terhadap iritasi mekanis, serta stabilisasi matriks ekstraseluler menjadi komponen penting yang harus dimiliki oleh agen topikal yang digunakan. Dalam konteks ini, pengembangan sediaan yang bersifat multifungsi—antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, sekaligus stimulatif terhadap pembentukan kolagen—semakin relevan untuk diterapkan, khususnya pada luka yang bersifat terbuka dan berada di lokasi yang sulit untuk dijaga sterilitasnya secara absolut.

Melihat tantangan biologis dan risiko klinis yang dihadapi pasien pasca hemoroidektomi, kebutuhan akan agen penyembuh yang tidak hanya mempercepat waktu pemulihan tetapi juga mengurangi risiko komplikasi menjadi semakin nyata. Terapi tambahan semacam ini berpotensi tidak hanya memperbaiki hasil penyembuhan secara struktural, tetapi juga meningkatkan kenyamanan pasien, memperpendek waktu rawat, dan menurunkan beban biaya perawatan. Penelitian ini menempatkan intervensi tersebut sebagai fokus utama, dengan menilai dampaknya secara biologis melalui parameter inflamasi dan

regenerasi jaringan, serta melalui gambaran histologis yang dapat menggambarkan arah pemulihan luka secara lebih objektif.

2.2. Penyembuhan Luka

2.2.1. Definisi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah proses biologis kompleks yang bertujuan mengembalikan integritas jaringan setelah mengalami cedera. Proses ini melibatkan interaksi dinamis antara berbagai jenis sel, mediator molekuler, dan komponen struktural seperti kolagen dan matriks ekstraseluler. Dalam konteks fisiologis, penyembuhan luka tidak sekadar menutup permukaan yang rusak, tetapi mencerminkan upaya sistem tubuh untuk merekonstruksi jaringan yang tidak hanya serupa secara morfologis, tetapi juga fungsional. Oleh karena itu, keberhasilan penyembuhan tidak dapat diukur hanya dari kecepatan epitelisasi, tetapi juga dari stabilitas, elastisitas, dan kekuatan struktural jaringan yang terbentuk.

Sebagaimana dijelaskan oleh Gardeazabal dan Izeta (2024), penyembuhan luka merupakan proses regeneratif yang berlangsung dalam tahapan yang tumpang tindih: fase inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Masing-masing fase tidak berdiri secara kaku, tetapi saling melanjutkan dan berinteraksi dalam waktu yang bisa sangat bergantung pada jenis luka, lokasi, dan status fisiologis individu. Sel-sel seperti neutrofil, makrofag, fibroblas, dan endotelium vaskular berperan secara bergantian dan simultan untuk membentuk lingkungan mikro yang mendukung pemulihan. Mediator seperti *tumor necrosis factor-alpha* (*TNF- α*), *interleukin*, dan *matrix metalloproteinase* (*MMP*) turut menentukan arah dan kecepatan pemulihan, baik dengan memfasilitasi perombakan jaringan lama maupun merangsang pembentukan jaringan baru.

Dalam konteks luka pasca hemoroidektomi, proses ini menjadi lebih kompleks. Luka yang terbentuk berada di area dengan karakteristik unik: lembap, mudah terpapar feses, dan secara anatomis selalu terlibat dalam aktivitas biomekanik seperti defekasi dan kontraksi sfingter. Proses penyembuhan di area ini tidak hanya membutuhkan kontrol inflamasi yang efektif, tetapi juga kestabilan struktural yang lebih tinggi untuk mencegah terjadinya komplikasi seperti stenosis, perdarahan sekunder, atau penyembuhan yang tidak sempurna. Oleh karena itu, memahami definisi penyembuhan luka tidak dapat dilepaskan dari konteks spesifik jenis luka yang sedang dikaji. Pendekatan biologis dalam penelitian ini bertujuan membaca penyembuhan sebagai proses bertahap yang dapat

dimodulasi, dipercepat, dan diarahkan melalui intervensi berbasis bukti—baik dengan agen farmakologis maupun bahan alami yang memiliki potensi bioaktif.

2.2.2. Tahapan Fisiologis Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan rangkaian proses biologis yang tersusun dalam tiga fase utama: inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Meskipun secara konseptual dibagi secara berurutan, ketiga fase ini dalam praktiknya saling tumpang tindih dan berlangsung dinamis. Setiap fase menandai perubahan dominasi seluler, aktivitas molekuler, dan pergeseran fungsi biologis jaringan. Pemahaman terhadap tahapan ini menjadi penting, karena setiap gangguan atau keterlambatan dalam satu fase dapat berdampak langsung pada keseluruhan hasil akhir penyembuhan. Dalam konteks luka pasca hemoroidektomi, kompleksitas biologis dan anatomi lokal menuntut fase-fase ini berlangsung secara terarah dan efisien agar mencegah komplikasi seperti luka kronik, infeksi sekunder, atau jaringan parut yang disfungsional.

a) Fase Inflamasi (0–3 hari)

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya cedera. Aktivasi trombosit menjadi langkah awal yang memicu pembentukan sumbat fibrin dan pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti histamin, *tumor necrosis factor-alpha* (*TNF- α*), dan *interleukin-1 beta* (*IL-1 β*). Mediator-mediator ini berperan dalam meningkatkan permeabilitas vaskular dan memfasilitasi rekrutmen sel imun ke lokasi luka. Neutrofil menjadi sel dominan pada hari pertama, diikuti oleh makrofag yang mengambil alih peran fagositik dan sekresi faktor pertumbuhan pada hari kedua hingga ketiga.

Dalam studi eksperimental, Wang et al. (2024) menunjukkan bahwa kadar *TNF- α* meningkat tajam pada hari ketiga pasca hemoroidektomi, menandakan respons inflamasi awal yang aktif. Kadar *TNF- α* yang tinggi dapat memperkuat aktivitas sistem imun dalam membersihkan debris dan patogen, namun jika tidak segera dikendalikan, kondisi ini dapat memperpanjang fase inflamasi dan menghambat transisi ke fase berikutnya. Oleh sebab itu, fase inflamasi memerlukan keseimbangan yang tepat antara aktivasi dan resolusi, terutama di lokasi luka yang terpapar kontaminasi seperti area perianal.

b) Fase Proliferasi (3–10 hari)

Setelah fase inflamasi mulai mereda, jaringan memasuki fase proliferasi yang ditandai oleh aktivasi fibroblas, pembentukan jaringan granulasional, serta pertumbuhan kapiler baru melalui proses angiogenesis. Fibroblas berperan utama dalam sintesis *kolagen tipe III*, yang menjadi matriks sementara untuk mendukung

pertumbuhan jaringan baru. Selain itu, proses reepitelisasi juga berlangsung aktif melalui migrasi dan proliferasi sel epitel dari tepi luka.

Cho et al. (2021) dalam penelitiannya terhadap luka perianal menunjukkan bahwa fibroblas mulai aktif pada hari keempat dan mencapai puncak aktivitasnya pada hari ke-7 hingga ke-10. Produksi *kolagen tipe III* selama fase ini bukan hanya sebagai pengisi ruang, tetapi juga sebagai kerangka struktural yang fleksibel untuk mendukung pembentukan pembuluh darah dan migrasi sel imun yang tersisa. Kualitas dan kecepatan fase proliferasi sangat menentukan seberapa cepat luka bertransisi ke tahap pematangan. Keterlambatan pada fase ini sering dikaitkan dengan risiko luka terbuka kronik dan infeksi sekunder, terutama pada luka yang sulit dikontrol secara mekanis dan mikrobiologis seperti luka pasca hemoroidektomi.

c) Fase Remodeling (10 hari – minggu ke-4)

Fase terakhir, yaitu *remodeling*, merupakan tahap pematangan jaringan di mana *kolagen tipe III* secara bertahap digantikan oleh *kolagen tipe I*. Kolagen tipe I memiliki kekuatan tarik yang lebih besar dan menjadi fondasi utama jaringan ikat dewasa. Proses reorganisasi matriks ini dibantu oleh aktivitas enzim seperti *matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)*, yang memfasilitasi degradasi kolagen lama dan memungkinkan pengaturan ulang struktur jaringan.

Jin et al. (2025) mencatat bahwa peningkatan rasio kolagen tipe I terhadap tipe III dalam fase *remodeling* menjadi indikator penting dari kualitas akhir jaringan hasil penyembuhan. Mereka juga menunjukkan bahwa pemberian terapi kolagen eksogen atau agen yang memengaruhi ekspresi MMP dapat memodulasi transisi ini dan mempercepat pematangan luka. Namun, proses ini berjalan secara bertahap dan sangat dipengaruhi oleh tekanan mekanik, status imun, dan stabilitas lingkungan luka. Pada luka perianal, proses *remodeling* cenderung lebih lambat akibat gesekan, kelembapan, dan aktivitas otot sfingter yang mengganggu organisasi ulang jaringan.

Melalui pemahaman terhadap tiga fase ini, pendekatan terapeutik terhadap luka pascaoperasi tidak lagi terbatas pada mempercepat penutupan luka, tetapi juga diarahkan pada pengendalian inflamasi awal, stimulasi sintesis matriks yang sehat, dan dukungan terhadap *remodeling* jaringan yang berfungsi secara biomekanik. Kerangka inilah yang menjadi dasar biologis dari desain penelitian ini, terutama dalam mengevaluasi apakah intervensi seperti ekstrak *Piper betle Linn.* dapat mendukung transisi fase secara fisiologis dan menghasilkan jaringan penyembuh yang optimal.

2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses yang sangat bergantung pada keseimbangan antara kondisi lokal luka, status fisiologis sistemik pasien, serta intervensi yang diterapkan selama proses perawatan. Ketiganya tidak bekerja secara terpisah, tetapi saling mempengaruhi dalam menentukan kecepatan, arah, dan hasil akhir dari perbaikan jaringan. Pada luka pasca hemoroidektomi, kompleksitas ini menjadi semakin nyata karena sifat anatomis perianal yang menempatkan luka dalam tekanan biologis dan mekanis yang tinggi. Setiap faktor, baik intrinsik maupun ekstrinsik, harus dipertimbangkan secara menyeluruh untuk memahami mengapa beberapa luka sembuh lebih cepat dan lebih baik dibanding yang lain, meskipun mengalami cedera yang serupa.

Secara lokal, faktor-faktor seperti infeksi, perfusi darah, pH jaringan, dan keberadaan jaringan nekrotik memainkan peran langsung terhadap kualitas penyembuhan. Infeksi, misalnya, dapat memperpanjang fase inflamasi dan meningkatkan kadar *matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)*, yang dalam jumlah berlebihan justru merusak struktur kolagen dan menghambat pembentukan matriks baru. Perfusi darah yang buruk akan mengurangi suplai oksigen dan nutrisi, menghambat fungsi fibroblas dan proses angiogenesis. Lingkungan yang terlalu asam atau terlalu basa juga dapat mengganggu aktivitas enzim dan migrasi sel. Dalam kasus luka perianal, kontaminasi feces dan kelembapan tinggi secara konstan menciptakan kondisi lokal yang secara alami kurang mendukung regenerasi yang bersih dan terarah.

Sementara itu, faktor sistemik seperti usia lanjut, status gizi, kadar glukosa darah, dan kondisi kronis seperti diabetes mellitus juga berkontribusi besar terhadap dinamika penyembuhan. Pasien dengan diabetes, misalnya, menunjukkan gangguan dalam fungsi makrofag, angiogenesis, dan regulasi kolagen, yang semuanya berdampak negatif terhadap kecepatan dan kualitas penyembuhan. Malnutrisi, terutama defisiensi protein dan mikronutrien seperti zinc dan vitamin C, terbukti menghambat sintesis kolagen dan pembentukan jaringan granulasional. Kondisi ini menjelaskan mengapa beberapa pasien pasca hemoroidektomi dengan latar belakang penyakit sistemik mengalami perpanjangan waktu rawat dan komplikasi luka yang lebih sering.

Selain faktor biologis, penyembuhan luka juga dipengaruhi oleh jenis intervensi yang diterapkan selama proses perawatan. Pilihan dressing, penggunaan antiseptik, dan aplikasi agen topikal yang memiliki efek antiinflamasi atau pro-regeneratif dapat mempercepat peralihan fase inflamasi ke proliferasi. Dalam konteks ini, intervensi berbasis bahan herbal mulai mendapat perhatian sebagai pendekatan tambahan yang potensial. Sha et al. (2022) melaporkan

bahwa penggunaan linimen berbasis herbal pada luka pasca hemoroidektomi menunjukkan penurunan kadar *MMP-9* yang signifikan, disertai dengan peningkatan kecepatan epitelisasi dan penurunan komplikasi lokal. Efek ini diduga berasal dari kombinasi aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta dukungan terhadap sintesis matriks yang diberikan oleh senyawa aktif dalam bahan tersebut.

Melihat kompleksitas interaksi antar faktor tersebut, tidak ada satu pendekatan tunggal yang dapat menjamin penyembuhan optimal. Pemulihan yang efektif membutuhkan sinergi antara kontrol faktor sistemik, pengelolaan kondisi lokal luka, dan intervensi yang mampu bekerja secara biologis mendalam, bukan hanya secara mekanis. Dalam kerangka penelitian ini, identifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka menjadi langkah awal untuk menguji efektivitas suatu intervensi. Evaluasi tidak hanya dilakukan melalui pengamatan morfologis, tetapi juga melalui perubahan pada parameter inflamasi dan struktur jaringan yang menggambarkan kualitas penyembuhan yang sesungguhnya.

2.2.4. Penyembuhan Luka di Area Anorektal

Luka yang terjadi di area anorektal, termasuk luka pasca hemoroidektomi, memiliki karakteristik penyembuhan yang berbeda secara fundamental dibandingkan luka pada permukaan kulit atau jaringan lunak lain di tubuh. Perbedaan ini tidak hanya bersumber dari lokasi anatomis yang sensitif dan padat persarafan, tetapi juga dari lingkungan fisiologis yang menempatkan luka dalam situasi stres biologis dan mekanis yang terus-menerus. Area perianal merupakan wilayah dengan kelembapan tinggi, intensitas mobilitas otot sfingter yang konstan, serta paparan kontaminasi feses dan mikroorganisme yang sulit dihindari bahkan dengan perawatan luka terbaik sekalipun. Semua faktor ini menjadikan luka di wilayah ini sebagai luka dengan risiko tinggi (*high-risk wound*) untuk penyembuhan yang tertunda, tidak sempurna, atau bahkan patologis.

Proses inflamasi pada luka anorektal cenderung lebih berkepanjangan, ditandai dengan infiltrasi sel imun yang menetap dan ekspresi mediator inflamasi yang tidak cepat mereda. Dalam studi yang dilakukan oleh Ruzibayev et al. (2021), ditemukan bahwa luka perianal menunjukkan aktivitas inflamasi yang lebih tinggi dan ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMP), terutama *MMP-9*, yang berlangsung lebih lama dibandingkan luka pada area kulit lainnya. Aktivitas MMP yang berlebihan menyebabkan degradasi berulang pada matriks yang sedang dibentuk, sehingga mengganggu kestabilan struktur granulasional dan memperlambat transisi ke fase proliferasi (Ruzibayev et al., 2021). Dalam kondisi

ini, luka cenderung berada dalam status inflamasi subakut yang berkepanjangan, yang tidak hanya memperpanjang waktu penyembuhan, tetapi juga meningkatkan risiko terbentuknya jaringan parut yang tidak elastis atau bahkan stenosis kanal anal.

Selain faktor inflamasi, tantangan mekanis juga memainkan peran penting dalam menurunkan efisiensi proses penyembuhan. Otot sfingter yang terus bergerak selama proses defekasi maupun aktivitas tubuh sehari-hari memberi tekanan dan gesekan pada jaringan luka yang belum stabil. Kombinasi antara kelembapan, tarikan mekanik, dan lingkungan mikrobiologis yang tidak steril menciptakan kondisi yang sangat tidak ideal untuk regenerasi jaringan yang teratur. Bahkan pada pasien dengan imunitas baik dan teknik pembedahan optimal, luka di area ini tetap memiliki kecenderungan penyembuhan yang lebih lambat, dengan risiko perdarahan ulang, infeksi superfisial, atau re-luka karena trauma lokal minor.

Konsekuensi klinis dari semua ini cukup signifikan. Selain memperpanjang waktu rawat dan mengganggu kualitas hidup pasien, penyembuhan yang tidak tuntas di area anorektal juga meningkatkan kemungkinan terbentuknya komplikasi jangka panjang, seperti striktur anus, nyeri kronik, dan gangguan defekasi. Oleh karena itu, penyembuhan luka di area ini menuntut pendekatan yang lebih dari sekadar prinsip umum perawatan luka. Diperlukan intervensi yang secara aktif mampu menekan inflamasi, mempercepat epitelisasi, memperkuat struktur matriks, dan tetap mempertahankan kelenturan jaringan.

Dalam konteks ini, penelitian yang mengevaluasi efektivitas agen biologis atau herbal dalam mendukung penyembuhan luka anorektal menjadi sangat relevan. Efektivitas tidak cukup hanya dinilai dari kecepatan penutupan luka, tetapi juga dari kemampuan agen tersebut dalam menghadapi tantangan fisiologis khas area perianal. Dengan kata lain, intervensi yang berhasil mempercepat penyembuhan di area ini dapat dianggap memiliki potensi klinis tinggi untuk diterapkan secara lebih luas, termasuk pada jenis luka berisiko tinggi lainnya.

2.2.5. Indikator Biologis Penyembuhan Luka

Penilaian terhadap keberhasilan penyembuhan luka tidak dapat sepenuhnya mengandalkan observasi visual atau parameter klinis makroskopis semata. Dalam banyak kasus, perubahan morfologis permukaan kulit dapat menipu dan tidak merepresentasikan kondisi biologis jaringan yang sebenarnya. Oleh karena itu, indikator biologis atau *biomarker* telah menjadi bagian penting dalam evaluasi penyembuhan luka yang lebih objektif dan mendalam. Indikator-indikator ini tidak hanya mencerminkan fase biologis yang sedang berlangsung,

tetapi juga dapat digunakan sebagai alat prediktif terhadap risiko komplikasi dan sebagai parameter untuk mengevaluasi efektivitas suatu intervensi terapeutik.

Salah satu indikator paling awal yang digunakan dalam fase inflamasi adalah *tumor necrosis factor-alpha* (*TNF-α*). Molekul ini diproduksi oleh makrofag dan sel imun lainnya dalam merespons cedera jaringan, dan berperan dalam meningkatkan permeabilitas vaskular, merekrut sel inflamasi, serta mengaktifasi jalur pensinyalan inflamasi lainnya seperti *NF-κB*. Kadar *TNF-α* yang tinggi pada fase awal merupakan tanda dari aktivasi sistem imun, namun jika ekspresinya tidak menurun seiring waktu, hal ini justru menandakan inflamasi kronis atau luka yang stagnan dalam fase inflamasi. Dalam penelitian terbaru, Vardakostas et al. (2025) menunjukkan bahwa penurunan kadar *TNF-α* dalam satu minggu pertama penyembuhan luka berkorelasi kuat dengan transisi fase yang sehat ke tahap proliferasi.

Selain *TNF-α*, indikator lain yang memiliki peran penting dalam fase peralihan dan pematangan jaringan adalah *matrix metalloproteinase-9* (*MMP-9*). Enzim ini berfungsi dalam degradasi kolagen dan komponen matriks lainnya, yang penting untuk mengatur ulang struktur jaringan selama proses *remodeling*. Namun, ekspresi *MMP-9* yang berlebihan dan berkepanjangan justru dapat menghambat pembentukan jaringan baru dan merusak matriks yang sedang dibentuk oleh fibroblas. Dalam luka yang mengalami keterlambatan penyembuhan atau infeksi, kadar *MMP-9* sering kali tetap tinggi lebih dari dua minggu pasca cedera, yang menunjukkan kegagalan dalam mengatur dinamika matriks. Penurunan kadar *MMP-9*, sebagaimana dilaporkan dalam studi Vardakostas et al. (2025), berasosiasi dengan peningkatan stabilitas jaringan granulasional dan reorganisasi matriks yang lebih efisien.

Rasio antara *kolagen tipe I* dan *kolagen tipe III* juga menjadi salah satu indikator biologis yang penting untuk menilai maturasi jaringan. Selama fase proliferasi, kolagen tipe III mendominasi sebagai komponen fleksibel matriks sementara. Seiring masuknya jaringan ke fase *remodeling*, kolagen tipe I mulai menggantikan tipe III untuk memberikan kekuatan tarik dan kestabilan jangka panjang. Perubahan rasio ini secara langsung mencerminkan progres penyembuhan dan kualitas struktural jaringan yang sedang terbentuk. Rasio yang terlalu rendah menandakan belum dimulainya *remodeling*, sedangkan rasio yang terlalu tinggi terlalu cepat berpotensi menghasilkan jaringan parut yang kaku dan disfungsional. Oleh sebab itu, rasio ini digunakan sebagai indikator yang sensitif terhadap keseimbangan antara regenerasi dan maturasi jaringan.

Penggunaan indikator-indikator ini secara simultan memungkinkan evaluasi penyembuhan luka tidak hanya dari sisi kecepatan, tetapi juga dari kualitas biologis dan prediktabilitas hasil jangka panjang. Dalam konteks penelitian ini, ketiganya digunakan sebagai titik ukur untuk menilai apakah pemberian ekstrak *Piper betle* Linn. tidak hanya mempercepat penyembuhan secara morfologis, tetapi juga menurunkan ekspresi inflamasi, menstabilkan enzim degradasi matriks, dan memperbaiki rasio kolagen secara fisiologis. Penurunan *TNF- α* dan *MMP-9* yang selaras dengan peningkatan rasio kolagen tipe I/III menjadi indikator bahwa intervensi tersebut bekerja secara mendalam dalam mendukung proses penyembuhan luka yang sehat dan fungsional

2.3. Kolagen

2.3.1. Pengertian dan Fungsi Kolagen

Kolagen merupakan protein struktural utama dalam *matriks ekstraseluler* (*extracellular matrix/ECM*) dan menyusun sekitar 25 hingga 30 persen dari total protein tubuh mamalia. Perannya tidak hanya sebagai penyusun mekanis jaringan ikat, tetapi juga sebagai pengatur lingkungan mikro yang mendukung proses biologis penting seperti migrasi, adhesi, dan diferensiasi sel. Dalam proses penyembuhan luka, kolagen menjadi unsur kunci karena ia menyediakan substrat bagi sel-sel reparatif, menjaga kestabilan arsitektur jaringan, dan mengarahkan dinamika pembentukan jaringan baru selama proses regenerasi berlangsung.

Dari berbagai jenis kolagen yang telah teridentifikasi, tipe I dan tipe III merupakan dua tipe utama yang paling relevan dalam konteks penyembuhan luka. Kolagen tipe III diproduksi pada fase awal penyembuhan, terutama selama fase proliferasi. Ia membentuk kerangka awal jaringan granulasional yang bersifat fleksibel dan memungkinkan migrasi sel imun, fibroblas, dan sel endotelial untuk membangun struktur vaskular baru. Tipe ini juga mendukung kestabilan jaringan yang masih lunak dan rentan terhadap tekanan biomekanis. Setelah fase ini, kolagen tipe I mulai menggantikan tipe III secara bertahap pada fase *remodeling*. Kolagen tipe I memiliki kekuatan tarik yang lebih tinggi dan memberikan kestabilan struktural jangka panjang pada jaringan yang sedang matang.

Studi yang dilakukan oleh Gardeazabal dan Izeta (2024) menunjukkan bahwa distribusi kolagen tipe I dan III mengalami transisi yang jelas seiring berjalannya waktu dalam proses penyembuhan luka. Tipe III mendominasi awal penyembuhan karena sifatnya yang lebih elastis dan adaptif terhadap lingkungan inflamasi. Sebaliknya, tipe I menjadi dominan pada fase akhir, saat jaringan mulai memerlukan kekuatan struktural untuk menghadapi tekanan fungsional. Hubungan dinamis antara kedua tipe kolagen ini mencerminkan jalannya

penyembuhan yang sehat. Ketidakseimbangan dalam produksi atau transisinya berpotensi menyebabkan pembentukan jaringan parut yang berlebihan atau, sebaliknya, jaringan yang tidak cukup kuat secara mekanis.

Kolagen, dalam hal ini, tidak hanya berfungsi sebagai komponen penyusun jaringan, tetapi juga dapat dianggap sebagai indikator biologis yang mencerminkan efektivitas proses regenerasi. Evaluasi terhadap kehadiran dan proporsi antara kolagen tipe I dan III memberikan informasi kritis mengenai kematangan dan kualitas jaringan yang terbentuk. Rasio keduanya menjadi semakin penting dalam penelitian eksperimental maupun praktik klinis, karena dapat digunakan untuk menilai keberhasilan intervensi terapeutik, termasuk penggunaan agen biologis berbasis herbal seperti *Piper betle* Linn. yang diyakini mampu memengaruhi sintesis kolagen melalui mekanisme antiinflamasi dan antioksidan. Dalam konteks penyembuhan luka pasca hemoroidektomi yang sarat risiko dan berada pada lingkungan fisiologis yang kompleks, memahami fungsi dan dinamika kolagen menjadi aspek esensial dalam mengevaluasi respons jaringan terhadap intervensi yang diberikan.

2.3.2. Peran Kolagen Tipe III dalam Penyembuhan Luka

Pada tahap awal penyembuhan luka, kolagen tipe III muncul sebagai elemen struktural yang mendahului tipe lainnya. Ia tidak hanya hadir sebagai pengisi ruang kosong akibat cedera, tetapi juga sebagai jaring awal tempat sel-sel reparatif—fibroblas, sel endotel, makrofag—berinteraksi dan bermigrasi. Karakter serabutnya yang lebih tipis dan lentur dibanding kolagen tipe I membuatnya cocok untuk kondisi jaringan yang masih rapuh, belum stabil, dan sangat aktif secara imunologis. Dalam konteks luka pasca hemoroidektomi, di mana area luka berhadapan dengan kelembapan tinggi, kontaminasi mikroba, dan tegangan mekanis dari otot sfingter, keberadaan matriks fleksibel seperti ini tampaknya tidak dapat dianggap remeh.

Penelitian eksperimental mendukung posisi biologis kolagen tipe III sebagai matriks transien yang dibutuhkan sebelum jaringan menjadi matang. Makuszevska et al. (2020) melaporkan bahwa ekspresi kolagen tipe III meningkat secara signifikan dalam sepuluh hingga dua puluh hari pasca cedera, bersamaan dengan tingginya aktivitas proliferasi fibroblas dan pembentukan pembuluh darah baru. Namun, peranannya bukan hanya bersifat kuantitatif. Yang lebih penting adalah konteks temporal dan spasial kehadirannya. Jika kolagen tipe III muncul terlalu lambat atau dalam jumlah yang tidak cukup, formasi jaringan granulasional dapat terganggu, dan luka berisiko masuk ke fase perbaikan yang tidak efisien. Di

sisi lain, jika kolagen ini bertahan terlalu lama tanpa digantikan oleh kolagen tipe I, kekuatan jaringan akan tetap rendah dan maturasi struktural menjadi tidak optimal.

Tentu, keberadaan kolagen tipe III tidak bisa dilihat sebagai indikator kesembuhan semata. Justru di sinilah kompleksitasnya: ia dibutuhkan pada awal, tetapi juga harus tahu kapan harus “menyingkir”. Dalam konteks penelitian ini, menilai ekspresi kolagen tipe III secara histologis atau imunohistokimia tidak hanya bertujuan untuk mencatat keberadaannya, melainkan untuk membaca logika biologis dari perjalanan luka itu sendiri. Apakah luka berada di jalur yang sehat—yang teratur dalam fase, sesuai waktunya—atau justru berjalan stagnan, tersendat pada fase proliferasi yang tidak kunjung berubah. Di sinilah kolagen tipe III bukan hanya struktur, tetapi juga semacam narasi jaringan yang sedang mencoba pulih.

2.3.3. Peran Kolagen Tipe I dalam *Remodeling*

Ketika luka memasuki fase akhir penyembuhan, peran kolagen bergeser dari yang bersifat mendukung fleksibilitas menuju stabilitas jangka panjang. Di titik inilah kolagen tipe I mulai mendominasi. Ia bukan sekadar pengganti tipe III, melainkan penanda bahwa jaringan telah melewati fase kritis dan sedang membangun kembali kekuatan fungsionalnya. Kolagen tipe I memiliki serabut yang lebih tebal, terorganisasi rapat, dan tahan terhadap tekanan mekanis, menjadikannya bahan dasar utama dalam penyusunan jaringan ikat dewasa yang matang. Dalam proses *remodeling*, keberadaan kolagen tipe I mencerminkan upaya tubuh membangun jaringan yang bukan hanya utuh secara morfologis, tetapi juga mampu menjalankan fungsi biomekaniknya secara penuh.

Namun, kehadiran kolagen tipe I tidak selalu berarti kemajuan. Peningkatan yang terlalu cepat, atau dalam jumlah yang terlalu tinggi tanpa diimbangi degradasi kolagen tipe III secara fisiologis, berisiko menghasilkan jaringan parut yang kaku, hipertrofik, atau bahkan kontraktur. Dalam konteks luka perianal pasca hemoroidektomi, di mana elastisitas dan kelenturan jaringan sangat dibutuhkan untuk mempertahankan fungsi sfingter dan kenyamanan defekasi, hal ini menjadi perhatian khusus. Jaringan yang terlalu kaya kolagen tipe I terlalu awal akan kehilangan kemampuan adaptasi terhadap pergerakan otot dan bisa menimbulkan keluhan jangka panjang.

Penelitian Jin et al. (2025) menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolagen tipe I terjadi secara progresif mulai dari dua minggu pasca luka dan mencapai puncaknya pada minggu keempat hingga keenam, bersamaan dengan penurunan

tipe III (Jin et al., 2025). Pola ini mencerminkan transisi yang sehat dari jaringan granulasi menuju jaringan ikat yang matang. Namun, studi lain memperlihatkan bahwa pada luka yang mengalami tekanan berlebih atau infeksi ringan yang berulang, ekspresi kolagen tipe I justru meningkat lebih cepat dan tidak merata, menghasilkan pola penyembuhan yang tidak proporsional. Artinya, produksi kolagen tipe I harus dibaca secara kontekstual, bukan hanya berdasarkan jumlah, tetapi juga waktunya, distribusinya, dan interaksinya dengan komponen jaringan lainnya.

Evaluasi terhadap kolagen tipe I dalam studi penyembuhan luka tidak bisa dilepaskan dari fase-fase biologis yang mendahuluinya. Ia bukan entitas yang berdiri sendiri, melainkan bagian akhir dari rangkaian panjang respons jaringan terhadap cedera. Jika kolagen tipe III memberi ruang bagi jaringan tumbuh, maka tipe I bertugas memastikan bahwa pertumbuhan itu tidak sia-sia. Namun, jika ia datang terlalu cepat atau menetap terlalu lama, justru bisa menutup peluang pemulihan yang lentur. Oleh sebab itu, dalam penelitian ini, penilaian terhadap kolagen tipe I dilakukan bukan hanya sebagai penanda akhir dari penyembuhan, tetapi juga sebagai indikator apakah proses *remodeling* berlangsung terarah dan proporsional, terutama dalam konteks luka dengan tantangan biomekanik tinggi seperti pasca hemoroidektomi.

2.3.4. Rasio Kolagen Tipe I/III sebagai Indikator Maturasi Luka

Rasio antara kolagen tipe I dan tipe III tidak hanya menggambarkan komposisi struktural jaringan yang sedang sembuh, tetapi juga mencerminkan arah dan kualitas maturasi luka. Perubahan rasio ini bersifat dinamis dan sangat bergantung pada fase penyembuhan yang sedang berlangsung. Pada fase proliferasi, dominasi kolagen tipe III adalah hal yang wajar dan bahkan diharapkan. Namun, seiring masuknya jaringan ke fase *remodeling*, peningkatan kolagen tipe I mulai terjadi dan secara bertahap menggantikan tipe III. Transisi inilah yang seharusnya membentuk pola rasio yang progresif, bukan tiba-tiba dan ekstrem.

Studi-studi eksperimental dan klinis telah menyoroti pentingnya menjaga keseimbangan dalam rasio ini. Jin et al. (2025) menunjukkan bahwa rasio kolagen tipe I/III yang meningkat secara bertahap berkorelasi dengan terbentuknya jaringan yang kuat namun tetap lentur, sedangkan rasio yang terlalu tinggi sejak awal justru berisiko menyebabkan pembentukan jaringan parut yang kaku dan disfungsional. Temuan serupa juga dikemukakan oleh Li et al. (2024), yang menunjukkan bahwa pemberian *recombinant human collagen type III (rhCol III)* pada model luka memperlambat peningkatan rasio kolagen I/III, namun secara

klinis menghasilkan jaringan parut yang lebih halus dan adaptif. Temuan ini menyiratkan bahwa bukan hanya jenis kolagennya yang penting, melainkan juga waktu dan cara keduanya berinteraksi selama proses perbaikan jaringan.

Dalam penyembuhan luka yang terjadi di area perianal, seperti pasca hemoroidektomi, rasio ini memiliki makna khusus. Luka di area tersebut tidak hanya harus sembuh secara anatomis, tetapi juga harus mempertahankan kelenturan dan elastisitas untuk menunjang fungsi defekasi yang normal. Rasio kolagen yang terlalu condong ke arah tipe I terlalu cepat dapat menimbulkan jaringan parut yang menyebabkan rasa tidak nyaman atau bahkan gangguan mekanik seperti stenosis. Sebaliknya, rasio yang terlalu lama dikuasai oleh tipe III bisa menyebabkan kelemahan struktural dan meningkatkan risiko re-luka atau dehisensi jaringan.

Kananykhina et al. (2020) dalam model luka abdomen mencatat bahwa rasio kolagen I/III kembali mendekati kondisi jaringan normal sekitar hari ke-60 pasca luka, dan pola ini dijadikan indikator keberhasilan *remodeling*. Dalam konteks penelitian ini, pengukuran rasio kolagen I/III tidak hanya berfungsi sebagai data kuantitatif, tetapi juga sebagai parameter kualitatif untuk menilai apakah proses penyembuhan yang terjadi mengikuti pola fisiologis yang diharapkan. Ketidakseimbangan rasio, dalam hal ini, menjadi tanda bahwa intervensi yang diberikan—baik terapeutik maupun biologis—tidak cukup mengarahkan jaringan menuju pematangan yang fungsional.

Oleh karena itu, dalam penilaian hasil akhir penyembuhan luka, rasio kolagen I/III menjadi lebih dari sekadar angka. Ia mencerminkan kualitas peralihan biologis dari jaringan granulasi menuju jaringan ikat yang matang. Evaluasi terhadap rasio ini membuka ruang bagi interpretasi yang lebih dalam terhadap efektivitas terapi yang diuji, termasuk ekstrak *Piper betle Linn.* yang diduga mampu memengaruhi dinamika kolagen dan memperhalus jalur pematangan jaringan tanpa mempercepatnya secara prematur.

2.3.5. Kolagen sebagai Biomarker Evaluasi Penyembuhan Luka

Kolagen tidak hanya memainkan peran struktural dalam pembentukan jaringan baru, tetapi juga mencerminkan proses biologis yang sedang berlangsung dalam luka. Kehadirannya, jenisnya, dan distribusinya memberi informasi yang jauh lebih luas daripada sekadar bukti bahwa penyembuhan sedang terjadi. Dalam banyak studi eksperimental, kolagen telah digunakan sebagai penanda untuk menilai fase, arah, dan kualitas penyembuhan, baik melalui pengamatan mikroskopis biasa maupun metode imunohistokimia yang lebih spesifik.

Pada model hewan seperti tikus Wistar, evaluasi kolagen umumnya dilakukan melalui pewarnaan histologis seperti Masson Trichrome atau Picrosirius Red, yang memungkinkan identifikasi visual terhadap serabut kolagen tipe I dan III. Ketika digunakan secara kuantitatif, hasil evaluasi ini tidak sekadar menghasilkan data tentang jumlah kolagen, tetapi juga membuka peluang untuk menafsirkan hubungan antara struktur jaringan dan efektivitas intervensi. Rasio kolagen I terhadap III, misalnya, sering digunakan untuk memetakan transisi dari fase proliferasi ke fase *remodeling*, dan dalam banyak kasus, digunakan untuk mengevaluasi apakah penyembuhan berlangsung secara proporsional.

Jin et al. (2025) mencatat bahwa rasio kolagen I/III yang mendekati proporsi jaringan normal merupakan salah satu indikator utama keberhasilan penyembuhan. Temuan ini memperkuat pemahaman bahwa proses penyembuhan tidak dapat dinilai hanya berdasarkan kecepatan penutupan luka atau hilangnya inflamasi, tetapi juga berdasarkan kualitas jaringan yang terbentuk. Dalam konteks luka pasca hemoroidektomi, di mana tekanan biomekanik dan risiko infeksi tinggi, kemampuan jaringan untuk menyusun kembali matriks kolagen secara adaptif menjadi kriteria penting. Jaringan yang terlalu cepat didominasi oleh kolagen tipe I mungkin terlihat matang secara morfologis, tetapi tidak fleksibel secara fungsional.

Struktur anatomis perianal menuntut lebih dari sekadar keberhasilan menutup luka. Fungsi sfingter, respons terhadap tekanan, serta dinamika pergerakan lokal menjadikan distribusi dan orientasi serabut kolagen sebagai hal yang tidak dapat diabaikan. Kolagen yang terlalu padat atau tidak terorganisasi dengan baik justru bisa menjadi awal dari keluhan pascaoperasi, seperti nyeri, kekakuan, atau gangguan defekasi. Oleh karena itu, evaluasi terhadap kolagen bukan hanya tindakan teknis dalam laboratorium, melainkan pembacaan atas kualitas biologis jaringan yang sedang pulih. Ia tidak hanya mencatat bahwa pemulihan terjadi, tetapi juga menjelaskan bagaimana jaringan beradaptasi dan apakah proses itu menuju fungsi yang berkelanjutan.

Dalam penelitian ini, kolagen digunakan sebagai indikator utama untuk menilai apakah intervensi dengan ekstrak *Piper betle* Linn. benar-benar mendukung perbaikan jaringan secara fisiologis. Bukan hanya dari sisi jumlah serabut kolagen, tetapi juga dari pola dominansi, transisi, dan konsistensi antara proses inflamasi yang terekam melalui biomarker lain seperti TNF- α dan MMP-9. Di antara semua indikator struktural, kolagen tetap menjadi yang paling konkret, sekaligus paling jujur dalam menceritakan apa yang benar-benar terjadi di dalam luka.

2.4. TNF- α

2.4.1. Definisi dan Fungsi TNF- α

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang berperan sentral dalam inisiasi respons imun terhadap cedera jaringan. Molekul ini diproduksi oleh berbagai jenis sel imun, terutama makrofag dan neutrofil, sebagai respons awal terhadap sinyal kerusakan jaringan atau invasi mikroba. Dalam konteks penyembuhan luka, *TNF- α* memiliki peran ganda: di satu sisi memicu aktivasi jalur pensinyalan inflamasi untuk memulai fase penyembuhan, dan di sisi lain berpotensi memperpanjang inflamasi jika ekspresinya tidak diatur dengan tepat.

Setelah cedera terjadi, *TNF- α* bekerja sebagai molekul pengatur awal yang mengaktifkan kaskade sinyal seperti *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B)* dan *mitogen-activated protein kinase (MAPK)*. Aktivasi ini merangsang produksi sitokin lain, adhesi sel endotel, serta rekrutmen neutrofil ke lokasi luka. Peran ini krusial dalam menciptakan lingkungan yang mendukung pembersihan debris dan patogen melalui fagositosis. Namun, keberhasilan fase inflamasi sangat bergantung pada pengendalian ekspresi *TNF- α* agar tidak berlangsung lebih lama dari yang dibutuhkan.

Penelitian oleh Vardakostas et al. (2025) menunjukkan bahwa kadar *TNF- α* cenderung meningkat dalam tiga hari pertama pasca cedera dan mulai menurun seiring berjalannya fase proliferasi. Pola penurunan ini menandakan transisi yang sehat menuju tahap pembentukan jaringan baru. Sebaliknya, persistensi kadar *TNF- α* yang tinggi dikaitkan dengan kondisi luka inflamatorik kronik dan keterlambatan dalam pembentukan jaringan granulasional. Dalam studi pada model luka pasca hemoroidektomi, pola ekspresi *TNF- α* yang menetap diketahui memperlambat epitelisasi dan meningkatkan risiko komplikasi sekunder seperti infeksi atau dehisensi luka (Vardakostas et al., 2025).

Karena sifatnya yang sensitif terhadap dinamika imun dan perubahan jaringan, *TNF- α* menjadi salah satu indikator biologis yang paling awal dan dapat diukur secara kuantitatif untuk menilai status fase inflamasi luka. Pemantauan kadar sitokin ini bukan hanya bersifat diagnostik, tetapi juga dapat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas intervensi topikal atau sistemik yang ditujukan untuk mengendalikan peradangan. Dalam konteks penelitian ini, perubahan kadar *TNF- α* digunakan sebagai indikator apakah intervensi yang diberikan mampu memperpendek fase inflamasi dan mempercepat peralihan ke tahap regeneratif jaringan.

2.4.2. $TNF-\alpha$ sebagai Biomarker Penilaian Luka

Dalam penyembuhan luka, tidak semua proses yang penting dapat terlihat dari permukaan. Luka yang tampak membaik secara visual belum tentu telah menyelesaikan fase biologisnya dengan optimal. Oleh karena itu, keberadaan biomarker seperti $TNF-\alpha$ menjadi penting—bukan hanya sebagai indikator statis, tetapi sebagai petunjuk arah dari dinamika penyembuhan yang sedang berlangsung. Keduanya menawarkan gambaran molekuler yang lebih tajam tentang fase luka, potensi komplikasi, dan respons terhadap terapi.

$TNF-\alpha$ digunakan sebagai penanda awal inflamasi akut. Kadar yang tinggi pada hari-hari pertama setelah cedera merupakan bagian dari respons imun yang fisiologis. Namun, jika ekspresinya tetap tinggi melewati waktu yang seharusnya, itu sering kali menjadi sinyal bahwa luka belum keluar dari fase inflamasi. Dalam konteks luka pasca hemoroidektomi, ekspresi $TNF-\alpha$ yang berkepanjangan sering ditemukan pada luka yang rentan terhadap infeksi sekunder dan epitelisasi yang tertunda.

Pengukuran biomarker ini umumnya dilakukan antara hari ketiga hingga hari keempat belas pasca luka, terutama pada model hewan seperti tikus Wistar. Dalam rentang waktu inilah perubahan ekspresi keduanya paling tajam, dan interpretasi terhadap pola ini memungkinkan peneliti untuk menilai transisi antar fase—bukan berdasarkan waktu kronologis, tetapi berdasarkan status biologis jaringan. Studi oleh Perumal et al. (2021) bahkan mengembangkan biosensor luka berbasis serat selulosa untuk mendeteksi kadar $TNF-\alpha$ secara real-time, menandakan pentingnya kedua molekul ini dalam pemantauan luka secara kontinyu. Teknologi semacam ini memungkinkan penilaian luka yang lebih presisi dan adaptif terhadap perubahan mikro lingkungan jaringan.

Namun, penggunaan $TNF-\alpha$ sebagai biomarker juga membutuhkan kehati-hatian karena bersifat fluktuatif dan dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk status sistemik, teknik pembedahan, dan intervensi terapeutik yang digunakan. Oleh karena itu, pemaknaan terhadap $TNF-\alpha$ sebaiknya tidak dilakukan secara terpisah, tetapi dibaca dalam hubungannya dengan fase luka dan biomarker lain seperti kolagen. Dalam penelitian ini digunakan untuk menguji bukan hanya status luka, tetapi efektivitas intervensi. Jika kadar $TNF-\alpha$ dapat ditekan secara bersamaan dalam waktu yang fisiologis, maka intervensi tersebut memiliki nilai lebih: bukan sekadar mempercepat penutupan luka, tetapi memperbaiki proses penyembuhan di tingkat yang lebih fundamental.

2.4.3. Potensi Pengendalian $TNF-\alpha$ melalui Intervensi

Mengendalikan inflamasi bukan berarti meniadakannya. Dalam penyembuhan luka, inflamasi tetap dibutuhkan sebagai fase awal yang menyiapkan lingkungan jaringan untuk regenerasi. Namun, masalah muncul ketika fase ini tidak selesai tepat waktu. Itulah sebabnya *TNF- α* , yang di fase akut memainkan peran penting, menjadi perhatian utama dalam intervensi penyembuhan luka. Tujuannya bukan untuk menekan sepenuhnya, tetapi untuk mengatur ekspresinya agar bekerja cukup—tidak berlebihan, tidak terlambat dihentikan.

Berbagai intervensi telah diuji untuk menstabilkan ekspresi dua biomarker ini. Agen antiinflamasi topikal, baik sintetis maupun berbasis herbal, menjadi salah satu jalur yang menjanjikan. Intervensi semacam ini bekerja dengan memodulasi jalur pensinyalan seluler, terutama yang melibatkan *NF- κ B* dan *MAPK*, yang dikenal menjadi lintasan utama ekspresi *TNF- α* dan, secara langsung maupun tidak, *MMP-9*. Beberapa bahan herbal juga menunjukkan kemampuan antioksidan, yang pada gilirannya turut menekan respons inflamasi dan stres oksidatif yang sering memperpanjang aktivitas *MMP-9*.

Apa yang menarik dari pendekatan berbasis intervensi adalah kemampuannya untuk diarahkan. Jika *TNF- α* terlalu tinggi di hari ketiga pasca luka, maka terapi bisa disesuaikan untuk mengganggu sirkuit inflamasi yang tidak kunjung mereda. Dengan kata lain, intervensi bukan hanya memberi dorongan umum terhadap penyembuhan, tetapi bisa digunakan secara strategis untuk menormalkan fase-fase biologis yang tertunda.

Dalam penelitian ini, fokus diarahkan pada penggunaan ekstrak *Piper betle* Linn. sebagai intervensi yang potensial. Bukan semata karena kandungan fitokimia yang bersifat antiinflamasi, tetapi karena ada alasan biologis yang dapat diuji: apakah senyawa aktif dalam ekstrak tersebut mampu menurunkan *TNF- α* dalam waktu yang fisiologis? Dan lebih penting lagi, apakah penurunan itu terjadi bersamaan dengan perbaikan struktur jaringan? Pertanyaan-pertanyaan ini menjadi inti dari pengujian, karena penyembuhan luka yang ideal bukan hanya persoalan estetika atau waktu, tetapi juga kestabilan dari jaringan yang dipulihkan.

2.5. Piper betle Linn

2.5.1. Deskripsi Tanaman dan Kandungan Aktif

Piper betle Linn., atau lebih dikenal sebagai daun sirih, merupakan tanaman merambat tropis dari famili *Piperaceae* yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Asia Tenggara. Dalam konteks pengobatan etnobotani, daun sirih dikenal luas karena sifat antiseptik dan antiinflamasinya.

Penggunaannya telah terdokumentasi dalam berbagai bentuk—mulai dari rebusan, salep, hingga ekstrak topikal—untuk mengatasi luka, infeksi kulit, serta gangguan mukosa. Keberadaan tanaman ini yang melimpah di wilayah tropis menjadikannya tidak hanya relevan dari sisi khasiat, tetapi juga dari sisi ketersediaan sebagai bahan intervensi lokal.

Kekuatan terapeutik *Piper betle* terletak pada keragaman kandungan senyawa aktif yang dimilikinya. Daunnya mengandung flavonoid, eugenol, saponin, tanin, alkaloid, dan chavicol—seluruhnya merupakan kelompok fitokimia yang dikenal memiliki aktivitas biologis penting dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid, misalnya, berperan sebagai antioksidan kuat yang mampu menetralkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif pada jaringan yang rusak. Eugenol memiliki sifat antiinflamasi dan antiseptik yang telah banyak diteliti dalam konteks peradangan akut maupun kronis.

Rahmawati dan Fawzy (2024) mencatat bahwa kombinasi antara flavonoid dan eugenol pada daun sirih menunjukkan aktivitas sinergis dalam menurunkan ekspresi mediator inflamasi serta mempercepat perbaikan jaringan luka. Penelitian lain oleh Valle et al. (2021) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih secara signifikan aktif terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*—dua patogen yang sering terlibat dalam infeksi luka. Aktivitas antibakteri ini tidak hanya penting sebagai pencegahan infeksi, tetapi juga sebagai katalis yang memungkinkan fase inflamasi berakhir lebih cepat dan transisi ke fase regenerasi terjadi lebih optimal.

Dengan profil kandungan seperti ini, *Piper betle* Linn. bukan sekadar tanaman obat dalam pengertian tradisional, tetapi memiliki dasar fitokimiawi yang dapat diuji dalam konteks molekuler modern. Relevansi ilmiahnya tidak berhenti pada sejarah penggunaannya, tetapi berlanjut pada data empiris yang mendukung pemanfaatannya dalam desain intervensi berbasis bukti—terutama untuk luka terbuka seperti pasca hemoroidektomi, yang menuntut agen terapi dengan aktivitas multifungsi: antiinflamasi, antibakteri, dan pro-regeneratif sekaligus.

2.5.2. Mekanisme Kerja Farmakologis dalam Penyembuhan Luka

Kemampuan *Piper betle* Linn. dalam mempercepat penyembuhan luka tidak hanya bersumber dari kekayaan senyawa aktifnya, tetapi juga dari cara senyawa-senyawa tersebut bekerja secara terintegrasi di berbagai fase penyembuhan. Pendekatannya bersifat multifungsi: menekan peradangan, mengurangi stres oksidatif, dan melawan patogen yang dapat memperburuk luka. Tiga mekanisme utama yang telah banyak diteliti adalah aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan

antibakteri—yang kesemuanya memainkan peran vital dalam transisi luka dari fase inflamasi menuju pematangan jaringan (Wahyuningtyas et al., 2024).

Dari sisi antiinflamasi, ekstrak daun sirih menunjukkan kemampuan untuk menurunkan ekspresi beberapa mediator proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (*TNF- α*), *interleukin-1 beta* (*IL-1 β*), serta molekul adhesi seperti *vascular cell adhesion molecule* (*VCAM*). Studi oleh Ch   Th   et al. (2021) pada sel mesenkimal menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Piper betle* menurunkan ekspresi CD248 dan IL-33, dua penanda inflamasi yang terkait dengan aktivasi fibroblas abnormal dan jaringan parut patologis. Penurunan ekspresi ini berimplikasi pada resolusi inflamasi yang lebih cepat dan stabilitas lingkungan jaringan yang lebih baik untuk memulai fase proliferasi.

Mekanisme antioksidan dari *Piper betle* juga tidak dapat diabaikan. Kandungan flavonoid dan tanin bekerja dalam meredam stres oksidatif yang dihasilkan selama peradangan awal. Proses penyembuhan luka, secara alami, memicu produksi radikal bebas seperti malondialdehyde (MDA), yang bila tidak dikontrol dapat merusak lipid membran dan protein struktural jaringan. Ghazali et al. (2016) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirih meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan menurunkan kadar 11 β -HSD1, suatu enzim yang berkaitan dengan respons stres seluler dan disfungsi metabolik pada luka kronik. Efek ini penting dalam memastikan bahwa regenerasi jaringan tidak berlangsung dalam lingkungan yang toksik secara oksidatif (Ghazali et al., 2016).

Aspek ketiga yang tidak kalah penting adalah efek antibakteri. Lingkungan luka, terutama pada daerah seperti perianal, rentan terhadap invasi mikroba yang dapat memperpanjang inflamasi dan memperburuk kerusakan jaringan. Aktivitas antimikroba *Piper betle* terhadap patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* telah terbukti dalam beberapa studi. Mekanisme ini mendukung peran preventif ekstrak terhadap kolonisasi bakteri, serta memungkinkan proses epitelisasi berlangsung tanpa gangguan dari infeksi sekunder.

Melalui ketiga jalur ini—antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri—*Piper betle* Linn. tidak hanya meringankan gejala luka, tetapi benar-benar mengubah jalannya penyembuhan dari fase paling awal. Pendekatan multifungsi ini menjadikannya kandidat intervensi yang sangat relevan, khususnya untuk luka pasca hemoroidektomi, yang secara alamiah menghadirkan tantangan biologis dari semua aspek tersebut secara bersamaan.

2.5.3. Studi In Vitro

Uji *in vitro* menjadi tahapan awal yang penting untuk memahami bagaimana ekstrak *Piper betle* Linn. berinteraksi langsung dengan sel-sel yang terlibat dalam proses penyembuhan luka. Tanpa kompleksitas sistemik yang ada pada hewan atau manusia, uji laboratorium terhadap kultur sel memungkinkan identifikasi yang lebih spesifik terhadap efek farmakologis ekstrak, termasuk pengaruhnya terhadap proliferasi, migrasi, dan viabilitas sel yang berperan dalam perbaikan jaringan. Fokus utama studi *in vitro* dalam konteks ini biasanya tertuju pada fibroblas—sel utama dalam pembentukan matriks—dan sel punca mesenkimal (mesenchymal stem cells/MSK) yang berpotensi mempercepat regenerasi.

Penelitian yang dilakukan oleh Liên et al. (2015) menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih meningkatkan viabilitas dan migrasi fibroblas NIH3T3 secara signifikan. Efek ini terlihat melalui peningkatan laju penutupan luka pada model *scratch assay*, yang mensimulasikan luka sayat dalam cawan kultur. Fibroblas yang terpapar ekstrak menunjukkan kemampuan lebih tinggi untuk bermigrasi ke area luka serta meningkatkan produksi komponen matriks seperti kolagen tipe III pada fase awal. Mekanisme ini mengindikasikan bahwa senyawa aktif dalam *Piper betle* tidak hanya bertindak sebagai pelindung terhadap stres oksidatif, tetapi juga berperan langsung dalam stimulasi aktivitas reparatif sel.

Selain fibroblas, sejumlah studi juga menguji efek ekstrak daun sirih terhadap MSK yang diperoleh dari jaringan tali pusat dan sumsum tulang. Dalam kultur yang diberi perlakuan ekstrak *Piper betle*, MSK menunjukkan peningkatan ekspresi marker proliferaif serta respons terhadap sinyal regeneratif seperti *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Hal ini mendukung asumsi bahwa ekstrak tidak hanya membantu dalam menjaga kelangsungan hidup sel, tetapi juga mampu memfasilitasi peranannya dalam diferensiasi dan stimulasi pembentukan jaringan baru.

Hasil-hasil dari studi *in vitro* ini memberi fondasi yang kuat untuk penggunaan ekstrak *Piper betle* Linn. dalam penyembuhan luka. Efek pada tingkat sel mengindikasikan bahwa intervensi ini bukan hanya bersifat suportif atau simptomatis, melainkan memiliki potensi terapeutik yang bekerja langsung pada komponen inti dari proses regenerasi jaringan. Temuan inilah yang kemudian menjadi dasar dilakukannya penelitian lanjutan pada model *in vivo* untuk menguji dampaknya secara sistemik dan kontekstual pada luka nyata.

2.5.4. Studi In Vivo

Beberapa penelitian pada model hewan menunjukkan bahwa *Piper betle* Linn. dapat mempercepat penyembuhan luka melalui aktivitas biologis yang

relevan. Aprilyani et al. (2022) menguji salep dengan konsentrasi 10% pada luka insisi tikus Wistar. Hasil evaluasi menunjukkan peningkatan kecepatan epitelisasi, penebalan jaringan granulasi, dan penurunan infiltrasi sel inflamasi sejak hari ke-3 hingga hari ke-14. Fibroblas tampak lebih aktif, dan struktur kolagen lebih teratur dibandingkan kelompok kontrol.

Studi oleh Sartika et al. (2020) memperkuat temuan ini. Pada luka terbuka, pemberian salep ekstrak daun sirih mempercepat proses penutupan luka dan merangsang pembentukan jaringan baru. Evaluasi histologis menunjukkan aktivitas fibroblas yang lebih tinggi dan lapisan epitel yang mulai terbentuk lebih awal. Efek ini dikaitkan dengan sifat antibakteri dan antiinflamasi ekstrak, yang menurunkan beban patogen dan mengurangi lama fase inflamasi.

Penelitian pada model luka diabetes juga relevan. Luka pada tikus dengan hiperglikemia menunjukkan respons yang lebih lambat terhadap penyembuhan. Namun setelah pemberian ekstrak daun sirih, terdapat peningkatan kadar hidroksiprolin serta peningkatan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD). Penurunan stres oksidatif disertai peningkatan regenerasi jaringan. Temuan ini menunjukkan bahwa *Piper betle* tetap memberikan efek terapeutik dalam kondisi biologis yang tidak ideal.

Efek yang diamati meliputi tiga dimensi utama penyembuhan luka: penurunan inflamasi, perlindungan terhadap stres oksidatif, dan percepatan regenerasi jaringan. Pada luka yang rentan terhadap infeksi dan komplikasi seperti luka pasca hemoroidektomi, karakteristik ini menjadi dasar untuk pengujian lebih lanjut.

2.6. Tikus Wistar

2.6.1. Karakteristik Tikus Wistar

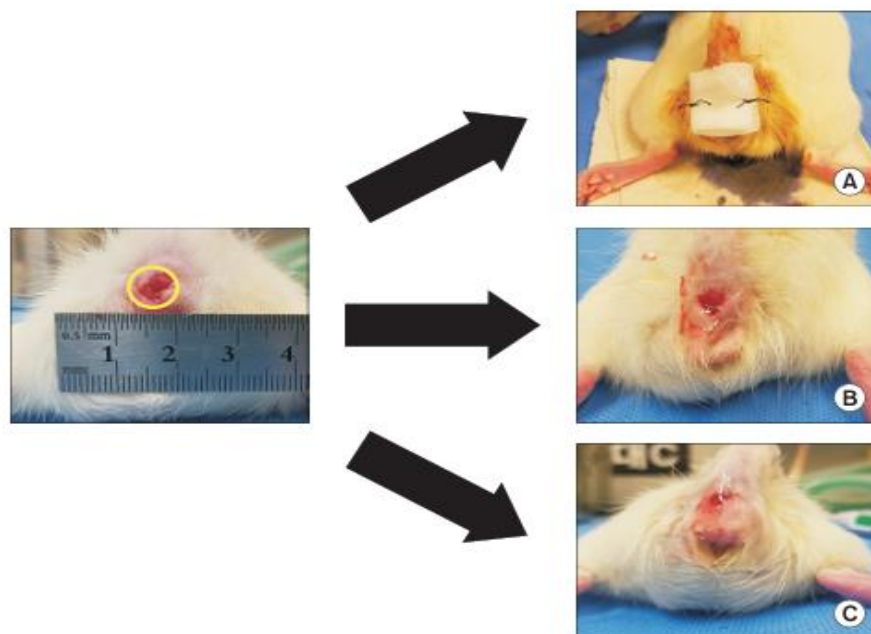
Tikus Wistar, salah satu galur albino dari spesies *Rattus norvegicus*, merupakan model hewan yang paling umum digunakan dalam penelitian biomedis, termasuk studi terkait penyembuhan luka. Tikus ini dikenal karena karakternya yang jinak, ukuran tubuh yang relatif seragam, dan toleransi yang tinggi terhadap stres lingkungan laboratorium. Kombinasi antara kemudahan penanganan dan daya adaptasi yang baik membuatnya ideal untuk eksperimen berulang, termasuk intervensi bedah minor dan pengamatan pasca tindakan.

Dalam konteks biologis, Wistar memiliki sistem kekebalan yang cukup stabil dan respons fisiologis yang dapat diprediksi. Ini penting dalam penelitian penyembuhan luka, di mana tahapan inflamasi, proliferasi, dan remodeling harus diamati secara terukur dalam jangka waktu tertentu. Selain itu, siklus hidup yang

singkat dan kemampuan reproduksi yang tinggi juga memberi keuntungan logistik bagi studi eksperimental yang membutuhkan populasi uji yang konsisten dan berkelanjutan.

Sartika et al. (2020) menyebutkan bahwa respons biologis penyembuhan luka pada tikus Wistar memiliki kemiripan dengan proses yang terjadi pada manusia, terutama dalam hal dinamika inflamasi dan pembentukan jaringan baru. Tikus ini mampu menunjukkan ekspresi biomarker inflamasi seperti *TNF- α* dan *MMP-9*, serta dapat dijadikan subjek evaluasi terhadap perubahan struktural jaringan melalui pemeriksaan histologis atau imunohistokimia. Di samping itu, ukuran tubuhnya yang cukup besar memudahkan prosedur pembedahan mikro serta pengambilan sampel jaringan pada lokasi luka secara berulang.

Secara anatomi dan metabolik seperti terlihat di Gambar 2.3, kulit tikus Wistar cukup representatif untuk studi luka superfisial maupun luka dalam, karena jaringan dermis dan subkutan dapat mengalami perubahan yang sebanding dengan respons pada kulit manusia. Dengan tingkat metabolisme yang cepat, proses penyembuhan luka berlangsung dalam rentang waktu yang relatif singkat, sehingga memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi efek suatu intervensi secara efisien.



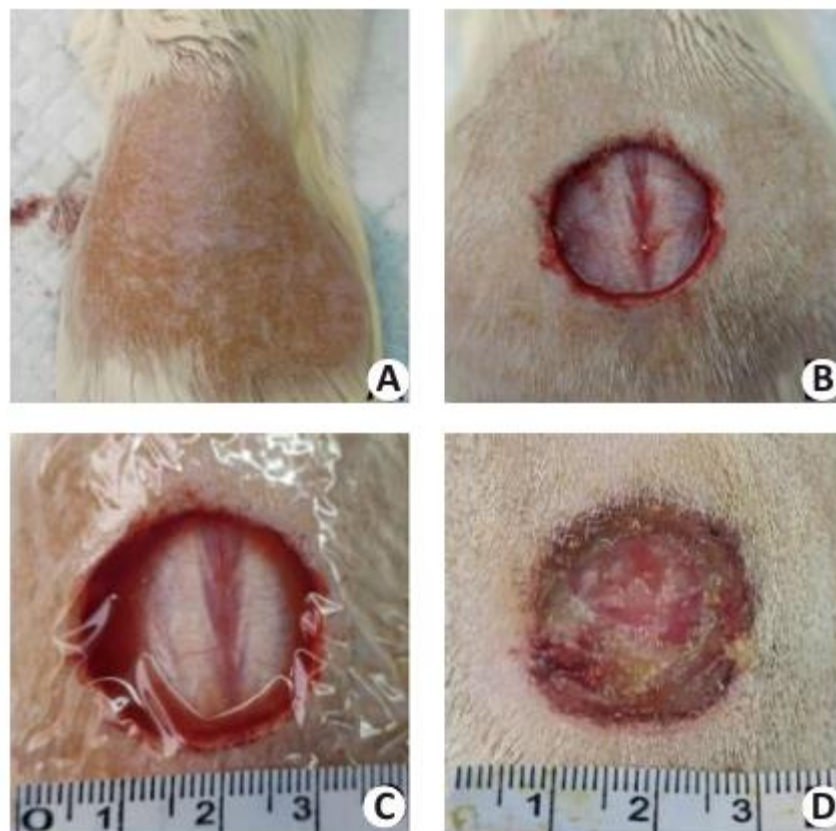
Gambar 2. 3 Uji Coba Luka Wasir di Tikus Wistar (Sumber: (Cho et al., 2021))

2.6.2. Alasan Penggunaan dalam Penelitian Luka

Penggunaan tikus Wistar sebagai model hewan dalam studi penyembuhan luka didasarkan pada konsistensi biologisnya dalam merespons tahapan penyembuhan jaringan. Proses inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* pada tikus

Wistar berlangsung secara berurutan dan dapat dipantau dalam waktu yang relatif singkat. Ini memberikan keuntungan metodologis, karena efek suatu intervensi dapat diuji dalam jangka waktu yang terkendali dan hasilnya dapat dianalisis pada setiap fase penyembuhan. Jaringan kulit tikus Wistar juga memperlihatkan reaktivitas yang cukup sensitif terhadap agen antiinflamasi dan pro-regeneratif, sehingga cocok untuk mengevaluasi efektivitas terapi topikal maupun sistemik.

Dalam penelitian eksperimental, biomarker biologis seperti *tumor necrosis factor-alpha* (*TNF- α*) dan *matrix metalloproteinase-9* (*MMP-9*) sering digunakan untuk mengukur derajat inflamasi dan aktivitas remodeling pada luka (Gambar 2.3). Tikus Wistar memungkinkan pengambilan jaringan secara bertahap untuk evaluasi molekuler menggunakan metode seperti ELISA, RT-PCR, atau imunohistokimia. Selain itu, parameter morfologis seperti ketebalan jaringan granulasi, jumlah fibroblas, dan derajat epitelisasi juga dapat dinilai melalui pewarnaan histologis. Kemudahan dalam memperoleh data kuantitatif dan kualitatif secara bersamaan menjadikan tikus Wistar unggul dalam studi intervensi penyembuhan luka.



Gambar 2. 4 Studi Penggunaan Tikus Wistar (Sumber: (Wang et al., 2024b)

Studi oleh Aprilyani et al. (2022) menunjukkan bahwa tikus Wistar digunakan untuk mengevaluasi efek salep ekstrak daun sirih terhadap luka sayat, dengan

hasil yang dapat diukur melalui parameter panjang luka, kecepatan epitelisasi, dan ekspresi kolagen. Penelitian ini menunjukkan bahwa model tikus memberikan ruang untuk menghubungkan data histologis dengan data molekuler secara langsung, yang penting untuk menyimpulkan mekanisme kerja suatu intervensi.

Selain itu, struktur kulit dan distribusi vaskular tikus Wistar cukup memadai untuk merepresentasikan luka superfisial yang umum terjadi pada manusia. Respon hemostasis, migrasi sel imun, dan aktivasi fibroblas terjadi secara sistematis, dan progresi antar fase dapat diprediksi serta direplikasi di antara subjek yang berbeda. Hal ini memudahkan validasi intervensi yang diuji, termasuk dalam desain penelitian eksperimental dengan kontrol yang ketat. Oleh karena itu, tikus Wistar menjadi pilihan yang logis dan efisien untuk penelitian yang mengevaluasi terapi luka berbasis senyawa alami, seperti *Piper betle* Linn., terutama ketika penelitian tersebut menargetkan aspek biomolekuler sekaligus morfologis dalam satu desain uji yang terintegrasi.

2.6.3. Validitas Tikus Wistar sebagai Model Luka Anorektal

Model luka anorektal pada tikus Wistar telah digunakan dalam berbagai studi untuk mensimulasikan kondisi luka pascaoperasi di area perianal, termasuk prosedur hemoroidektomi. Meskipun secara anatomi terdapat perbedaan antara sistem anorektal manusia dan tikus, pendekatan eksperimental melalui penempatan luka di area gluteal atau sekitar anus pada tikus Wistar telah terbukti mampu mereplikasi dinamika penyembuhan luka di area high-risk. Hal ini mencakup risiko inflamasi berkepanjangan, tingginya kontaminasi mikroba, serta mobilitas lokal yang memengaruhi stabilitas jaringan selama fase epitelisasi dan remodeling.

Wang et al. (2024) menggunakan model tikus Wistar untuk meneliti respons penyembuhan luka pasca hemoroidektomi eksperimental. Hasil studi menunjukkan bahwa kadar *TNF- α* dan *MMP-9* meningkat secara signifikan pada hari-hari awal pasca pembedahan dan menurun seiring peralihan ke fase proliferasi. Pola ini sejalan dengan yang ditemukan pada studi klinis manusia, menunjukkan bahwa model tikus tetap dapat merepresentasikan perubahan biologis utama dalam proses penyembuhan luka anorektal. Selain itu, lokasi luka perianal pada tikus dapat diakses dengan mudah untuk aplikasi topikal dan pengambilan sampel jaringan, menjadikannya praktis untuk pengujian intervensi berbasis herbal seperti *Piper betle* Linn.

Pemilihan lokasi luka pada gluteal atau sekitar anus juga mempertimbangkan lingkungan lokal yang lembap dan terpapar mikroba, dua faktor utama yang turut mempersulit penyembuhan pada luka pasca

hemoroidektomi. Dalam hal ini, tikus Wistar memberikan simulasi yang cukup representatif, terutama untuk mengevaluasi respons terhadap terapi yang ditujukan untuk mengendalikan inflamasi, mencegah infeksi, dan mempercepat pembentukan jaringan epitel.

Dengan mempertimbangkan karakteristik fisiologis, pola ekspresi biomarker, serta kemudahan dalam desain eksperimental, tikus Wistar dapat dipertimbangkan sebagai model yang valid untuk studi luka anorektal. Model ini memungkinkan peneliti untuk mengamati perubahan struktural jaringan sekaligus mengevaluasi efektivitas agen intervensi pada lingkungan luka yang menyerupai kondisi klinis dengan risiko komplikasi yang tinggi.

2.6.4 . Minyak croton

Minyak Croton pada Induksi Hemoroid Croton merupakan suatu buah, dengan nama Croton tiglium L, yang terdiri dari 34% - 57% minyak croton dan 18% protein. Croton oil mengandung asam crotonoleic, asam crotonic, alkohol crotonyl, 16 jenis alcohol crotonyl bisester dan banyak jenis alkohol trisester crotonyl. Juga terkandung dalam biji croton adalah crotin, cocarcinogen C-3, crotonoside, isoguanine, β sitosterol, asam amino dan berbagai jenis enzim. Namun komponen utama ekstrak croton adalah croton oil yang memiliki banyak efek obat. Croton oil adalah stimulan dalam membuat model peradangan, terutama dalam model peradangan kulit dan peradangan mukosa, seperti model hewan coba dengan hemoroid, pleuritis, edema telinga dan uveitis.

Percobaan menggunakan tikus coba yang diberi croton oil pada rektum tikus setiap pagi selama 30 detik selama 3 hari menunjukkan hasil inflamasi berat pada area rekto-anal yang diobservasi secara makroskopis dan histopatologis.²⁴ Banyak sel inflamasi yang ditemukan di tunika mukosa. Tunika mukosa dan kelenjar mukus dari lapisan ini rusak parah. Juga ditemukan dilatasi pembuluh darah dan area perdarahan pada lapisan ini. Tunika muskularis memiliki struktur normal, namun pada area rekto-anal lapisan ini kurang tebal dibandingkan dengan 43 kelompok kontrol tikus normal. Tunika serosa tidak terpengaruh oleh aplikasi croton oil dan memiliki struktur jaringan yang normal.

Aplikasi croton oil pada anal canal menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan, terutama terhadap pembuluh darah dengan meningkatkan permeabilitasnya, yang menyebabkan kenaikan leukosit. Jaringan rekto-anal hewan coba yang menerima aplikasi croton oil menunjukkan sedikit peningkatan level marker oksidan, nitrate/nitrite dan nitrotyrosine. Nitrotyrosine telah diidentifikasi sebagai indikator kerusakan sel, inflamasi dan produksi NO (nitrite oxide). Telah diyakini bahwa pengukuran konsentrasi nitrotyrosine akan berfungsi

sebagai penanda kerusakan yang disebabkan oleh NO di dalam sel. Biomarker lain yang digunakan untuk menentukan tingkat kerusakan jaringan oleh radikal bebas adalah aktivitas myeloperoxidase (MPO).²⁴ MPO disekresikan dalam matriks ekstraselular vakuola phagosit oleh granulosit dan mengubah H₂O₂ menjadi radikal bebas yang sangat reaktif, termasuk HOBr, HOI, dan HOCl, untuk mengeliminasi mikroorganisme. Penggunaan croton oil menyebabkan peningkatan level MPO pada jaringan rektal-anal tikus coba. Aplikasi croton oil pada area rektal anal tikus menyebabkan inflamasi, yang berakibat terjadinya hemoroid dan hal ini merupakan metode yang dapat diandalkan untuk digunakan sebagai model eksperimental hemoroid.

Percobaan lain yang menggunakan croton oil untuk menginduksi hemoroid pada tikus coba menunjukkan bahwa croton oil juga menyebabkan eksudasi plasma pada area rektal-anal, peningkatan serum proinflamasi sitokin yaitu IL-6 dan TNF- α .¹¹ Croton oil menyebabkan peradangan akibat pelepasan faktor inflamasi metabolit lipid (prostaglandin, leukotrien, dan lipoxin), kinin (bradikinin dan kemokin), nitrit oxide dan sitokin (TNF- α dan IL-6). Faktor-faktor ini, sendirian dan atau dalam kombinasi mengatur aktivasi sel setempat (fibroblast, sel endotel, makrofag dan sel mast) dan sel-sel inflamasi yang baru direkrut (monosit, limfosit, neutrofil dan 44 eosinofil) mengarah ke respons sistemik terhadap peradangan (demam dan cachexia). Pemeriksaan secara histologis pada jaringan rektal-anal yang diinduksi oleh croton oil menunjukkan gambaran sel inflamasi, kongesti, hemorrhage, vasodilatasi dan nekrosis tingkat sedang sampai tinggi.

2.7. Penelitian Terdahulu

1. Chê Thị et al. (2021) melakukan penelitian *in vitro* untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak *Piper betle* Linn terhadap sel punca mesenkimal dari tali pusat manusia (*umbilical cord-derived mesenchymal stem cells*). Studi ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih mampu menurunkan ekspresi molekul inflamasi seperti IL-33, CD248, dan VCAM, yang berperan dalam aktivasi sistem imun dan proses peradangan. Penurunan ekspresi biomolekul tersebut dikaitkan dengan peningkatan proliferasi dan migrasi sel, yang penting dalam regenerasi jaringan. Hasil ini menunjukkan bahwa *Piper betle* memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi dan pro-regeneratif pada fase awal penyembuhan luka. Namun, penelitian ini hanya dilakukan pada sistem kultur sel, tanpa uji pada model luka atau hewan coba. Selain itu, penelitian ini belum mengkaji biomarker inflamasi yang lebih spesifik terhadap luka seperti TNF- α dan MMP-9, dan belum menilai pembentukan atau transisi kolagen tipe I dan III. Dengan demikian, studi ini masih bersifat dasar

- dan memerlukan validasi lanjut dalam konteks luka jaringan sebenarnya, terutama luka bedah seperti pasca hemoroidektomi.
2. Sha et al. (2022) melaksanakan penelitian *in vivo* menggunakan tikus sebagai model hewan untuk mengevaluasi efek pemberian linimen herbal terhadap penyembuhan luka dan ekspresi biomarker inflamasi, yakni TNF- α dan MMP-9. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan linimen tersebut secara signifikan menurunkan kadar kedua biomarker inflamasi tersebut, yang sejalan dengan percepatan epitelisasi luka dan pembentukan jaringan granulasional. Linimen yang digunakan mengandung berbagai ekstrak herbal, termasuk senyawa dengan komposisi serupa dengan yang ditemukan dalam *Piper betle*, seperti senyawa fenolik dan flavonoid. Studi ini memberikan bukti awal bahwa pengendalian inflamasi lokal melalui fitoterapi dapat mempercepat transisi fase inflamasi menuju proliferasi. Namun demikian, karena tidak menggunakan ekstrak murni *Piper betle* Linn, kontribusi spesifik daun sirih tidak dapat dipastikan. Selain itu, lokasi luka yang digunakan tidak dijelaskan sebagai area risiko tinggi seperti perianal, dan tidak dilakukan evaluasi terhadap struktur kolagen, sehingga hasilnya belum dapat digeneralisasi untuk luka pasca hemoroidektomi yang kompleks dan sarat tantangan imunologis.
 3. Rahmawati & Fawzy (2024) menyusun sebuah kajian literatur yang menyoroti potensi daun sirih (*Piper betle* Linn) sebagai agen penyembuhan luka berbasis herbal. Dalam tinjauan ini, penulis mengidentifikasi bahwa kandungan bioaktif utama dalam *Piper betle* seperti flavonoid, tanin, dan eugenol memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri yang mendukung proses penyembuhan luka secara fisiologis. Mekanisme kerja yang dijabarkan mencakup penurunan stres oksidatif, penghambatan mediator inflamasi, serta stimulasi proliferasi fibroblas dan angiogenesis. Kajian ini juga menyoroti keunggulan *Piper betle* sebagai fitoterapi lokal karena mudah diperoleh, aman, dan telah digunakan dalam praktik tradisional. Namun, karena bersifat naratif dan bukan studi eksperimental, tinjauan ini tidak menyajikan data primer mengenai pengukuran biomarker seperti TNF- α , MMP-9, atau rasio kolagen I/III. Dengan demikian, meskipun relevan sebagai dasar teori, kajian ini masih memerlukan pembuktian lanjut melalui studi eksperimental, khususnya pada luka pasca hemoroidektomi atau luka yang berada di area high-risk seperti perianal.
 4. Valle et al. (2021) melakukan studi *in vitro* untuk menilai aktivitas antimikroba dari ekstrak etanol *Piper betle* terhadap patogen penyebab infeksi luka seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih memiliki daya hambat signifikan terhadap pertumbuhan

bakteri gram positif dan gram negatif, serta mampu merusak biofilm yang terbentuk pada media kultur. Temuan ini menegaskan potensi *Piper betle* sebagai agen antiseptik alami yang efektif dalam mencegah infeksi luka. Namun, penelitian ini tidak mengevaluasi proses penyembuhan luka secara langsung, baik secara makroskopik maupun melalui penanda biologis. Tidak dilakukan pengujian terhadap biomarker inflamasi seperti TNF- α atau MMP-9, dan tidak pula dievaluasi efek ekstrak terhadap ekspresi kolagen. Selain itu, uji dilakukan hanya dalam lingkungan laboratorium, bukan pada model hewan atau luka bedah nyata. Oleh karena itu, meskipun memperkuat bukti antimikroba daun sirih, penelitian ini belum memberikan informasi tentang peran langsungnya dalam penyembuhan luka kompleks seperti pasca hemoroidektomi.

5. Aprilyani et al. (2022) melaksanakan penelitian *in vivo* untuk menguji efektivitas ekstrak *Piper betle* dalam bentuk salep terhadap penyembuhan luka pada tikus Wistar. Penelitian ini menggunakan model luka insisi superfisial dan membandingkan beberapa konsentrasi ekstrak, di mana salep dengan konsentrasi 10% menunjukkan hasil terbaik dalam mempercepat proses epitelisasi dan pembentukan jaringan baru. Evaluasi dilakukan pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14, dengan hasil yang signifikan secara statistik dibandingkan kelompok kontrol. Studi ini memperkuat peran *Piper betle* dalam stimulasi regenerasi jaringan secara lokal. Namun, parameter biologis seperti kadar TNF- α , MMP-9, atau ekspresi kolagen tidak dinilai. Selain itu, jenis luka yang digunakan tergolong ringan dan tidak menggambarkan kondisi luka operasi yang lebih kompleks seperti luka pasca hemoroidektomi yang terjadi di area lembap dan terkontaminasi. Dengan demikian, penelitian ini membuka jalan bagi eksplorasi lebih lanjut terhadap aplikasi daun sirih pada model luka bedah di area tubuh dengan tingkat risiko tinggi.
6. Sartika et al. (2020) melakukan studi *in vivo* untuk menilai efektivitas salep ekstrak daun sirih (*Piper betle* Linn) dalam mempercepat penyembuhan luka pada tikus Wistar. Penelitian ini menggunakan model luka insisional dengan pengamatan proses epitelisasi selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa salep daun sirih mempercepat epitelisasi dan pembentukan jaringan baru secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Mekanisme yang diduga berperan adalah efek antioksidan dan antimikroba dari senyawa aktif seperti tanin dan flavonoid yang mempercepat transisi dari fase inflamasi ke proliferasi. Namun, studi ini hanya menggunakan parameter makroskopik dan histologis dasar, tanpa mengukur biomarker inflamasi seperti TNF- α atau MMP-9 maupun ekspresi kolagen tipe I dan III. Selain itu, lokasi luka tidak mencerminkan kondisi luka pasca hemoroidektomi yang lebih kompleks dan terkontaminasi. Oleh karena itu, meskipun hasilnya

- menjanjikan, perlu validasi lanjutan pada model luka anus atau luka bedah mayor dengan evaluasi biomolekuler yang lebih mendalam.
7. Wahyuningtyas et al. (2024) meneliti efektivitas kombinasi ekstrak etanol *Piper betle* dan madu manuka dalam bentuk spray gel terhadap penyembuhan luka akut pada tikus. Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* dan bertujuan untuk mengevaluasi sinergi dua agen herbal yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antimikroba. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa kombinasi tersebut mampu mempercepat waktu epitelisasi dan meningkatkan kualitas jaringan granulasi lebih baik dibandingkan ekstrak tunggal atau kontrol. Madu manuka memberikan perlindungan antibakteri, sementara *Piper betle* mendukung regenerasi jaringan melalui senyawa seperti eugenol dan flavonoid. Namun, studi ini tidak mengevaluasi biomarker inflamasi seperti TNF- α atau MMP-9 dan tidak mengukur transisi kolagen secara histologis. Selain itu, lokasi luka masih bersifat superfisial, sehingga efektivitas kombinasi ini pada luka pascaoperasi anus yang sarat kontaminasi dan inflamasi belum teruji secara langsung.
 8. Liên et al. (2021) melakukan studi *in vitro* untuk mengeksplorasi pengaruh fitokimia dari ekstrak daun sirih terhadap proliferasi dan migrasi sel fibroblas, yang merupakan komponen penting dalam proses penyembuhan luka. Penelitian ini menggunakan kultur fibroblas NIH3T3 dan menunjukkan bahwa ekstrak *Piper betle* meningkatkan migrasi sel dan sintesis matriks ekstraseluler pada fase awal penyembuhan. Senyawa aktif seperti flavonoid dan tanin diduga meningkatkan aktivitas seluler dengan cara menstimulasi ekspresi VEGF dan mengurangi stres oksidatif. Walaupun hasil ini menjanjikan sebagai dasar pemahaman molekuler, penelitian ini terbatas pada sistem sel kultur dan belum mencerminkan respon biologis kompleks pada jaringan luka utuh. Tidak ada evaluasi terhadap ekspresi TNF- α , MMP-9, atau kolagen, dan belum diuji pada model luka anus atau luka operasi, yang memiliki tantangan penyembuhan lebih tinggi. Penelitian lanjutan berbasis hewan dan pengukuran biomarker spesifik masih dibutuhkan.
 9. Kumar et al. (2021) melakukan penelitian *in vivo* untuk mengevaluasi aktivitas penyembuhan luka dari ekstrak daun sirih pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes. Penelitian ini memfokuskan pada luka kronik, yang secara fisiologis memiliki waktu penyembuhan lebih lambat dan inflamasi yang berkepanjangan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih mempercepat proses epitelisasi, menurunkan kadar MDA (penanda stres oksidatif), dan meningkatkan kadar hidrosiprolin dalam jaringan luka. Efek ini menunjukkan kemampuan antioksidan dan stimulasi sintesis kolagen oleh senyawa dalam *Piper betle*. Namun, fokus utama penelitian ini adalah pada model diabetes, bukan luka pascaoperasi

- atau luka anus. Selain itu, tidak ada pengukuran terhadap TNF- α atau MMP-9 sebagai penanda inflamasi, dan struktur serta rasio kolagen tipe I/III juga tidak dianalisis. Oleh karena itu, walaupun relevan secara fisiologis, penelitian ini belum secara langsung menjawab efektivitas *Piper betle* pada luka operasi yang kompleks dan terkontaminasi seperti hemoroidektomi.
10. Mehta & Shah (2022) merancang dan mengevaluasi sediaan salep berbasis ekstrak *Piper betle* untuk penyembuhan luka pada model hewan. Formulasi diuji dalam uji praklinis menggunakan model luka insisi pada tikus, dengan evaluasi parameter makroskopik seperti luas luka, kecepatan kontraksi, dan waktu epitelisasi. Hasil menunjukkan bahwa salep tersebut memberikan efek penyembuhan yang signifikan dalam hal kecepatan regenerasi jaringan dibandingkan salep dasar. Peneliti juga menekankan kestabilan sediaan, daya serap, dan efektivitas formulasi secara farmasetikal. Namun, penelitian ini tidak menyertakan pengukuran molekuler atau histologis, termasuk ekspresi biomarker inflamasi maupun kolagen, dan hanya menggunakan luka superfisial sebagai model. Dengan demikian, penelitian ini bermanfaat dari segi formulasi, tetapi belum menjawab efektivitas pada kondisi luka yang lebih menantang seperti luka pasca hemoroidektomi.
 11. Singh et al. (2023) membandingkan efek penyembuhan luka dari ekstrak *Piper betle* dan *Centella asiatica* pada tikus Wistar. Penelitian ini menggunakan model luka eksisi dan membagi hewan coba ke dalam beberapa kelompok perlakuan. Hasilnya menunjukkan bahwa kedua ekstrak herbal memiliki efek mempercepat penyembuhan, namun *Piper betle* memberikan respon epitelisasi lebih awal dan pembentukan jaringan granulasi lebih padat. Senyawa aktif seperti flavonoid dan tanin diyakini berperan dalam mengurangi inflamasi dan merangsang aktivitas fibroblas. Walaupun menarik karena membandingkan dua tanaman obat populer, penelitian ini tetap terbatas karena tidak menyertakan pengukuran biomarker molekuler seperti TNF- α , MMP-9, atau rasio kolagen. Selain itu, lokasi luka yang digunakan adalah pada punggung tikus, bukan pada area anus, sehingga belum merepresentasikan tantangan fisiologis yang kompleks seperti pada luka pasca hemoroidektomi.
 12. Das & Roy (2020) melaksanakan studi eksperimental menggunakan tikus untuk menguji efektivitas topikal ekstrak *Piper betle* terhadap penyembuhan luka insisi. Penelitian ini menilai kecepatan epitelisasi, pembentukan jaringan granulasi, dan pengurangan eksudat luka selama 14 hari. Hasilnya menunjukkan perbaikan penyembuhan luka yang bermakna secara statistik dibandingkan kontrol, dengan kualitas jaringan parut yang lebih baik dan waktu penyembuhan yang lebih singkat. Studi ini menegaskan kemampuan *Piper betle* dalam mempercepat penyembuhan

luka, diduga melalui senyawa fenolik yang bersifat antioksidan dan antiinflamasi. Namun, penelitian ini tidak melakukan analisis laboratorium terhadap TNF- α , MMP-9, ataupun kolagen, dan tidak menggunakan lokasi luka high-risk seperti perianal. Dengan demikian, validitas hasil untuk luka bedah kompleks masih perlu dikaji lebih lanjut.

13. Chakraborty et al. (2021) mengevaluasi aktivitas antimikroba dan efek penyembuhan luka dari ekstrak *Piper betle* dalam studi *in vivo* menggunakan model luka pada tikus. Penelitian ini memperlihatkan bahwa ekstrak memiliki daya hambat signifikan terhadap patogen luka, serta mempercepat penyembuhan melalui pengurangan ukuran luka dan peningkatan vaskularisasi jaringan baru. Hasil ini mendukung hipotesis bahwa efek penyembuhan tidak hanya berasal dari regenerasi seluler, tetapi juga dari kontrol infeksi yang efektif. Meski demikian, penelitian ini hanya mengandalkan parameter visual dan histologis ringan, tanpa menyertakan pengukuran kadar TNF- α , MMP-9, atau komposisi kolagen. Selain itu, fokus pada aktivitas antimikroba membuat proses penyembuhan jaringan secara struktural dan molekuler belum tergambarkan utuh. Oleh karena itu, potensi *Piper betle* sebagai agen penyembuhan luka masih perlu diuji dalam desain yang lebih komprehensif.
14. Nair & George (2022) mengembangkan sediaan hidrogel yang mengandung ekstrak *Piper betle* dan mengujinya dalam model luka eksisi pada tikus. Tujuan utama penelitian ini adalah meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas senyawa aktif daun sirih melalui sistem penghantaran hidrogel. Penelitian menunjukkan bahwa hidrogel tersebut mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan ketebalan epidermis, dan menurunkan jumlah sel inflamasi dibandingkan kontrol. Sediaan ini juga menunjukkan sifat pelepasan bertahap dan distribusi senyawa yang lebih baik ke jaringan luka. Namun, penelitian ini tidak menyertakan penilaian biomarker seperti TNF- α dan MMP-9, dan meskipun fokus pada teknologi sediaan, belum ada uji pada luka operasi besar seperti hemoroidektomi yang memiliki risiko kontaminasi dan inflamasi lebih tinggi. Dengan demikian, aplikasi klinis masih perlu diuji lebih lanjut dalam konteks luka kompleks.
15. Mandal et al. (2023) mengevaluasi efek sinergis antara ekstrak *Piper betle* dan *Aloe vera* terhadap penyembuhan luka pada tikus Wistar. Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi kedua tanaman menghasilkan penyembuhan luka yang lebih cepat dibandingkan ekstrak tunggal. Percepatan ini dilihat dari peningkatan angiogenesis, pengurangan eksudat luka, dan regenerasi epidermis yang lebih cepat. Hasil ini mengindikasikan bahwa kombinasi fitokomponen dapat memperkuat efek antiinflamasi dan regeneratif. Namun, fokus penelitian masih

- terbatas pada hasil makroskopik dan histologis ringan, tanpa evaluasi terhadap biomarker inflamasi atau ekspresi kolagen. Selain itu, penelitian tidak dilakukan pada model luka yang terkontaminasi seperti luka pasca hemoroidektomi. Gap inilah yang membuka peluang untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak *Piper betle* secara mandiri, dengan pendekatan molekuler dan model luka high-risk.
16. Reddy et al. (2021) melakukan studi *in vivo* untuk menilai efektivitas ekstrak daun sirih (*Piper betle* Linn) terhadap penyembuhan luka eksisi pada tikus. Parameter yang diamati meliputi kecepatan kontraksi luka, waktu pembentukan jaringan granulasi, dan reepitelisasi. Hasilnya menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Piper betle* mengalami penyembuhan lebih cepat secara signifikan dibanding kelompok kontrol. Aktivitas ini diduga berasal dari senyawa bioaktif seperti chavicol dan eugenol yang bersifat antiinflamasi dan antimikroba. Meskipun penelitian ini menunjukkan hasil positif secara makroskopik, tidak ada penilaian terhadap biomarker biologis seperti TNF- α atau MMP-9, maupun pengukuran ekspresi kolagen. Penelitian ini juga belum dilakukan pada model luka operasi atau luka area anus, sehingga efektivitasnya untuk kondisi luka pasca hemoroidektomi masih perlu dieksplorasi.
 17. Patel & Desai (2020) mengembangkan dan mengevaluasi krim herbal penyembuh luka berbasis ekstrak *Piper betle*. Studi ini mencakup formulasi sediaan topikal, uji kestabilan, dan uji efektivitas penyembuhan luka pada model tikus. Krim tersebut menunjukkan efektivitas yang baik dalam mempercepat penyembuhan luka secara visual, mempercepat kontraksi luka, dan meningkatkan kualitas jaringan parut. Dari sisi farmasetikal, krim juga dinilai stabil dan mudah diaplikasikan. Namun, tidak dilakukan pengukuran kuantitatif terhadap marker inflamasi, dan analisis mikroskopis terbatas pada lapisan epidermis. Selain itu, penggunaan model luka superfisial mengurangi nilai translasional penelitian ini untuk luka kompleks seperti luka anus pasca hemoroidektomi, yang secara anatomis dan imunologis lebih menantang.
 18. Sharma et al. (2022) melaporkan hasil penelitian pengembangan nanofiber yang dimuat dengan ekstrak *Piper betle* untuk aplikasi penyembuhan luka. Nanofiber ini dirancang agar mampu melepaskan senyawa aktif secara perlahan ke jaringan luka. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa sistem penghantaran ini meningkatkan kecepatan epitelisasi, mengurangi edema, dan meningkatkan kekuatan tarik luka. Teknologi penghantaran ini juga memperpanjang waktu kerja senyawa aktif di area luka, yang diyakini meningkatkan efektivitasnya. Namun, walaupun desain materialnya inovatif, penelitian ini tidak mengevaluasi respons imunologis atau biomarker inflamasi seperti TNF- α atau MMP-9. Selain itu, tidak terdapat analisis

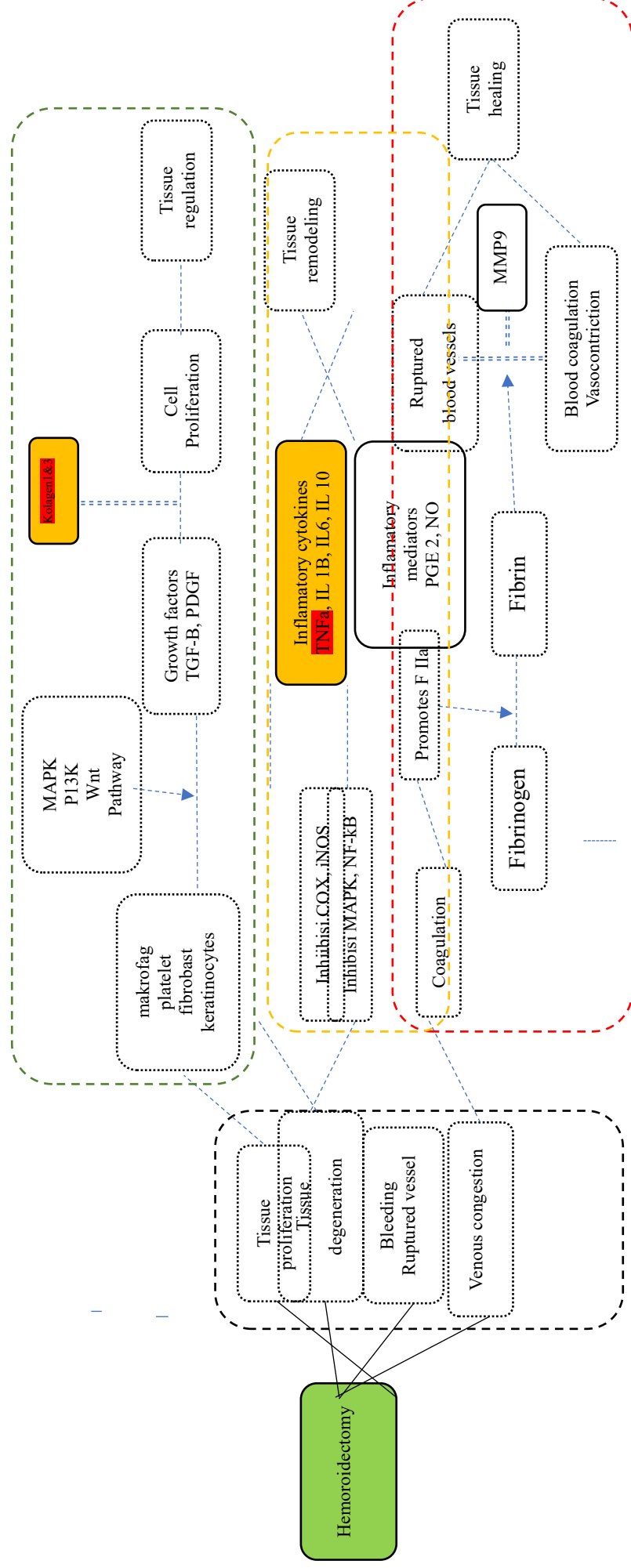
histologis terhadap jaringan kolagen yang terbentuk. Oleh karena itu, meskipun menjanjikan dari sisi teknologi, relevansi fungsional untuk luka pascaoperasi besar masih perlu divalidasi.

19. Sarasawati (2022) menyusun tinjauan literatur mengenai efektivitas daun sirih dalam penyembuhan luka perineum pada ibu postpartum. Studi ini memaparkan bahwa *Piper betle* memiliki potensi dalam mempercepat penyembuhan luka melalui efek antiseptik dan antiinflamasi, serta mampu menurunkan keluhan nyeri dan mempercepat epitelisasi. Artikel ini juga mengutip berbagai penelitian lokal yang menunjukkan efek positif dalam konteks luka obstetri. Namun, sebagai studi literatur, tidak ada data primer yang dikumpulkan, dan tidak ada pengujian terhadap biomarker spesifik seperti TNF- α atau kolagen. Selain itu, fokus pada luka obstetri menjadikan konteksnya agak berbeda dengan luka pasca hemoroidektomi, meskipun keduanya berada di area anatomi yang serupa dan memiliki tantangan penyembuhan yang hampir setara.
20. Wahyuningtyas et al. (2024) dalam publikasi lain melaporkan penelitian mengenai kombinasi ekstrak *Piper betle* dengan madu manuka dalam bentuk spray gel. Kombinasi ini diuji dalam model luka akut dan menunjukkan penyembuhan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol, dengan peningkatan epitelisasi dan ketebalan jaringan epidermis. Efek sinergis dari kedua agen herbal tersebut menghasilkan efek antiinflamasi dan antibakteri yang lebih kuat. Penelitian ini menjadi salah satu dari sedikit studi yang mulai mengeksplorasi formulasi kombinasi dengan target aplikasi topikal luka. Namun, sama seperti studi sebelumnya, penelitian ini tidak mengevaluasi ekspresi biomarker seperti TNF- α , MMP-9, atau kolagen. Selain itu, model luka superfisial yang digunakan masih belum menggambarkan kondisi luka operasi berat yang terjadi pada hemoroidektomi.
21. Ghazali et al. (2020) melakukan penelitian *in vitro* dan *in vivo* untuk menguji efek ekstrak daun sirih (*Piper betle* Linn) terhadap penyembuhan luka melalui mekanisme peningkatan proliferasi fibroblas dan penghambatan ekspresi enzim 11 β -HSD1. Studi ini menunjukkan bahwa ekstrak mampu menstimulasi pertumbuhan sel fibroblas secara signifikan dan mengurangi stres inflamasi seluler. Dalam model hewan, pemberian topikal ekstrak mempercepat epitelisasi dan meningkatkan kualitas jaringan granulasi. Hasil ini memberikan dasar molekuler yang mendukung penggunaan *Piper betle* sebagai agen penyembuh luka. Namun, fokus studi masih terbatas pada efek antiinflamasi umum dan belum mengkaji biomarker spesifik seperti TNF- α dan MMP-9 atau rasio kolagen tipe I dan III yang

- penting dalam menilai kualitas akhir jaringan luka. Selain itu, model luka yang digunakan bukanlah luka kompleks seperti pasca hemoroidektomi.
22. Ché Thi et al. (2021 – versi Heliyon) mengembangkan penelitian sebelumnya dengan mengevaluasi pengaruh *Piper betle* Linn pada sel tali pusat manusia, baik dalam kultur *in vitro* maupun model *in vivo*. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih menurunkan ekspresi molekul adhesi dan inflamasi, serta mempercepat regenerasi jaringan. Studi ini juga mengonfirmasi aktivitas imunomodulasi dari ekstrak, yang penting untuk fase awal penyembuhan luka. Penelitian ini menjadi salah satu yang menghubungkan antara efek molekuler dan hasil regeneratif nyata. Meskipun demikian, lokasi luka tidak dijelaskan secara spesifik dan tidak ada fokus pada luka bedah seperti hemoroidektomi. Evaluasi biomarker inflamasi dan kolagen juga belum dilakukan secara lengkap, menjadikan studi ini relevan namun belum sepenuhnya menjawab tantangan penelitian luka di area anorektal.
 23. Aprilyani et al. (2022 – versi JPRI) menyusun studi lanjutan untuk menguji efektivitas ekstrak *Piper betle* terhadap penyembuhan luka insisional pada tikus. Studi ini lebih fokus pada variasi konsentrasi ekstrak dan respon jaringan pada hari ke-3, 7, dan 14. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak konsentrasi 10% memberikan hasil optimal dalam mempercepat reepitelisasi dan pembentukan jaringan baru. Studi ini memperkuat bukti bahwa *Piper betle* mendukung transisi luka dari fase inflamasi ke proliferasi secara cepat. Namun, penelitian ini kembali tidak menyertakan pengukuran TNF- α , MMP-9, atau rasio kolagen sebagai indikator pematangan luka. Selain itu, lokasi luka bukan merupakan area dengan risiko kontaminasi tinggi, sehingga efektivitas pada luka pasca hemoroidektomi tetap menjadi pertanyaan yang belum terjawab.
 24. Ghazali et al. (2023) memperbarui dan memperluas temuan mereka sebelumnya dengan fokus pada aktivitas ekstrak daun sirih dalam menurunkan ekspresi enzim 11 β -HSD1 dan mendukung regenerasi jaringan luka. Penelitian ini memverifikasi bahwa pemberian ekstrak meningkatkan proliferasi fibroblas dan memperbaiki kualitas jaringan luka secara histologis. Studi ini memberikan landasan bahwa penghambatan stres oksidatif dan modulasi sistem endokrin lokal di luka adalah salah satu mekanisme kunci *Piper betle* dalam mendukung penyembuhan. Meski menjanjikan, studi ini belum mengevaluasi ekspresi TNF- α atau MMP-9 dan tidak meneliti kolagen sebagai indikator struktural penyembuhan luka. Konteks penggunaan pun belum pada luka bedah, sehingga relevansinya pada hemoroidektomi masih terbatas.
 25. Ghazali et al. (2020 – versi JAYIM) melaporkan penelitian serupa dengan pendekatan yang lebih fokus pada peran senyawa aktif eugenol dan flavonoid

dalam menstimulasi fibroblas. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih menurunkan inflamasi jaringan dan meningkatkan pembentukan matriks ekstraseluler. Model hewan yang digunakan menunjukkan perbaikan klinis luka dalam waktu yang lebih singkat dibanding kontrol. Penelitian ini memberi kontribusi penting pada pemahaman mekanisme biologis *Piper betle*. Namun, seperti banyak studi lainnya, belum dilakukan pengukuran kuantitatif terhadap TNF- α , MMP-9, atau struktur kolagen, dan penelitian tidak diterapkan pada luka dengan risiko tinggi infeksi seperti luka pasca hemoroidektomi.

2.8. Kerangka Teori



2.5 Kerangka Teori Penelitian

Kerangka Teori

Hemoroidektomi merupakan tindakan pembedahan yang menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan pada area anorektal dan memicu rangkaian proses penyembuhan luka. Luka pasca hemoroidektomi memiliki karakteristik khusus karena berada pada daerah yang lembap, mudah terkontaminasi flora usus, dan terus mengalami tekanan mekanik akibat kontraksi sfingter serta proses defekasi. Kondisi ini menyebabkan luka pasca hemoroidektomi tergolong sebagai luka berisiko tinggi, dengan kecenderungan inflamasi yang lebih berat, proses perbaikan jaringan yang lebih lambat, serta kemungkinan komplikasi yang lebih besar. Oleh karena itu, penyembuhan luka pada keadaan ini sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara respons inflamasi, proliferasi sel, dan remodeling jaringan.

Setelah hemoroidektomi dilakukan, terjadi ruptur pembuluh darah, perdarahan, dan hipoksia lokal yang akan mengaktifkan proses hemostasis dan inflamasi. Pada fase awal ini, tubuh merekrut neutrofil, makrofag, trombosit, serta berbagai mediator inflamasi untuk membersihkan debris jaringan dan memulai proses perbaikan. Salah satu mediator utama yang berperan adalah tumor necrosis factor- α (TNF- α). Sitokin ini berfungsi mengatur rekrutmen sel inflamasi dan memperkuat respons imun lokal. Namun, apabila kadar TNF- α tetap tinggi dalam waktu yang berkepanjangan, maka fase inflamasi akan berlangsung lebih lama, kerusakan jaringan dapat meningkat, dan peralihan ke fase proliferasi menjadi terhambat. Dengan demikian, TNF- α dalam penelitian ini dipandang sebagai penanda penting untuk menilai derajat inflamasi pada luka pasca hemoroidektomi.

Secara molekuler, peningkatan TNF- α berkaitan dengan aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B dan MAPK, yang selanjutnya merangsang pembentukan mediator inflamasi lain seperti prostaglandin E2 (PGE2), nitric oxide (NO), dan berbagai enzim proinflamasi. Apabila jalur ini aktif secara berlebihan, maka degradasi jaringan akan lebih dominan dibandingkan perbaikannya. Sebaliknya, bila respons inflamasi dapat ditekan, maka tubuh akan memasuki fase proliferasi, yang ditandai dengan aktivasi fibroblas, keratinosit, makrofag, trombosit, serta pelepasan growth factors seperti transforming growth factor-beta (TGF- β) dan platelet-derived growth factor (PDGF). Fase ini sangat penting karena menentukan pembentukan jaringan granulasional, angiogenesis, dan sintesis matriks ekstraseluler yang diperlukan dalam penyembuhan luka.

Dalam proses proliferasi dan remodeling, pembentukan kolagen menjadi indikator utama kualitas penyembuhan jaringan. Kolagen tipe III umumnya terbentuk lebih dahulu

sebagai komponen utama jaringan granulasional yang masih muda dan lebih lentur. Kolagen ini berfungsi sebagai kerangka awal yang mendukung migrasi sel, pembentukan pembuluh darah baru, dan stabilitas awal luka. Seiring berjalannya waktu, jaringan memasuki fase remodeling, di mana kolagen tipe III secara bertahap akan digantikan atau dilengkapi oleh kolagen tipe I yang mempunyai kekuatan tarik lebih besar dan memberikan stabilitas struktural yang lebih baik. Dengan demikian, kolagen tipe III mencerminkan fase awal perbaikan jaringan, sedangkan kolagen tipe I mencerminkan maturasi dan penguatan jaringan. Penilaian terhadap kedua tipe kolagen tersebut dapat memberikan gambaran histopatologis mengenai arah dan kualitas penyembuhan luka pasca hemoroidektomi.

Berdasarkan mekanisme tersebut, agen intervensi yang ideal adalah agen yang mampu menekan inflamasi berlebihan sekaligus mendukung proliferasi dan remodeling jaringan. Ekstrak Piper betle Linn. dipilih dalam penelitian ini karena diketahui mengandung berbagai senyawa aktif, seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, eugenol, dan chavicol, yang memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri. Secara teoritis, ekstrak daun sirih dapat menekan aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B dan MAPK, menurunkan produksi TNF- α dan mediator inflamasi lainnya, serta mendukung proliferasi fibroblas dan keratinosit melalui peningkatan aktivitas growth factors. Melalui mekanisme tersebut, ekstrak Piper betle Linn. diharapkan mampu mempercepat transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi, memperbaiki pembentukan matriks ekstraseluler, dan meningkatkan kualitas remodeling jaringan.

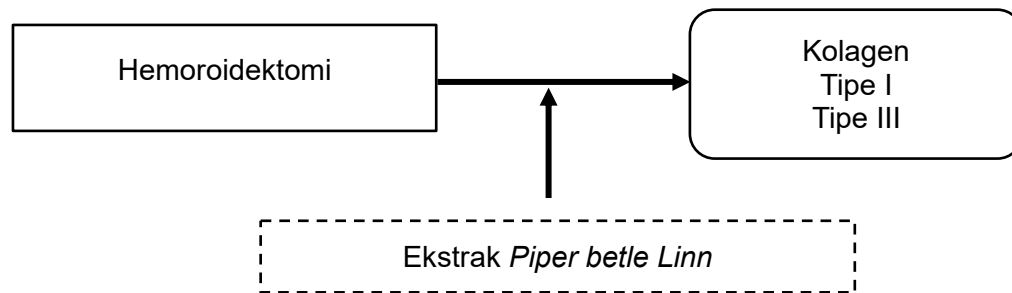
Dengan demikian, kerangka teori penelitian ini menjelaskan bahwa hemoroidektomi menyebabkan cedera jaringan yang memicu perdarahan, hipoksia, dan inflamasi lokal. Respons tersebut meningkatkan TNF- α dan mediator inflamasi lainnya, yang bila tidak terkendali akan menghambat proses penyembuhan. Pemberian ekstrak Piper betle Linn. diperkirakan dapat memodulasi proses tersebut melalui penurunan inflamasi dan stimulasi proliferasi jaringan, yang pada akhirnya akan meningkatkan pembentukan kolagen tipe III pada fase awal dan kolagen tipe I pada fase remodeling. Seluruh rangkaian ini bermuara pada tercapainya penyembuhan luka yang lebih baik, lebih cepat, dan lebih matang secara struktural.

Kerangka konsep penelitian ini disusun berdasarkan hubungan sebab-akibat antara tindakan hemoroidektomi, pemberian ekstrak Piper betle Linn., dan indikator biologis penyembuhan luka. Hemoroidektomi diposisikan sebagai kondisi awal yang menyebabkan terjadinya luka pada jaringan anorektal. Luka tersebut kemudian mengalami proses penyembuhan yang dapat dinilai melalui perubahan mediator inflamasi dan pembentukan kolagen. Dalam penelitian ini, ekstrak Piper betle Linn. berperan sebagai variabel intervensi, sedangkan TNF- α , kolagen tipe

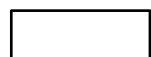
I, dan kolagen tipe III berperan sebagai variabel terikat yang mencerminkan proses inflamasi dan remodeling jaringan.

Secara konseptual, pemberian ekstrak Piper betle Linn. pada luka pasca hemoroidektomi diharapkan dapat menurunkan kadar TNF- α sebagai penanda inflamasi, sekaligus memperbaiki pembentukan kolagen pada jaringan luka. Penurunan TNF- α menunjukkan bahwa respons inflamasi menjadi lebih terkendali, sedangkan peningkatan kolagen tipe III menggambarkan perbaikan fase proliferasi awal, dan peningkatan kolagen tipe I menunjukkan maturasi jaringan yang lebih baik pada fase remodeling. Dengan demikian, hubungan antarvariabel dalam penelitian ini menegaskan bahwa intervensi berupa ekstrak Piper betle Linn. diperkirakan memberikan efek positif terhadap penyembuhan luka pasca hemoroidektomi melalui modulasi inflamasi dan peningkatan kualitas pembentukan matriks ekstraseluler.

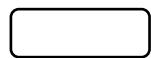
2.9.kerangka konsep



Keterangan:



: variabel kontrol



: variabel terikat



: variabel intervensi

Gambar 2. 5 Kerangka Konsep

Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka, hipotesis penelitian ini adalah bahwa ekstrak daun sirih (*Piper betle Linn*) akan:

H_{a1}: Pemberian ekstrak Piper betle Linn. menurunkan kadar TNF- α pada jaringan luka pasca hemoroidektomi.

H₀₁: Tidak terdapat perbedaan kadar TNF- α antara kelompok perlakuan dan kontrol.

H_{a2}: Pemberian ekstrak Piper betle Linn. meningkatkan rasio kolagen tipe I terhadap tipe III

H₀₂: Tidak terdapat perbedaan rasio kolagen tipe I/III antara kelompok perlakuan dan kontrol.

H_{a3}: Pemberian ekstrak Piper betle Linn. meningkatkan rasio kolagen tipe III terhadap tipe I

H₀₃: Tidak terdapat perbedaan rasio kolagen tipe III/I antara kelompok perlakuan dan kontrol.