

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Berdasarkan laporan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2023, terdapat 537 juta orang dewasa (usia 20–79 tahun) yang hidup dengan diabetes di seluruh dunia, dan angka ini diproyeksikan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045. Salah satu komplikasi yang paling sering dijumpai sekaligus paling sulit ditangani adalah gangguan penyembuhan luka.

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang terkoordinasi melalui empat fase berurutan, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling, yang masing-masing melibatkan interaksi kompleks antara sel, mediator kimiawi, dan matriks ekstraseluler (Pena & Martin, 2024). MDA telah ditetapkan sebagai biomarker stres oksidatif yang valid dan digunakan secara luas dalam penelitian diabetes karena mencerminkan secara langsung intensitas kerusakan oksidatif yang sedang berlangsung pada jaringan (Halliwell & Gutteridge, 2015)

Kadar MDA yang meningkat pada kondisi hiperglikemia memberikan dampak negatif pada setiap fase penyembuhan luka melalui mekanisme yang telah terkarakterisasi secara molekuler. Dengan demikian, pengendalian kadar MDA melalui intervensi antioksidan menjadi target terapeutik yang rasional dan strategis dalam penanganan luka diabetik.

Pendekatan terapeutik yang ideal untuk luka diabetik seharusnya mampu bekerja secara multi-target: menangkap ROS, menurunkan kadar MDA, menekan inflamasi berlebihan, menstimulasi proliferasi fibroblas, dan mendukung angiogenesis semua sekaligus dalam satu formulasi yang dapat diaplikasikan langsung pada luka (Chu, Wang, Li, & Zhang, 2023). Bahan alam dengan kandungan antioksidan tinggi menjadi kandidat yang sangat menjanjikan untuk memenuhi kriteria tersebut.

Daun mangkokan (*Nothopanax scutellarium* Merr.) merupakan tanaman obat asli Indonesia yang secara empiris telah lama digunakan masyarakat untuk mempercepat penyembuhan luka. Kajian fitokimia menunjukkan bahwa daun mangkokan kaya akan senyawa bioaktif meliputi flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, steroid, dan glikosida (Wahyuni, Hasibuan, & Satria, 2019). Quercetin yang merupakan flavonoid utama dalam ekstrak daun mangkokan telah diidentifikasi oleh Rahmi dkk. (2020) menggunakan metode ekstraksi berbasis cairan ionik-gelombang mikro.

Tantangan utama dalam penggunaan ekstrak tumbuhan secara topikal adalah penetrasi senyawa aktif yang terbatas akibat hambatan barrier *stratum corneum*. Teknologi nanoemulsi hadir sebagai solusi terhadap permasalahan ini. Nanoemulsi merupakan sistem dispersi minyak-dalam-air dengan ukuran droplet 10–200 nm yang distabilkan oleh surfaktan dan kosurfaktan, memiliki stabilitas termodinamik dan kinetik yang superior dibandingkan emulsi konvensional (Preeti, Sharma, & Singh, 2023). Ukuran droplet yang sangat kecil memberikan luas permukaan antarmuka yang sangat besar, memaksimalkan kontak antara senyawa aktif dengan membran biologis kulit.

Nanoemulsi meningkatkan penetrasi transdermal senyawa aktif melalui tiga mekanisme utama: (1) jalur interseluler, di mana nanopartikel menyisip di antara lamella lipid bilayer *stratum corneum* dan surfaktan Tween 80 memfluidisasi membran lipid secara reversibel, membuka kanal difusi untuk senyawa aktif; (2) jalur transfollicular, di mana nanopartikel <200 nm memasuki folikel rambut sebagai kanal bypass langsung ke dermis; dan (3) efek peningkatan hidrasi kulit akibat lapisan oklusif nanoemulsi yang mengurangi *transepidermal water loss* (TEWL), meningkatkan koefisien difusi senyawa aktif (Manohar & Srivastava, 2025). Subramanian et.al., (2021) menunjukkan bahwa nanoemulsi topikal quercetin meningkatkan bioavailabilitas transdermal quercetin hingga 3,2 kali lipat dibandingkan emulsi konvensional menggunakan komposisi surfaktan yang serupa. Pada kondisi kulit diabetik yang mengalami gangguan integritas barrier akibat penurunan kandungan seramid, penetrasi nanoemulsi justru meningkat karena ruang antarlamelar yang melebar memberikan celah lebih besar bagi nanopartikel untuk berdifusi.

Meskipun potensi antioksidan ekstrak daun mangkokan (*Nothopanax scutellarium*) telah teridentifikasi secara fitokimia dan beberapa studi telah melaporkan aktivitas antimikroba serta penyembuhan luka dari sediaan konvensional (Hanum & Ardiansyah, 2017), terdapat tiga celah penelitian (*research gap*) yang signifikan yang belum terjawab hingga saat ini. *Pertama*, belum ada penelitian yang secara spesifik mengevaluasi formulasi krim nanoemulsi ekstrak daun mangkokan untuk aplikasi penyembuhan luka diabetik; *Kedua*, belum ada studi yang mengukur secara langsung dan kuantitatif pengaruh ekstrak daun mangkokan terhadap kadar malondialdehid (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif pada kondisi diabetes eksperimental; *Ketiga*, belum terdapat kajian yang menganalisis secara simultan hubungan dosis-respons antara konsentrasi nanoemulsi, penurunan kadar MDA, dan kecepatan penyembuhan luka dalam satu desain penelitian yang terpadu.

Berdasarkan seluruh uraian di atas, penelitian ini dirancang untuk mengisi celah ilmiah tersebut dengan mengevaluasi secara terpadu pengaruh krim nanoemulsi ekstrak daun

mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) pada konsentrasi 10% dan 20% terhadap kadar malondialdehid (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif dan kecepatan penyembuhan luka sayat pada tikus wistar jantan yang diinduksi *streptozotocin* (Tomaszewska, Dobrowolski, & Wydrych, 2024).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1. Apakah pemberian krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) konsentrasi 10% dan 20% secara topikal berpengaruh terhadap penurunan kadar malondialdehid (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif pada tikus wistar jantan yang diinduksi *streptozotocin*?
2. Apakah pemberian krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) konsentrasi 10% dan 20% secara topikal berpengaruh terhadap kecepatan penyembuhan luka sayat yang dinilai melalui persentase penutupan luka pada tikus wistar jantan yang diinduksi *streptozotocin*?
3. Apakah terdapat perbedaan efektivitas yang signifikan antara konsentrasi 10% dan 20% krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) dalam menurunkan kadar MDA dan mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus wistar jantan yang diinduksi *streptozotocin*?
4. Bagaimana hubungan antara penurunan kadar MDA dan percepatan penyembuhan luka pada kelompok yang mendapat perlakuan krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) terhadap proses penyembuhan luka sayat dan kadar malondialdehid (MDA) pada tikus wistar yang diinduksi *streptozotocin*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) melalui uji fitokimia

2. Menganalisis efek krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) konsentrasi 10% dan 20% terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus wistar yang diinduksi *streptozotocin* dan luka sayat.
3. Menganalisis efek krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) konsentrasi 10% dan 20% terhadap kecepatan penyembuhan luka sayat pada tikus wistar yang diinduksi *streptozotocin*.
4. Menganalisis efek krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) konsentrasi 10% dan 20% terhadap kadar MDA sebagai biomarker stres oksidatif pada tikus wistar yang diinduksi *streptozotocin* dan luka sayat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoretis

1. Menambah wawasan ilmiah mengenai mekanisme krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) dalam proses penyembuhan luka dan pengurangan stres oksidatif (MDA).
2. Memberikan dasar ilmiah terkait peran antioksidan dan antiinflamasi dari krim nanoemulsi ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) pada kondisi luka sayat.
3. Sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai fitokimia dan farmakologi daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*)

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan informasi bagi dunia medis atau farmasi tentang potensi krim nanoemulsi ekstrak ekstrak daun mangkoka (*Nothopanax scutellarium*) sebagai bahan alami penyembuh luka
2. Dapat digunakan sebagai dasar pengembangan produk krim atau nanoemulsi untuk mempercepat penyembuhan luka.
3. Memberikan alternatif terapi alami yang aman dan efektif untuk mengurangi kadar MDA dan stres oksidatif pada luka.