

Aplikasi Topikal Ekstrak Daun Kesambi Meningkatkan Penyembuhan Luka Pada Mencit

Tias Pramesti Griana¹, Achmad Tri Sugiarto Kharisul Islam Fazri¹, Bambang Pardjianto¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana
Malik Ibrahim, Malang

Email : 1

Received 18 Juni 2020; accepted 23 Oktober 2020

Abstrak

Proses penyembuhan luka pada kulit akibat injuri terdiri dari 3 fase, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. *Schleichera oleosa* memiliki senyawa aktif yang mampu menghambat proses inflamasi. penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek aplikasi topikal ekstrak daun kesambi untuk penyembuhan luka pada mencit. 30 mencit jantan yang dieksisi kulit punggungnya, dibagi menjadi 5 kelompok, kontrol negatif (K-) yang tidak diberi apa-apa, kelompok perlakuan yang diberi salep ekstrak daun kesambi dengan konsentrasi 0% (P0), 5% (P1), 10% (P2) dan 15% (P3). Sebelum diaplikasikan, salep di evaluasi organoleptik, homogenitas, pH dan viskositasnya. Setelah diaplikasikan ke luka kulit pada mencit, diamati eritema yang terjadi di kulit yang sehat sekitar luka, adanya krusta dan granulasi pada hari ke-28. Pengukuran persentase konstiksi dan intensitas warna eritema dilakukan pada hari ke-1, ke-7, ke-14, ke-21 dan ke-28. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua sediaan salep memiliki bentuk fisik yang baik, pH sesuai untuk kulit, sedangkan berdasarkan SNI, hanya salep dengan ekstrak daun kesambi 15% yang memiliki viskositas baik. Aplikasi sediaan salep ekstrak daun kesambi tidak menimbulkan iritasi pada kulit mencit yang sehat, dan tidak ditemukan krusta atau granulasi pada luka. Persentase konstiksi luka yang tertinggi adalah pada kelompok P3, sedangkan instensitas warna eritema tidak memiliki perbedaan pada semua kelompok mencit.

Kata kunci: inflamasi, kesambi, penyembuhan luka, salep

Abstract

Topical Application of Kesambi Leaves Extracts Enhances Wound Healing in Mice. The wound healing process consists of 3 phases, inflammatory phase, proliferation phase and remodeling phase. *Schleichera oleosa* has active compounds that are able to inhibit the inflammatory process. The purpose of this research was to study the effects of topical application of the kesambi leaf extract for wound healing in mice. 30 male mice that were excised the skin of their back, divided into 5 groups, negative control (K-) groups were not given anything, treatment groups were given ointment which contains 0% (P0), 5% (P1), 10% (P2) and 15% (P3) concentration of the kesambi leaf extract. Before being applied, the ointment was evaluated organoleptically, homogeneity, acidity and viscosity. After being applied to the wound skin on mice, the healthy skin around the wound was observed for erythema, while the wound was observed for crusted and granulation on day 28th. The percentage of wound constriction and color intensity of erythema were performed on days 1st, 7th, 14th, 21st and 28th. The results showed that all ointments had good physical shape and suitable for the skin, but according to SNI, only the ointment which contains 15% concentration of kesambi leaf extract that had good viscosity. The application of ointments contains kesambi leaf extract were non-irritating to the healthy skin of mice. No crusted or granulation was found in the wound. The highest percentage of wound constriction was found in the P3 group, while there were not differences of the color intensity of erythema in all groups.

Keywords: *inflammation, kesambi, ointment, wound healing*

1. Pendahuluan

Kulit merupakan pelindung tubuh dari lingkungan eksternal, menghalangi invasi patogen, dan memelihara homeostasis tubuh¹. Pada luka kulit yang bersifat akut, setelah terjadi injuri, integritas kulit harus segera dipulihkan untuk mempertahankan fungsi fisiologisnya. Proses penyembuhan luka akibat injuri, melibatkan berbagai macam komponen, seperti sel mononuclear (MN) di sirkulasi perifer, sel kulit di area injuri, matriks ekstra seluler, sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan molekul regulator lainnya. Proses penyembuhan luka pada kulit dibagi menjadi 3 tahapan, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling².

Fase inflamasi terjadi sejak detik pertama setelah injuri dan bertahan sampai 1 jam². Untuk mencegah banyaknya darah yang keluar, terjadi vasokonstriksi dan trombosit teraktivasi sehingga adhesi dan agregasi di lokasi injuri. Ketika agregasi trombosit berlangsung, faktor pembekuan dilepaskan, yang menghasilkan pengendapan bekuan fibrin di lokasi injuri. Gumpalan fibrin berfungsi sebagai matriks sementara, sehingga trombosit terperangkap dalam jaring fibrin. Selanjutnya enzim protease pembekuan darah menjadi aktif dan mempercepat kaskade pembekuan darah³.

Trombosit juga melepaskan faktor pertumbuhan, seperti PDGF, TGF- β , TGF- α , bFGF, IGF-1, dan VEGF. Neutrofil dan monosit direkrut oleh PDGF dan TGF- β dari pembuluh darah untuk memulai respons inflamasi³. Rekrutmen netrofil ke jaringan yang terluka terjadi pada 24 jam pertama dan menurun sampai minggu berikutnya. Infiltrasi progresif dari sel monosit-makrofag ke jaringan yang terluka dimulai pada hari kedua setelah injuri dan terus meningkat, mencapai maksimum pada fase proliferasi. Proses ini akan menurun pada dua minggu berikutnya. Sedangkan sel limfosit sirkulasi akan bermigrasi ke jaringan kulit di awal terjadinya injuri dan stabil pada hari ke empat bertahan 2 minggu sebelum menurun jumlahnya⁴.

Fase proliferasi ditandai dengan penggantian fibrin dengan matriks ekstraseluler jenis lain, yaitu serat kolagen, proteoglikan, dan fibronektin yang diproduksi oleh fibroblas. Fibroblast sendiri diaktifkan dan direkrut oleh PDGF^{3,4}. Sementara itu, sel endotel diaktifkan oleh VEGF, TGF- α dan bFGF untuk memulai angiogenesis³.

Fase remodeling di mulai pada minggu kedua setelah injuri dan berlangsung sampai 1 bulan⁴. Jaringan granulasi yang terbentuk mengalami pengurangan jumlah kapiler dan penurunan jumlah glikosaminoglikan dan air. Terjadi perubahan jenis, jumlah dan organisasi kolagen. Dimana awalnya, disintesis kolagen tipe III menjadi digantikan oleh kolagen tipe I. Perubahan ini akan menyebabkan penarikan permukaan luka sehingga menutup sempurna³. Jika proses penyembuhan luka pada kulit terganggu maka dapat menyebabkan luka kronis dan terbentuk jaringan parut.

Terlepas dari kemajuan produk perawatan luka, eksplorasi potensi tanaman obat untuk penyembuhan luka merupakan hal yang menjanjikan. *Schleichera oleosa* merupakan spesies tanaman obat, salah satu anggota famili dari Sapindaceae⁵. Tanaman ini ditemukan di daerah Asia Tenggara dan sepanjang selatan Himalaya di India. Tanaman ini sudah lama digunakan sebagai tanaman obat, di antaranya sebagai obat cacangan, jerawat, gatal, malaria, disentri, rematik, kerontokan rambut, ulkus, kanker, dan antibakteri⁶.

Schleichera oleosa telah diketahui mengandung senyawa fenolik yang terdiri dari *protocatechuic acid*, *p-hydroxy benzoic acid*, *vanillic acid*, *caffeic acid*, *syringic acid* and *p-coumaric acid*⁷ dan flavonoid yang merupakan salah satu senyawa golongan fenolik terbanyak⁸. Dari ekstrak kulit batang *Schleichera oleosa* telah berhasil di isolasi senyawa triterpenoids yang bernama *taraxerone* dan *tricadenic acid A* serta senyawa triterpenes seperti *lupeol*, *lupeol acetate*, *betulin* and *betulinic acid*⁹.

Senyawa fenolik mampu menghambat produksi mediator proinflamasi, menghasilkan

kapasitas antiinflamasi¹⁰. Flavonoid dapat menghambat faktor transkripsi yang penting untuk mengendalikan mediator yang terlibat dalam proses inflamasi¹¹. Senyawa triterpene mampu menghambat produksi TNF- α , produksi IL-6, ekspresi COX-2 dan menginduksi produksi IL-10 pada makrofag¹².

Pengobatan dalam bentuk topikal untuk luka pada kulit lebih disukai karena penggunaannya lebih mudah dan hasilnya lebih efektif. Senyawa aktif dengan konsentrasi yang kecil tetap efektif dihantarkan masuk ke jaringan kulit dalam bentuk topikal¹³. Pengembangan obat herbal dalam bentuk salep untuk penyembuhan luka kulit mulai banyak dilakukan. Sehingga, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek aplikasi topikal ekstrak daun kesambi untuk penyembuhan luka pada mencit.

2. Metode

2.1. Alat

Viskostester (VT-04E RION), *Rotary Evaporator*, *Freezedryer*, neraca analitik, kamera Nikon D3500 DSLR, PC dengan software Photoshop CC 2019, mortar dan pestle, *beaker glass*, spatula kaca, skalpel, pinset, kandang, botol minum dan tempat pakan mencit, *hotplate*, pH meter, *object glass*, penggaris.

2.2. Bahan

Simplisia daun kesambi didapat dari UPT Materia Medika kota Batu, etanol 95%, *lidocain*, *betadine* 10%, aquades, *vaseline album*, *adepts lanae*, *alpha tocopherol*, pakan BR-1, sekam.

2.3. Langkah kerja

2.3.1. Pembuatan ekstraksi

Ditimbang 1kg simplisia daun kesambi kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 95% sebanyak 3 liter. Proses maserasi dilakukan hingga maserat tidak berwarna (bening) yaitu dengan melakukan perendaman ulang (remaserasi) dan sesekali dilakukan homogenisasi dengan pengadukan. Filtrat yang

diperoleh dari proses remaserasi kemudian dipisahkan menggunakan Rotary Evaporator sampai diperoleh ekstrak pasta daun kesambi. Ekstrak kemudian dimasukkan kedalam Freezedryer selama 4 hari.

2.3.2. Pembuatan salep

Perbandingan yang digunakan untuk basis salep adalah *vaseline album* : *adepts lanae* : *alpha tocopherol* = 8 : 1 : 1. *Adepts lanae*

		Kelompok			
		P0	P1	P2	P3
Persentase ekstrak daun kesambi		0%	5%	10%	15%
Formulasi	Basis	50g	47,5g	40g	42,5g
	Ekstrak	0g	2,5g	5g	7,5g

dilebur menggunakan mortar dan pestle yang telah dipanaskan kemudian mencampurkan *vaseline album* dan *alpha tocopherol*. Diaduk ketiga bahan hingga homogen. Ditambahkan ekstrak etanol daun kesambi dan diaduk kembali hingga homogen. Pengelompokan sediaan salep berdasarkan persentase kandungan ekstrak daun kesambi dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Formulasi salep ekstrak daun kesambi

2.3.3. Evaluasi sediaan salep

Uji organoleptik dilakukan dengan melihat tampilan fisik sediaan dengan cara melakukan pengamatan terhadap bentuk, warna dan bau. Tampilan fisik salep yang baik harus memenuhi bentuk setengah padat, warna harus sesuai dengan spesifikasi pada saat pembuatan awal salep dan baunya tidak tengik.

Uji homogenitas dengan cara salep dioleskan pada *object glass*, dimana sediaan diambil 3 bagian yaitu atas, tengah dan bawah. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar pada sediaan salep.

Uji pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter yang dicelupkan ke dalam 0,5g salep yang telah diencerkan dengan 5ml aquadest. Nilai pH salep yang baik adalah 4,5-6,5 atau sesuai dengan nilai pH kulit manusia.

Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan viskostester. Dimasukkan salep

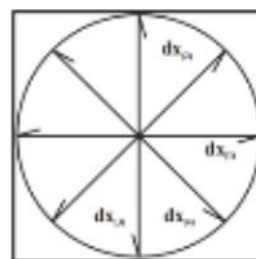
kedalam beaker glass, dimasukkan rotor viskostester didalam beaker glass, rotor diputar. Kemudian dibaca skala viskositas pada viskotester.

2.3.4. Perlakuan hewan coba

Penelitian ini sudah mendapatkan layak etik dengan Nomor : 013/KEPK-SM/X/2019. Digunakan 30 mencit jantan berusia 2-3 bulan, berat antara 21-25g. Sebelum perlakuan mencit diaklimatisasi dilaboratorium selama 1 minggu, diberi makan dan minum *ad libitum*. Berat badan mencit ditimbang setiap hari. Perlakuan diseksi kulit pada mencit dengan cara mencit di cukur di daerah punggung, diinjeksi lidokain dengan dosis 0.1cc/100gBB secara subkutan, dieksisi kulit punggung seluas $\pm 2\text{cm}^2$ menggunakan scapel, kemudian dilakukan disinfeksi luka menggunakan betadine 10%. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberi apa-apa, kelompok P0 yang diberi salep ekstrak kesambi 0%, P1 yang diberi salep ekstrak kesambi 5%, P2 yang diberi salep ekstrak kesambi 10% dan P3 yang diberi salep ekstrak kesambi 15%. Salep kesambi di aplikasikan ke luka pada kulit 2x sehari setiap hari. Pengamatan makros dilakukan untuk melihat eritema dikulit yang sehat akibat penggunaan salep ekstrak daun kesambi, pembentukan krusta dan granulasi. Laju kecepatan penyembuhan luka di ukur dengan persentase kontraksi luka dan intensitas warna merah yang menunjukkan adanya eritema.

2.3.5. Pengukuran persentase kontraksi luka

Diameter luka diukur setiap dari sejak ke-1 hingga hari ke-28. Pengukuran diameter (D) dilakukan dari 4 arah titik yang berbeda dengan metode Morton¹⁴ (arah pengukuran dapat dilihat pada **Gambar 1**).



Gambar 1. Pengukuran diameter luka¹⁴

Hasil pengukuran 4 arah diameter dirata-rata. Hasil rata-rata diameter digunakan untuk menghitung luas luka dengan rumus :

$$\text{Luas luka (L)} = \frac{D^2 \times 3,14}{4}$$

Persentase penutupan luka dihitung dengan rumus :

$$\%wh = \frac{L1 - Ln}{L1} \times 100\%$$

Keterangan:

%wh = Persentase penutupan luka (*wound healing*)

L1 = Luas luka eksisi hari pertama

Ln = Luas luka eksisi hari ke-n

2.3.6. Pengukuran intensitas warna merah (eritema) pada permukaan luka

Eritema diukur dengan mengukur intensitas warna luka eksisi dari foto luka pada mencit yang diambil dengan kamera Nikon D3500 DSLR. Hasil foto kemudian diukur intensitas warna merahnya dengan software Photoshop CC 2019. Setelah software dibuka, klik *open* pada menu bar, lalu pilih foto yang akan diolah. Klik menu *Elips Mask Tool*, lalu blok area yang akan dilihat intensitas warnanya, klik *Image* pada menu bar dan pilih *Convert to* kemudian klik *RGB color (8-bit)*. Klik menu *Windows* dan pilih menu *Histogram*. Data *Histogram* akan keluar dan didapatkan data berupa *Mean* dari intensitas warna pada foto.

2.3.7. Analisa data

Hasil data pengukuran persentase kontraksi luka dan intensitas warna merah (eritema) luka pada hari ke-1, ke-7, ke-14, ke-21 dan ke-28 di analisa dengan SPSS 25. Dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Dilanjutkan dengan uji beda, dimana uji ANOVA (*Analysis of variences*) digunakan untuk data bersifat parametris yang dilanjutkan uji Post Hoc dengan Tukey. Sedangkan data yang bersifat nonparametris diuji dengan Kruskal Wallis dan dilanjutkan uji Post Hoc dengan Mann Withney U.

3. Hasil

3.1. Evaluasi sediaan salep

Hasil uji organoleptik (dapat dilihat pada **Tabel 2**), menunjukkan warna salep seperti warna spesifik basis dan ekstrak yang belum dicampur dan yang bernau khas adalah salep yang mengandung ekstrak. Bentuk semua sediaan salep berupa semisolid dan homogen dengan pH antaran 5,2 sampai 6,28. Viskositas sediaan salep tampak paling besar pada salep P2, sedangkan viskositas yang paling kecil pada salep P3 .

Tabel 2. Hasil evaluasi sediaan salep

Jenis Uji	Kelompok Salep					
	P0	P1	P2	P3		
Organo leptik	Warna	Putih Keku ningan	Hijau Tua	Hijau Tua	Hijau Tua	
	Bentuk	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid	
	Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	
Homo genitas	Homo gen	Homo gen	Homo gen	Homo gen		
Gambaran makros	Hari ke 28					
		K-	P0	P1	P2	P3
	Eritema di kulit sehat sekitar luka	-	-	-	-	-
	Krusta	+	-	-	-	-
	Granulasi	tde	+	+	+	+
pH	6,09	5,83	5,2	6,28		
Viskositas	49.800 cPa's	50.700 cPa's	54.800 cPa's	32.700 cPa's		

3.2. Gambaran makros luka mencit dan intensitas warna merah (eritema) pada luka

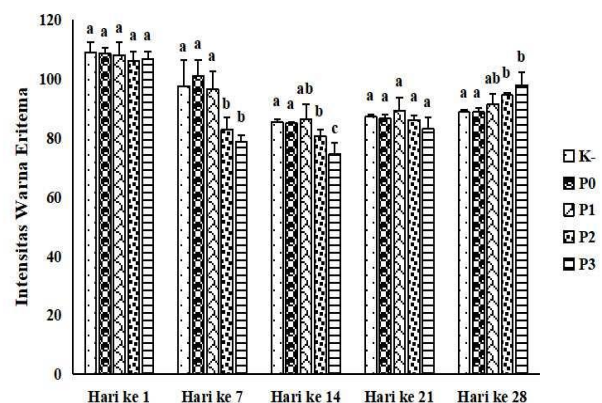
Hasil dari pengamatan makros luka eksisi pada mencit di hari ke-28 (dapat dilihat pada **Tabel 3**) menunjukkan tidak terjadi eritema pada kulit sehat disekitar luka. Granulasi didapatkan pada semua kelompok perlakuan.

Tabel 3. Gambaran makros luka mencit hari ke-28

Keterangan : - (tidak ditemukan), + (ditemukan), tde (tidak dapat dievaluasi)

Hanya kelompok K- yang timbul krusta, sedangkan jaringan granulasi tidak dapat dievaluasi.

Hasil analisa data rata-rata intensitas warna eritema (pada **Gambar 2**) hari ke-1 tidak ada perbedaan signifikan diantara semua kelompok. Sedangkan pada hari ke-7 nilai rata-rata intensitas warna eritema menurun dibandingkan pada hari ke-1, tetapi penurunan warna yang signifikan hanya pada kelompok P2 dan P3. Pada hari ke-14, rata-rata intensitas warna eritema menurun kembali dengan penurunan signifikan pada kelompok P2 dan P3 dibandingkan dengan kelompok K- dan P0. Tetapi pada hari ke-21 tidak didapatkan penurunan intensitas warna eritema dibandingkan dengan hari ke-14 dan seluruh kelompok tidak ada perbedaan signifikan. Pada hari ke-28, terjadi peningkatan rata-rata intensitas warna dimana kelompok P2 dan P3 signifikan berbeda dibandingkan dengan kelompok K- dan P0.

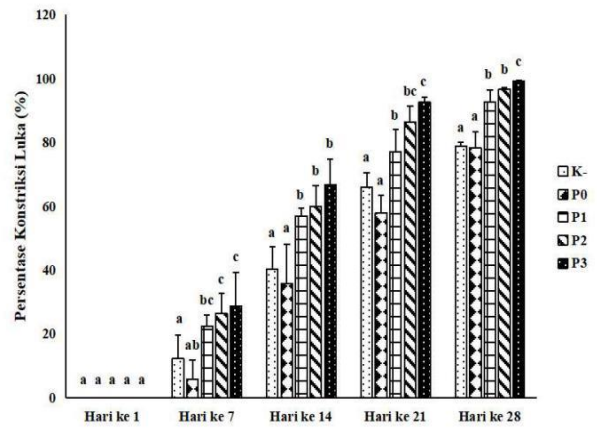


Gambar 2. Intensitas warna eritema

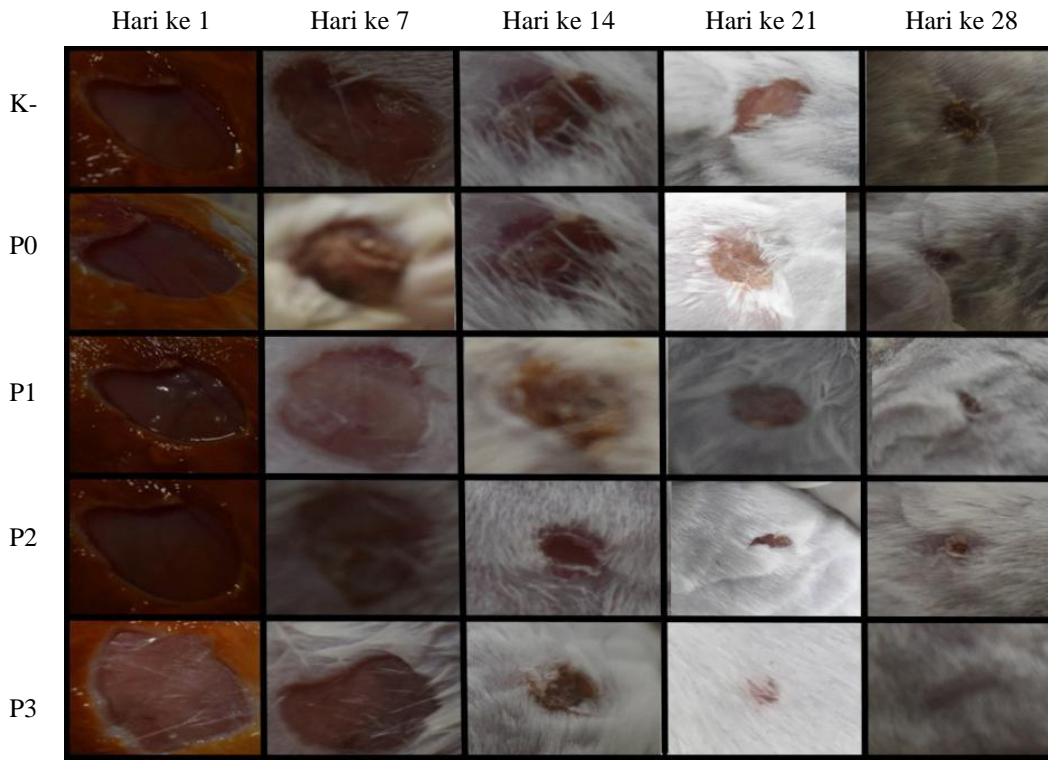
3.3. Persentase konstiksi luka

Pada hari ke-1 belum ada konstiksi dari luka di semua kelompok. Sedangkan pada hari ke-7 sudah terjadi konstiksi luka dimana kelompok yang diberi salep dengan konsentrasi ekstrak daun kesambi 10% (P2) dan 15% (P3) menunjukkan adanya peningkatan konstiksi luka yang signifikan berbeda dibandingkan dengan kelompok lainnya (**Gambar 3**).

Pada hari ke-14, ketiga konsentrasi ekstrak daun kesambi menunjukkan peningkatan konstiksi luka yang jauh berbeda dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-) dan salep dengan konsentrasi ekstrak daun kesambi



Gambar 3. Persentase konstiksi luka (%)



Gambar 4. Foto luka eksisi pada kulit mencit

0% (P0). Sedangkan pada hari ke-21 dan hari ke-28 tampak peningkatan konstiksi luka yang signifikan terjadi pada kelompok P1, P2 dan P3 dibandingkan dengan kelompok K- dan P0.

4. Pembahasan

4.1. Evaluasi sediaan salep

Warna hijau tua salep pada kelompok yang mengandung ekstrak disebabkan oleh kandungan ekstrak daun kesambi yang memang awalnya berwarna hijau tua. Sedangkan bau khas yang muncul berasal dari bau ekstrak. Salep yang baik tidak berbau tengik dan harus bersifat semisolid agar memiliki kemampuan perlekatan yang lebih lama. Tekstur salep harus homogen sehingga setiap partikel ekstrak larut dan terdispersi sama pada basis salep¹⁵.

Berdasarkan SNI sediaan salep harus memenuhi kriteria homogen, pH 4,5-8, dan viskositas 2000-50.000¹⁶. Seluruh salep yang digunakan dalam penelitian ini bersifat homogen dan memiliki pH antara 5,2 sampai 6,28, sehingga sesuai SNI dan dapat di aplikasikan pada kulit. Hasil pengukuran viskositas salep ekstrak daun kesambi yang sesuai SNI hanya pada sediaan salep P3, dimana konsentrasi ekstrak daun kesambi sebanyak 15%.

Dari hasil evaluasi sediaan salep ekstrak daun kesambi yang memenuhi kriteria SNI dan aman diaplikasikan pada kulit adalah sediaan salep ekstrak daun kesambi 15%. Namun evaluasi sediaan salep dengan hasil yang baik belum dapat menentukan hasil efektivitas kerja salep dalam penyembuhan luka. Sehingga evaluasi sediaan salep dilanjutkan dengan uji efektivitas salep ekstrak kesambi untuk penyembuhan luka.

4.2. Gambaran makros luka kulit mencit dan intensitas warna merah (eritema) pada luka

Iritasi kulit yang berbentuk ruam merupakan perubahan warna kulit menjadi kemerahan dan sering disertai reaksi radang. Iritasi lokal pada area kulit yang sehat dapat disebabkan karena adanya suatu zat yang menempel pada kulit, misalkan sabun, zat kimia ataupun obat topikal yang dioleskan pada kulit. Respon iritasi pada kulit terhadap terapi obat topikal sangat umum dijumpai. Semua obat dapat menyebabkan respon iritasi pada

kulit, meskipun biasanya ringan, namun, beberapa reaksi kulit dapat menimbulkan efek samping yang berat. Respon iritasi pada kulit tergantung dosis dan iritasi pada umumnya segera mereda setelah obat yang menyebabkan reaksi dihentikan¹⁷. Hasil pengamatan secara makros, tidak ditemukan adanya eritema pada kulit normal disekitar luka pada semua kelompok mencit. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan salep ekstrak daun kesambi dengan konsentrasi yang berbeda tidak menimbulkan iritasi pada kulit normal dan aman digunakan dalam bentuk topikal.

Jaringan granulasi adalah jaringan ikat kemerahan yang terbentuk pada permukaan luka dalam proses penyembuhan. Jaringan granulasi yang terbentuk di atas luka menunjukkan bahwa tubuh sehat dan bekerja untuk membentuk lapisan baru kulit di atas bagian yang robek selama cedera¹⁸. Struktur jaringan granulasi terdiri dari matriks ekstraseluler yang dihasilkan oleh sel fibroblast. Matriks ekstraseluler kolagen tipe III yang awalnya dibentuk, digantikan oleh kolagen tipe I kolagen. Sel leukosit juga ditemukan dalam jaringan granulasi, yang bekerja untuk menyingkirkan debris dan melindungi tubuh dari patogen¹⁹. Jaringan granulasi mendapat warna merah dari pembuluh darah yang baru dibentuk untuk memberikan nutrisi ke jaringan¹⁸. Namun jika jaringan granulasi tumbuh berlebihan di atas luka, akan menghambat proses penyembuhan atau jika luka membaik akan terbentuk keloid (jaringan skar)¹⁹.

Pada hari ke 28 pengamatan, kelompok mencit yang diberi salep menunjukkan adanya pertumbuhan jaringan granulasi dan luka menyembuh. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif yang tidak diterapi apa-apa, ditemukan adanya krusta sehingga jaringan granulasi yang tumbuh tidak dapat di evaluasi.

Pembentukan krusta merupakan bagian dari proses penyembuhan luka normal. Ketika injuri terjadi, tahap pertama penyembuhan luka ditujukan untuk mencegah hilangnya darah melalui pembentukan gumpalan darah. Ketika kulit kembali tumbuh di atas luka, gumpalan

darah di tempat cedera berubah menjadi keras dan akhirnya akan terdorong keluar. Saat jaringan baru tumbuh sempurna, krusta akan terlepas dengan sendirinya²⁰. Tetapi krusta dapat terinfeksi jika mikroba patogen masuk ke luka yang berada dibawah lapisan krusta. Hal ini terjadi karena kondisi luka pada kulit tidak steril sehingga bakteri (*Staphylococcus* sp. dan *Streptococcus* sp.) yang berada di kulit dapat menginfeksi luka²¹.

Pembuatan salep ekstrak daun kesambi menggunakan basis yang terdiri dari *vaseline album* : *adepts lanae* : *alpha tocopherol*. Basis salep yang digunakan memiliki efek yang mendukung pada penyembuhan luka.

Adepts lanae yang dikenal juga sebagai *anhydrous lanolin*, merupakan emolien yang membantu menghidrasi kulit kering. *Adepts lanae* dapat mengurangi kehilangan air melalui kulit 20-30% sehingga kulit menjadi lembab²². Laserasi, lecet dan luka bakar sembuh lebih cepat dan dengan lebih sedikit jaringan parut ketika kelembaban kulit dipertahankan. Gangguan pada integritas kulit akan mengakibatkan gangguan keseimbangan air pada jaringan kulit. Pemeliharaan kelembaban pada jaringan yang luka akan mempercepat angiogenesis dan pertumbuhan sel. Lingkungan yang lembab merangsang aktivitas sel untuk memperbaiki jaringan yang terluka dan menghilangkan debris. Pertumbuhan kulit baru lebih cepat dan lebih efisien dalam lingkungan yang lembab bila dibandingkan kering dan membentuk krusta. Pertumbuhan sel akan lebih lambat saat terbentuk krusta yang kering. Jika krusta terbuka, akan menyebabkan trauma dan tempat bakteri berkembangbiak²³.

Telah diketahui bahwa *alpha tocopherol* berperan dalam melindungi kerusakan yang disebabkan efek radiasi pada pasien *squamous cell carcinoma* melalui peningkatan enzim antioksidan dan penurunan enzim pro-oksidan²⁴. Pemberian *alpha tocopherol* pada tikus yang di induksi siklofosamid, menunjukkan peningkatan enzim *glutathione peroksidase* (GSH-PX)²⁵. *Alpha tocopherol* mampu menghambat pembentukan radikal bebas dan

proliferasi sel melalui jalur *Protein kinase C* (PKC)²⁶.

Pembentukan jaringan granulasi memberikan warna merah pada permukaan luka karena adanya proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis). Sehingga warna merah (eritema) pada permukaan luka dapat di ukur intensitasnya. Pada hari pertama tampak merata intensitas warna merah pada semua kelompok perlakuan tidak ada perbedaan dengan nilai rerata intensitas warna yang tinggi. Hal ini dimungkinkan karena terjadinya perdarahan akibat eksisi dan terjadinya respon inflamasi pada jaringan luka²⁷.

Nilai rerata intensitas warna merah pada semua kelompok menurun secara bertahap pada hari ke-7 dan ke-14, dengan nilai terendah adalah kelompok yang diberi salep ekstrak daun kesambi 10% dan 15%. Pada hari ke-21 tidak terjadi penurunan nilai rerata intensitas warna merah di permukaan luka, sehingga tidak ada perbedaan signifikan pada semua kelompok perlakuan. Sesuai tahapan penyembuhan jaringan luka, antara hari ke-4 sampai ke-21 merupakan fase proliferasi dimana terbentuk jaringan granulasi dan konstiksi pada permukaan luka²⁷. Pada fase proliferasi, selain angiogenesis, terjadi deposisi kolagen sehingga mengurangi nilai rerata intensitas warna merah pada permukaan luka¹⁹. Disamping itu, proses penutupan luka menyebabkan luas area eritema menurun sehingga menurunkan rerata intensitas warna merah. Pemberian salep ekstrak daun kesambi 10% dan 15% tampaknya membantu mempercepat proses penyembuhan luka, sedangkan kemampuan penyembuhan luka pada kelompok yang diberi salep ekstrak daun kesambi 5% tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan salep ekstrak daun kesambi 0% dan kelompok yang tidak diberikan apa-apa. Sampai hari ke-28 terjadi sedikit peningkatan rerata intensitas warna merah pada permukaan luka dibandingkan hari ke-21.

4.3. Persentase konstiksi luka

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian salep ekstrak daun kesambi baik

5%, 10% maupun 15% secara signifikan membantu mempercepat konstiksi luka dibandingkan dengan kelompok yang diberikan salep ekstrak daun kesambi 0% dan kelompok yang tidak diberikan apa-apa. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang diberikan, semakin besar persentase konstiksi luka. Sampai hari ke-28, pemberian salep ekstrak daun kesambi 15% membantu penutupan luka hampir 100%.

Soundararajan & Sivakkumar (2017) melaporkan bahwa ekstrak daun kesambi mengandung senyawa golongan fenol dan flavonoid, dimana quersetin merupakan senyawa golongan flavonoid yang ditemukan dalam jumlah besar²⁸. Baik senyawa golongan fenol maupun flavonoid memiliki potensi untuk membantu penyembuhan luka pada kulit.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Agar, *et. al.* (2015) menunjukkan senyawa fenol, yang banyak terkandung didalam tanaman *Achillea L.*, mampu menstimuli proliferasi, migrasi dan sintesis kolagen dari sel fibroblast NIH-3T3 yang akan membantu proses penyembuhan luka²⁹. Pemberian quersetin, yang merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid, pada tikus model tukak lambung dan model luka pada kulit, dapat mempercepat penutupan luka, mengurangi infiltrasi sel imun dan produksi sitokin proinflamasi^{30,31}. Pemberian quersetin menghambat pensinyalan jalur MAPK tetapi tidak mengaktifkan jalur NFκB³¹.

5. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua sediaan salep memiliki bentuk fisik yang baik, pH sesuai untuk kulit, sedangkan berdasarkan SNI, hanya salep dengan ekstrak daun kesambi 15% yang memiliki viskositas baik. Aplikasi sediaan salep ekstrak daun kesambi tidak menimbulkan iritasi pada kulit mencit yang sehat, dan tidak ditemukan krusta atau granulasi pada luka. Persentase konstiksi luka yang tertinggi adalah pada kelompok P3, sedangkan instensitas warna eritema tidak memiliki perbedaan pada semua kelompok mencit.

Daftar Pustaka

1. Nejati, R., Kovacic, D., & Slominski, A. Neuro-immune-endocrine functions of the skin: an overview. *Expert Rev Dermatol.*; 2013 [cited 2020 June 7];8(6):581–583. Available from : <https://www.doi.org/10.1586/17469872.2013.856690>
2. Cañedo-Dorantes , L., & Cañedo-Ayala, M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation*; 2019 [cited 2020 June 7]:1-15. Available from : <https://www.doi.org/10.1155/2019/3706315>
3. Schultz, G., Chin, G., & Moldawer, L. Wound Repair in the Context of Extracellular Matrix. In R. Fitridge , & M. Thompson (Eds.), *Mechanism of Vascular Diseases*. Adelaide: Barr Smith Press. 2011 [cited 2020 June 7]:423-445. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534261/>
4. Pasparakis , M., Haase , I., & Nestle, F. Mechanisms Regulating Skin Immunity and Inflammation. *Nat Rev Immuno*; 2014 [cited 2020 june 7];14(5):289-301. Available from : <https://www.doi.org/10.1038/nri3646>
5. Suita, E. Kesambi (*Schleichera oleosa* MERR). Bogor, Jawa Barat, Indonesia: Balai Penelitian Teknologi Perbenihan Tanaman Hutan. 2012 [cited 2020 June 7]. Available from : https://www.fordamof.org/files/Kesambi_-_Seri_Teknologi_Perbenihan_Tanaman_Hutan.pdf
6. Goswami, S., Singh, R. P., & Gilhotra, R. The effect of isolated quercetin of the leaf extract of *Schleichera oleosa* (lour) oken on *Ascaridia galli*. *International Journal of Pharmaceutical Research*; 2020 [cited 2020 June 7];12(2):544-554.11p. Available from : <https://www.doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.0071>

7. Kubola , J., Siriamornpun , S., & Meeso , N. Phytochemicals, vitamin C and sugar content of Thai wild fruits. *Food Chem*; 2011 [cited 2020 June 7]; 126(3):972–81. Available from : <https://www.doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.104>
8. Pettit, G., Numata , A., Cragg , G., Herald , D., & Takada , T. Isolation and structures of schleicheraastatins 1-7 and schleicheols 1 and 2 from the teak forest medicinal tree *Schleichera oleosa*. *J Nat Prod*; 2000 [cited 2020 June 7];63(1):72–8. Available from : <https://www.doi.org/10.1021/np990346r>
9. Ghosh , P., Chakraborty , P., Mandal, A., Rasul , M., Chakraborty, Madhumita, & Saha , A. Triterpenoids from *Schleichera oleosa* of Darjeeling Foothills and Their Antimicrobial Activity. *Indian J Pharm Sci*; 2011 [cited 2020 June 7];73(2):231–3. Available from : [HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267311/"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267311/)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267311/>
10. Ambriz-Pérez, D., Leyva-López, N., Gutierrez-Grijalva , E., & Heredia, B. Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review. *Cogent Food & Agriculture*; 2016 [cited 2020 June 7];2(1131412):1-14. Available from : [HYPERLINK "https://doi.org/10.1080/23311932.2015.1131412"](https://doi.org/10.1080/23311932.2015.1131412) \t ["https://www.cogentoa.com/article/10.1080/1131412"](https://www.cogentoa.com/article/10.1080/1131412)
<https://www.doi.org/10.1080/23311932.2015.1131412>
11. Malekia, S., Crespob, J., & Cabanillas, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*; 2019 [cited 2020 June 7];299:125124. Available from : [HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124"](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124) \o "Persistent link using digital object identifier" \t ["https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924646019300000"](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924646019300000)
12. Almeida, P., Boleti, A., Rüdiger, A., Lourenço, G., Junior, V., & Lima, E. Anti-Inflammatory Activity of Triterpenes Isolated from *Protium paniculatum* Oil-Resins. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 2015 [cited 2020 June 7]:1-10. Available from : [HYPERLINK "https://www.doi.org/10.1155/2015/293768"](https://www.doi.org/10.1155/2015/293768) \t ["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank
[10.1155/2015/293768](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806667/_blank)
13. Sharadha, M., Gowda, D., Vishal, G., & Akhila, A. An over view on topical drug delivery system–Updated review. *Int.J.Res.Pharm.Sci.*; 2020 [cited 2020 June 7];11(1):368-385. Available from : <https://www.doi.org/10.26452/ijrps.v11i1.1831>
14. Morton , J., & Malone , M. Evaluation of vulneray activity by an open wound procedure in rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*; 1972 [cited 2020 June 7];196(1):117-126. Available from : [HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5059357/"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5059357/)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5059357/>
15. Murtini, G. *Farmasetika Dasar*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 2016 [cited 2020 June 7]:76-93. Available from : [HYPERLINK "http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Farmestika-Komprehensif.pdf"](http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Farmestika-Komprehensif.pdf)
<http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Farmestika-Komprehensif.pdf>
16. Dewan Standardisasi Nasional. SNI 16-4399-1996 Sediaan tabir surya. 1996 [cited 2020 June 7] Available from : https://kupdf.net/queue/sni-2016-4399-1996-tabir-surya_5af65742e2b6f52b79ea82cc_pdf?queue_id=-

- 1&x=1591161105&z=MTU4LjE0MC4xNjMuMzc=
17. Ely, J., & Stone, M. The Generalized Rash: Part I. Differential Diagnosis. *American Family Physician*; 2010 [cited 2020 June 16];81(6):726-734. Available from : [HYPERLINK "https://www.aafp.org/afp/2010/0315/p726.html"](https://www.aafp.org/afp/2010/0315/p726.html)
<https://www.aafp.org/afp/2010/0315/p726.html>
 18. Brown, A. An overview of managing hypergranulation in wounds. *JNC*; 2019 [cited 2020 June 17];33(3):42-44. Available from : <https://www.jcn.co.uk/files/downloads/articles/9-hypergranulation.pdf>
 19. Gonzalez, A., Andrade, Z., Costa, T., & Medrado, A. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol.*; 2016 [cited 2020 June 17];91(5):614-20. Available from : <https://www.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
 20. Bianchi, J. Protecting The Integrity of The Periwound Skin. *Wounds Essentials*; 2012 [cited 2020 June 17];1:58-64. Available from : https://www.woundsinternational.com/uploads/resources/content_10452.pdf
 21. Healy, B., & Freedman, A. ABC of wound healing Infections. *BMJ*; 2006 [cited 2020 June 17];332:838-841. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1432149/pdf/bmj33200838.pdf>
 22. Purnamawati, S., Indrastuti, N., Danarti, R., & Saefudin, T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clinical Medicine & Research*; 2017 [cited 2020 June 17];15(3-4):75-87. Available from : <https://www.doi.org/10.3121/cmr.2017.1363>
 23. Field, C., & Kerstein, M. Overview of wound healing in a moist environment. *The American Journal of Surgery*; 1994 [cited 2020 June 18];167(1):S2-S6. Available from :
 24. Chitra, S., & Devi, C. Effect of Alpha-tocopherol on pro-oxidant and antioxidant enzyme status in radiation-treated oral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Sci*; 2008 [cited 2020 June 18];62(4):141-148. Available from : <http://www.bioline.org.br/pdf?ms08026>
[https://www.doi.org/10.1016/0002-9610\(94\)90002-7](https://www.doi.org/10.1016/0002-9610(94)90002-7)
 25. Gürgen, S., Erdoğan, D., Elmas, Ç., Kaplanoğlu, G., & Özer, Ç. Chemoprotective effect of ascorbic acid, α -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovarium. *Nutrition*; 2013 [cited 2020 June 18];29(5):777-784. Available from : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900712004248#>
 26. Engin, K. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis*; 2009 [cited 2020 June 18];15:855-60. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672149/pdf/mv-v15-855.pdf>
 27. Orsted, H., Keast, D., Forest-Lalande, L., & Mégie, M. Basic Principles of Wound Healing. *Wound Care Canada*; 2011 [cited 2020 June 18];9(2):4-12. Available from : https://professionals.wrha.mb.ca/old/professionals/woundcare/documents/PrinciplesWoundHealing_WCCSpring2011.pdf
 28. Soundararajan, M., & Sivakkumar, T. Pharmacognostical investigation, phytochemical studies of *Schleichera oleosa* (lour) oken leaves. *Int. J. Res. Pharm. Sci.*; 2017 [cited 2020 June 18];8(2):109-119. Available from : [HYPERLINK "https://www.researchgate.net/publication/318772086_Pharmacognostical_investigation_phytochemical_studies_of_Schleichera_oleosa_lour_oken_leaves"](https://www.researchgate.net/publication/318772086_Pharmacognostical_investigation_phytochemical_studies_of_Schleichera_oleosa_lour_oken_leaves)
https://www.researchgate.net/publication/318772086_Pharmacognostical_investigation_phytochemical_studies_of_Schleichera_oleosa_lour_oken_leaves
 29. Agar , O., Dikmen , M., Ozturk, N., Yilmaz , M., Temel , H., & Turkmenoglu ,

- F. Comparative Studies on Phenolic Composition, Antioxidant, Wound Healing and Cytotoxic Activities of Selected *Achillea L.* Species Growing in Turkey. *Molecules*; 2015 [cited 2020 June 18];20:17976-18000. Available from : <https://www.doi.org/10.3390/molecules201017976>
30. Gomathi, K., Gopinath, D., Ahmed, M., & Jayakumar, R. Quercetin incorporated collagen matrices for dermal wound healing processes in rat. *Biomaterials*; 2003 [cited 2020 June 18];24(16):2767-2772. Available from : [https://www.doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00059-0](https://www.doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00059-0)
31. Yin , G., Wang , Z., Wang , Z., & Wang , X. Topical Application of Quercetin Improves Wound Healing in Pressure Ulcer Lesions. *Exp Dermatol*; 2018 [cited 2020 June 18];27(7):779-786. Available from : <https://www.doi.org/10.1111/exd.13679>

