

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Luka bakar merupakan salah satu bentuk cedera jaringan yang masih menjadi masalah kesehatan global karena tingginya angka morbiditas, mortalitas, serta komplikasi yang ditimbulkannya. Luka bakar terjadi akibat paparan panas, bahan kimia, listrik, radiasi, maupun gesekan yang menyebabkan kerusakan pada kulit dan jaringan di bawahnya. Kerusakan tersebut tidak hanya mengganggu fungsi kulit sebagai penghalang utama tubuh terhadap lingkungan luar, tetapi juga meningkatkan risiko infeksi, kehilangan cairan dan elektrolit, serta gangguan metabolik yang dapat memperlambat proses penyembuhan jaringan. Tingkat keparahan luka bakar dipengaruhi oleh luas area yang terkena, kedalaman luka, suhu sumber cedera, dan lamanya paparan terhadap agen penyebab luka bakar (Tolles, 2018; Warby & Maani, 2023). Selain itu, luka bakar merupakan salah satu jenis cedera jaringan lunak yang paling berat karena dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang luas dan berkepanjangan (Oryan et al., 2017).

Setelah terjadinya luka bakar, tubuh akan memicu respons inflamasi yang kompleks sebagai mekanisme pertahanan terhadap kerusakan jaringan. Salah satu konsekuensi dari respons inflamasi tersebut adalah peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) atau spesies oksigen reaktif dalam jumlah besar. Pada kondisi fisiologis, ROS berperan dalam pertahanan antimikroba dan regulasi berbagai proses seluler yang terlibat dalam penyembuhan luka. Namun, produksi ROS yang berlebihan dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara oksidan dan sistem antioksidan tubuh sehingga memicu terjadinya stres oksidatif (Comino-Sanz et al., 2021).

Stres oksidatif merupakan kondisi ketika jumlah ROS melebihi kapasitas sistem pertahanan antioksidan endogen untuk menetralsasinya. Akumulasi ROS yang berlebihan dapat menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan protein, disfungsi membran sel, serta kerusakan DNA yang memperparah cedera jaringan. Pada luka bakar, stres oksidatif yang berlangsung terus-menerus dapat memperpanjang fase inflamasi, meningkatkan kerusakan jaringan, serta menghambat berbagai proses biologis yang diperlukan untuk regenerasi jaringan (Cano Sanchez et al., 2018; He et al., 2017).

Penyembuhan luka merupakan proses fisiologis yang kompleks dan dinamis yang berlangsung melalui empat fase yang saling berhubungan, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. Setiap fase melibatkan interaksi berbagai sel, sitokin, growth factor, dan komponen matriks ekstraseluler yang bekerja secara terkoordinasi untuk memulihkan integritas jaringan yang rusak (Cañedo-Dorantes et al., 2019; Desmet et al., 2018). Pada fase proliferasi terjadi pembentukan jaringan granulasi, proliferasi fibroblas, angiogenesis, serta sintesis kolagen. Selanjutnya, pada fase remodeling terjadi reorganisasi dan pematangan serabut kolagen sehingga terbentuk jaringan yang lebih kuat dan stabil (Eming et al., 2014).

Kolagen merupakan komponen utama matriks ekstraseluler yang berperan penting dalam mempertahankan kekuatan dan integritas jaringan yang sedang mengalami perbaikan. Produksi kolagen yang optimal sangat bergantung pada aktivitas fibroblas selama proses penyembuhan luka. Namun, kondisi stres oksidatif yang tinggi diketahui dapat menghambat proliferasi fibroblas, menurunkan sintesis kolagen, mengganggu angiogenesis, serta memperlambat pembentukan jaringan granulasi. Akibatnya, proses kolagenisasi menjadi tidak optimal dan penyembuhan luka berlangsung lebih lambat (Comino-Sanz et al., 2021). Oleh karena itu, pengendalian stres oksidatif menjadi salah satu strategi penting dalam meningkatkan kualitas penyembuhan luka bakar.

Salah satu pendekatan yang banyak dikembangkan untuk mengendalikan stres oksidatif adalah pemanfaatan senyawa antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghambat atau menetralkan radikal bebas melalui berbagai mekanisme, seperti menghambat pembentukan ROS, mendonorkan elektron atau atom hidrogen, serta meningkatkan aktivitas sistem antioksidan endogen. Dengan demikian, antioksidan mampu mempertahankan kadar ROS pada tingkat fisiologis sehingga

kerusakan jaringan dapat diminimalkan dan proses penyembuhan luka dapat berlangsung lebih optimal (Comino-Sanz et al., 2021; He et al., 2017).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sumber utama antioksidan alami berasal dari tumbuhan yang kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, polifenol, karotenoid, terpenoid, alkaloid, dan vitamin. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, serta kemampuan untuk mendukung proses regenerasi jaringan. Oleh karena itu, bahan alam menjadi salah satu sumber kandidat terapi yang banyak dikembangkan dalam bidang penyembuhan luka (Cano Sanchez et al., 2018).

Salah satu tanaman yang memiliki potensi besar sebagai antioksidan dan agen penyembuh luka adalah pegagan (*Centella asiatica*). Pegagan merupakan tanaman obat yang telah lama digunakan di berbagai negara Asia untuk mempercepat penyembuhan luka, mengatasi berbagai penyakit kulit, dan memperbaiki regenerasi jaringan. Tanaman ini juga dikenal sebagai gotu kola atau Indian pennywort dan secara tradisional digunakan untuk mengobati luka, ulkus kulit, serta berbagai gangguan dermatologis lainnya (Gray et al., 2018). Berbagai penelitian modern menunjukkan bahwa pegagan memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan wound healing yang kuat sehingga berpotensi digunakan sebagai terapi pendukung pada luka bakar.

Aktivitas biologis pegagan terutama dikaitkan dengan kandungan metabolit sekundernya yang meliputi triterpenoid pentasiklik, flavonoid, polifenol, tanin, dan saponin. Senyawa aktif utama yang terkandung dalam pegagan antara lain asiaticoside, madecassoside, asiatic acid, dan madecassic acid. Selain itu, pegagan juga mengandung berbagai flavonoid seperti katekin, epikatekin, kaempferol, dan quercetin yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan tanaman tersebut (Ncube et al., 2016). Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan mampu menangkap radikal bebas, mengurangi stres oksidatif, merangsang proliferasi fibroblas, meningkatkan angiogenesis, serta meningkatkan sintesis kolagen yang diperlukan dalam proses penyembuhan luka (Arribas-López et al., 2022; Diniz et al., 2023; Witkowska et al., 2024).

Meskipun memiliki potensi farmakologis yang baik, penggunaan ekstrak pegagan dalam bentuk sediaan konvensional masih memiliki beberapa keterbatasan. Senyawa aktif dalam ekstrak pegagan memiliki stabilitas yang relatif rendah dan kemampuan penetrasi kulit yang terbatas sehingga jumlah senyawa aktif yang mencapai jaringan target belum optimal. Keterbatasan tersebut dapat memengaruhi efektivitas terapeutik dalam proses penyembuhan luka, khususnya pada luka bakar yang melibatkan kerusakan jaringan yang cukup luas.

Perkembangan teknologi penghantaran obat berbasis nanoteknologi menawarkan solusi terhadap berbagai keterbatasan tersebut. Penggunaan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat telah banyak diteliti karena mampu meningkatkan stabilitas, penetrasi, dan bioavailabilitas senyawa aktif (Luna-Hernández et al., 2017). Salah satu sistem penghantaran yang berkembang pesat adalah nanoemulsi, yaitu sistem dispersi dengan ukuran droplet dalam rentang nanometer yang mampu meningkatkan absorpsi dan distribusi bahan aktif pada jaringan target. Nanoemulsi juga dilaporkan berpotensi digunakan sebagai terapi topikal pada luka bakar karena mampu meningkatkan efektivitas penghantaran obat sekaligus membantu mengendalikan respons inflamasi pada jaringan yang mengalami cedera (Dolgachev et al., 2016).

Penggabungan nanoemulsi dengan basis gel menghasilkan nanoemulgel yang memiliki karakteristik lebih baik sebagai sediaan topikal karena mudah diaplikasikan, nyaman digunakan, serta mampu mempertahankan kontak bahan aktif dengan permukaan kulit dalam waktu yang lebih lama. Melalui ukuran partikel yang sangat kecil, nanoemulgel diharapkan dapat meningkatkan penetrasi senyawa aktif pegagan ke jaringan kulit yang mengalami luka sehingga aktivitas antioksidan dan efek stimulasi kolagenisasi dapat berlangsung lebih optimal.

Berbagai penelitian sebelumnya telah melaporkan aktivitas antioksidan pegagan dan manfaatnya dalam proses penyembuhan luka. Namun, sebagian besar penelitian masih berfokus pada penggunaan ekstrak atau sediaan konvensional serta menilai penyembuhan luka secara umum. Penelitian yang secara

khusus mengevaluasi aktivitas antioksidan nanoemulgel ekstrak pegagan terhadap peningkatan kolagenisasi pada model luka bakar masih sangat terbatas.

hubungan antara aktivitas antioksidan, pengendalian stres oksidatif, dan peningkatan kolagenisasi sebagai parameter histopatologis penyembuhan luka bakar masih belum banyak diteliti secara komprehensif. Padahal, kolagenisasi merupakan salah satu indikator utama keberhasilan regenerasi jaringan selama proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, diperlukan penelitian yang dapat menjelaskan keterkaitan antara aktivitas antioksidan nanoemulgel ekstrak pegagan dengan peningkatan kolagenisasi pada luka bakar.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan nanoemulgel ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dalam meningkatkan kolagenisasi pada penyembuhan luka bakar tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai potensi nanoemulgel ekstrak pegagan sebagai terapi topikal yang mampu mengendalikan stres oksidatif sekaligus meningkatkan pembentukan kolagen sehingga mempercepat proses penyembuhan luka bakar.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, rumusan masalah penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana aktivitas antioksidan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) berdasarkan nilai IC50 menggunakan metode DPPH secara in vitro?
2. Apakah pemberian nanoemulgel ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) konsentrasi 10% dan 20% berpengaruh terhadap persentase penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)?
3. Apakah pemberian nanoemulgel ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) konsentrasi 10% dan 20% berpengaruh terhadap peningkatan kolagenisasi jaringan (jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen) pada luka bakar derajat II tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui aktivitas antioksidan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) secara in vitro serta pengaruh pemberian nanoemulgel ekstrak pegagan konsentrasi 10% dan 20% terhadap penyembuhan luka dan kolagenisasi jaringan (jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen) pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model luka bakar derajat II.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menguji kandungan metabolit sekunder pada ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) melalui uji fitokimia
2. Mengetahui karakterisasi fisik sediaan nanoemulgel ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) yang meliputi, uji organoleptik, homogenitas, pH sediaan, daya sebar, viskositas, ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PDI) menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA).
3. Menguji dan menganalisis aktivitas antioksidan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) melalui uji DPPH
4. Menganalisis penyembuhan luka setelah pemberian nanoemulgel ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) konsentrasi 10% dan 20% pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diberi luka bakar
5. Menilai pengaruh pemberian nanoemulgel ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) konsentrasi 10% dan 20% terhadap tingkat kolagenisasi jaringan luka bakar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar

## 1.4 Manfaat Penelitian

### a. Manfaat Teoritis

1. Memberikan pemahaman ilmiah mengenai peran antioksidan dalam proses kolagenisasi selama penyembuhan luka.
2. Menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya terkait formulasi nanoemulgel berbasis bahan alami untuk terapi luka.

### b. Manfaat Praktis

1. Memberikan dasar pengembangan produk topikal alami berbahan pegagan untuk mempercepat penyembuhan luka.
2. Menjadi informasi bagi tenaga kesehatan dan farmasis mengenai efektivitas nanoemulgel Pegagan (*Centella asiatica*) sebagai terapi tambahan untuk luka bakar
3. Memberikan alternatif terapi penyembuhan luka yang aman, efektif, dan terjangkau berbasis bahan alami.