

1.1 Latar Belakang

Kulit, organ terbesar dalam tubuh manusia, merupakan pelindung penting yang berperan penting dalam termoregulasi, sensasi, dan pertahanan imun. Organ kompleks ini mengalami proses perkembangan yang rumit. Jalur pensinyalan kunci berperan penting dalam mengoordinasikan perkembangan epidermis, folikel rambut, dan kelenjar keringat. Interaksi kompleks di antara jalur-jalur ini sangat penting untuk pembentukan dan fungsi kulit yang tepat (Dermitzakis dkk., 2024).

Fungsi penting kulit adalah sebagai pelindung terhadap tantangan lingkungan dan kerusakan fisik, sehingga melindungi lingkungan internal tubuh (Barnard & Li, 2017). Ketika kulit terluka, serangkaian proses rumit diaktifkan untuk memperbaiki kerusakan dan mengembalikan kondisi aslinya. Proses-proses ini penting untuk menjaga integritas dan fungsi pelindung kulit, yang vital untuk mencegah invasi mikroba, mempertahankan cairan tubuh, dan mendukung pertahanan imun (Fan dkk., 2024). Salah satu bentuk luka yang dapat merusak fungsi kulit yaitu luka bakar.

Luka bakar adalah salah satu cedera paling serius dan menyakitkan, sering kali terjadi pada anak-anak, penyandang disabilitas, dan lansia, yang jumlahnya terus meningkat di masyarakat (Przekora, 2020). Luka bakar merupakan kondisi di mana barier kulit mengalami kerusakan akibat paparan faktor eksternal seperti panas, bahan kimia, atau arus listrik. Kerusakan pada integritas kulit menyebabkan terganggunya fungsi fisiologisnya, sehingga tubuh menjadi lebih rentan terhadap dehidrasi, infeksi, gangguan metabolik, bahkan kematian (Radzikowska-Büchner dkk., 2023).

Meskipun kulit memiliki potensi regeneratif yang tinggi, kemampuan tersebut akan menurun apabila kerusakan jaringan mencapai lapisan dermis retikular atau lebih dalam (Branski dkk., 2009). Proses penyembuhan luka bakar berlangsung melalui tiga fase utama, yaitu fase inflamasi, yang melibatkan koagulasi, pelepasan sitokin, kemotaksis, dan rekrutmen sel imun; fase proliferasi, yang ditandai dengan pembentukan jaringan baru melalui proses angiogenesis dan fibroplasia; serta fase maturasi, di mana terjadi remodeling matriks ekstraseluler (Larouche dkk., 2018). Penutupan luka pada tahap akhir umumnya menghasilkan jaringan parut (*scar tissue*). Pada kondisi tertentu, proses ini dapat berkembang menjadi jaringan parut hipertrofik, yang ditandai dengan penebalan dan kontraksi kulit di area cedera.

Penyembuhan luka yang terganggu dapat menyebabkan proliferasi bakteri, yang selanjutnya menunda pemulihan dan berpotensi menyebabkan luka kronis yang ditandai dengan peradangan berkelanjutan, migrasi keratinosit yang terhambat, dan re-epitelisasi yang tertunda (Barrett, 2017). Risiko infeksi pada luka bakar dipengaruhi oleh karakteristik luka serta faktor lingkungan. Pada fase awal perawatan, pasien memiliki risiko tinggi mengalami infeksi oleh bakteri Gram-positif, terutama pada kulit dan jaringan lunak. Hal ini disebabkan oleh kerusakan termal yang menurunkan fungsi barier kulit, sehingga tubuh kehilangan pertahanan utamanya terhadap lingkungan eksternal (Kelly dkk., 2022).

Keadaan inflamasi pada penyembuhan luka ditandai oleh peningkatan produksi protease, akumulasi *reactive oxygen species* (ROS), serta keberadaan sel-sel senesen yang secara keseluruhan mengganggu proses penyembuhan luka. Faktor-faktor tersebut merusak matriks ekstraseluler (*extracellular matrix* atau ECM) sehingga menghambat transisi luka menuju fase proliferasi (Andrade dkk., 2022). Selain itu, disfungsi *mesenchymal stem cells* (MSCs) serta gangguan fungsi seluler lainnya memperburuk kondisi tersebut. Oleh karena itu, penatalaksanaan luka yang efektif tidak hanya memerlukan identifikasi dan pengendalian mekanisme patofisiologis yang mendasarinya, tetapi juga pemulihan keseimbangan sitokin, faktor pertumbuhan, serta sel-sel fungsional yang diperlukan untuk regenerasi jaringan yang optimal (Sienko dkk., 2024).

Perawatan topikal yang digunakan saat ini untuk meminimalkan infeksi pada luka bakar meliputi penggunaan krim *silver sulfadiazine* (Silvadene®), salep *bacitracin*, atau balutan berimpregnasi perak nanokristalin seperti Acticoat® dan Mepilex®. Namun, berbagai jenis terapi tersebut masih memiliki keterbatasan klinis dalam cakupan efektivitasnya dan mungkin tidak efektif terhadap organisme multiresisten, seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Acinetobacter baumannii*, dan *Enterococcus* sp. yang

umum ditemukan pada luka bakar manusia (Wasiak dkk., 2013). Penanganan luka bakar tidak hanya berfokus pada tindakan medis konvensional, tetapi juga dapat dibantu dengan penggunaan bahan alami yang memiliki aktivitas biologis terhadap proses penyembuhan luka. Salah satu bahan alami yang banyak diteliti adalah pegagan (*Centella asiatica*).

Centella asiatica merupakan tanaman herba kecil yang bersifat menahun (*perennial*), termasuk dalam famili Apiaceae, dan tersebar luas di wilayah Asia Tenggara seperti Malaysia dan Indonesia. Tanaman ini dikenal dengan berbagai nama lokal, antara lain *Gotu kola*, *mandukparni*, *Indian pennywort*, *jalbrahmi*, dan *pegaga nyonya* (Biswas dkk., 2021). Sejak ribuan tahun lalu, pegagan telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dalam sistem pengobatan tradisional Asia, sebagaimana tercatat dalam literatur kuno seperti “*miracle elixirs of life*” dan “*Sushruta Samhita*”, yaitu teks pengobatan tradisional dari Tiongkok dan India yang telah berusia lebih dari 2000 tahun. Selain itu, tanaman ini juga digunakan dalam pengobatan tradisional di Sri Lanka, Jawa, dan berbagai pulau lainnya di Indonesia (Torbaty dkk., 2021).

Pegagan direkomendasikan untuk terapi berbagai penyakit kulit seperti lepra, lupus, ulkus varises, eksim, dan psoriasis. Tanaman ini mengandung berbagai senyawa fitokimia penting, antara lain flavonoid, sterol tumbuhan, eugenol, dan triterpenoid pentasiklik (Arribas-Lopez dkk., 2022). Berbagai penelitian melaporkan bahwa asam asiatik (*asiatic acid*) merupakan salah satu senyawa aktif utama yang berperan dalam aktivitas penyembuhan luka dari pegagan (He dkk., 2023).

Salah satu tantangan utama dalam pemanfaatan ekstrak pegagan adalah rendahnya bioavailabilitas senyawa aktifnya, terutama *asiaticoside*, *asiatic acid*, *madecassoside*, dan *madecassic acid*. Akibatnya, berbagai sistem penghantaran obat telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa-senyawa tersebut. Beberapa sistem penghantaran yang sedang diteliti meliputi penggunaan nanopartikel (Avval dkk., 2020). Penggunaan sediaan nanoemulsi terbukti mampu meningkatkan penetrasi senyawa ke dalam lapisan kulit ketika diaplikasikan secara topikal. Selain itu, aktivitas biologisnya dilaporkan dapat meningkat hingga 50–60% akibat peningkatan bioavailabilitas (Da Rocha dkk., 2019).

Sistem penghantaran berbasis nanoemulsi memiliki ukuran droplet yang sangat kecil sehingga mampu meningkatkan penetrasi bahan aktif ke lapisan kulit yang lebih dalam. Peningkatan penetrasi ini memungkinkan zat aktif dapat melewati lapisan stratum korneum dan mencapai lapisan dermis secara lebih efektif dibandingkan sediaan topikal konvensional (Chhabra dkk., 2023). Nanoemulsi diformulasikan dari bahan-bahan yang tidak toksik dan dirancang secara khusus untuk mendukung terapi luka, termasuk pada kasus luka bakar. Sediaan ini dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur yang luas sehingga dapat membantu mencegah kolonisasi mikroorganisme pada area luka, yang merupakan salah satu faktor yang dapat menghambat proses penyembuhan luka bakar (Dolgachev dkk., 2021). Pada pengembangan sediaan topikal, nanoemulsi juga dapat diformulasikan lebih lanjut dalam bentuk nanoemulgel, yaitu sistem penghantaran yang mengombinasikan nanoemulsi dengan basis gel sehingga meningkatkan stabilitas sediaan, memperpanjang waktu kontak dengan kulit, serta mempermudah aplikasi pada permukaan luka (Shakeel dkk., 2019; Kotta dkk., 2015).

Salah satu keunggulan sistem penghantaran obat berbasis nanoemulgel adalah kemampuannya meningkatkan penetrasi bahan aktif ke lapisan kulit yang lebih dalam dibandingkan dengan sediaan topikal konvensional. Ukuran droplet nano yang sangat kecil memungkinkan peningkatan luas permukaan kontak dengan kulit sehingga mempermudah difusi zat aktif melalui lapisan stratum korneum dan mencapai lapisan dermis. Peningkatan penetrasi tersebut membuat senyawa bioaktif dari ekstrak pegagan seperti *asiaticoside* dan *asiatic acid* dapat dihantarkan secara lebih efektif ke jaringan target pada area luka. Sistem penghantaran berbasis nanoemulgel juga diketahui mampu meningkatkan bioavailabilitas serta stabilitas zat aktif sehingga dapat mendukung efektivitas terapi pada proses penyembuhan luka (Chhabra dkk., 2023).

Senyawa triterpenoid utama dalam pegagan (*Centella asiatica*), terutama *asiaticoside* dan *asiatic acid*, diketahui berperan penting dalam proses penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme biologis. Senyawa tersebut dilaporkan mampu merangsang proliferasi fibroblas, meningkatkan sintesis kolagen, serta mempercepat pembentukan matriks ekstraseluler yang berperan dalam fase proliferasi dan remodeling

jaringan. Selain itu, ekstrak pegagan juga memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat membantu menurunkan mediator inflamasi pada jaringan luka sehingga mendukung proses regenerasi jaringan kulit yang lebih optimal (Arribas-López dkk., 2022; Diniz dkk., 2023). Hal ini berpotensi memberikan efek terapeutik yang lebih efektif, yaitu menurunkan peradangan lokal sekaligus merangsang aktivitas fibroblas dan deposisi kolagen pada jaringan luka.

Luka bakar derajat II dipilih sebagai model pada penelitian ini karena jenis luka ini tidak hanya merusak lapisan epidermis, tetapi juga mengenai sebagian lapisan dermis (*deep partial-thickness burn*). Kondisi tersebut menyebabkan proses penyembuhan luka menjadi lebih kompleks karena melibatkan respons inflamasi yang cukup kuat serta perubahan struktur jaringan dermis. Pada luka bakar derajat II masih terdapat beberapa struktur kulit yang tersisa, seperti folikel rambut dan kelenjar kulit, yang dapat berperan sebagai sumber sel untuk proses regenerasi jaringan. Meskipun demikian, kerusakan dermis yang terjadi dapat meningkatkan risiko terbentuknya jaringan parut akibat deposisi kolagen yang tidak teratur selama proses penyembuhan luka (Singer & Clark, 1999; Jeschke dkk., 2020).

Proses penyembuhan luka bakar derajat II sangat dipengaruhi oleh aktivitas sel fibroblas yang berperan dalam sintesis matriks ekstraseluler dan produksi kolagen pada fase proliferasi. Fibroblas akan bermigrasi ke area luka dan menghasilkan kolagen yang berfungsi memperkuat struktur jaringan baru serta mendukung proses remodeling jaringan kulit. Luka bakar derajat II menjadi model yang tepat untuk mengevaluasi perubahan histopatologi kulit, khususnya yang berkaitan dengan jumlah fibroblas dan kepadatan serat kolagen. Penggunaan model luka ini memungkinkan penilaian efektivitas terapi topikal nanoemulgel ekstrak pegagan tidak hanya terhadap penurunan proses inflamasi, tetapi juga terhadap perbaikan struktur jaringan kulit selama proses penyembuhan luka (Gurtner dkk., 2008; Jeschke dkk., 2020).

Penelitian ini didukung oleh penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Arribas-López dkk. (2022) yang menunjukkan bahwa pengobatan menggunakan ekstrak pegagan dapat menghasilkan penyembuhan luka karena angiogenesis yang lebih besar dan efek antiinflamasinya. Efek antiinflamasi ini dapat mengurangi pembengkakan, kemerahan, dan nyeri pada area luka karena berkurangnya PGE2 dan faktor inflamasi lainnya. Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan peneliti tertarik untuk menguji dan menganalisis pengaruh ekstrak pegagan dalam bentuk nanoemulgel terhadap penurunan peradangan dan penyembuhan luka pada tikus putih galur wistar yang mengalami luka bakar.