

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Tanaman Sirih Merah

2.1.1.1 Deskripsi Tanaman

Tanaman sirih merah memiliki nama latin *Piper cf fragile*, Benth, berasal dari genus Piper yang termasuk dalam family *Piperaceace*.¹⁴ Tanaman ini tumbuh merambat pada pagar atau pohon. Batangnya berbentuk bulat dengan warna hijau keunguan serta tidak berbunga. Daunnya bertangkai dan membentuk jantung hati dengan ujung yang meruncing. Permukaan daun tidak merata, berwarna merah keperakan dan mengkilap saat terkena cahaya matahari serta tumbuh berselang-seling dari batangnya, dapat dilihat pada **Gambar 2.1** berikut.¹⁵



Gambar 2.1. Daun Sirih Merah

Dikutip dari: www.sidomi.com³³

2.1.1.2 Distribusi / Penyebaran

Sirih merah banyak menyebar secara geografis pada daerah tropis seperti Indonesia, India, Malaysia, Vietnam, Laos, Madagaskar dan Afrika Timur. Tumbuhan ini mulai dikenal sejak 2500 tahun yang lalu. Berdasarkan sumber dari Cina, pada zaman Dinasti Tang (618-907 M) disebutkan bahwa Asia Tenggara merupakan daerah subur tumbuhan sirih merah.¹⁶

Sirih merah tumbuh dengan baik di tempat yang teduh dan tidak terlalu banyak terkena sinar matahari, sehingga tanaman ini tidak dapat tumbuh di daerah panas. Sirih merah tumbuh dengan baik pada daerah dingin yang mendapatkan 60-75% sinar matahari.¹⁷ Habitat alaminya berada pada hutan hujan dengan kelembaban yang relatif tinggi yang pengairannya cukup, tanah yang lembut dan kaya akan material organik dengan curah hujan 2250-4750 mm serta ketinggian hingga 900 m.¹⁶

2.1.1.3 Kandungan

Hasil pemeriksaan penapisan fitokimia dengan menggunakan kromatografi lapis tipis sampel daun sirih merah menunjukkan bahwa daun sirih merah mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, senyawa polifenol, tanin dan minyak atsiri.¹⁷ Bila dirinci, di dalam daun sirih merah terdapat kandungan air (85-90%), protein (3-3,5%), karbohidrat (0,5-6,1%), mineral (2,3-3,3%), lemak (0,4-1%), serat (2,3%), minyak esensial (0,08-0,2%), tanin (0,1-1,3%), serta alkaloid. Selain itu, dalam daun sirih merah juga terkandung vitamin seperti vitamin C (0,005-0,01%), asam nikotik (0,63-89 mg/100mg), tiamin (10-70 μ g/100mg), riboflavin (1,9-30 μ g/100mg) dan mineral seperti kalsium (0,2-

0,5%), besi (0,005-0,007), iodin (3,4 μ g/100gm), fosfor (0,05-0,6%), serta potasium (1,1-4,6%).¹⁶

A. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol, metabolit sekunder tanaman yang terlibat pada pigmentasi, reproduksi dan melindungi dari patogen. Ditemukan pada hampir semua makanan yang berasal dari sayur-sayuran, dengan jumlah yang tinggi terdapat pada apel, bawang putih, anggur merah, jeruk, teh dan beri. Senyawa ini berperan dalam aktivitas anti inflamasi dengan cara menghambat enzim pro-inflamasi seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2), lipooksigenase dan *Nitric Oxide* (NO) sintase dan *Activating Protein-1* (AP-1) serta menghambat sitokin yang berperan dalam proses inflamasi seperti *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *Interleukin-1 alpha* (IL-1) dan *Interleukin-2* (IL-2).¹⁸ Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, protein kinase dan *DNA polymerase* (DNAP).¹⁰

B. Tanin

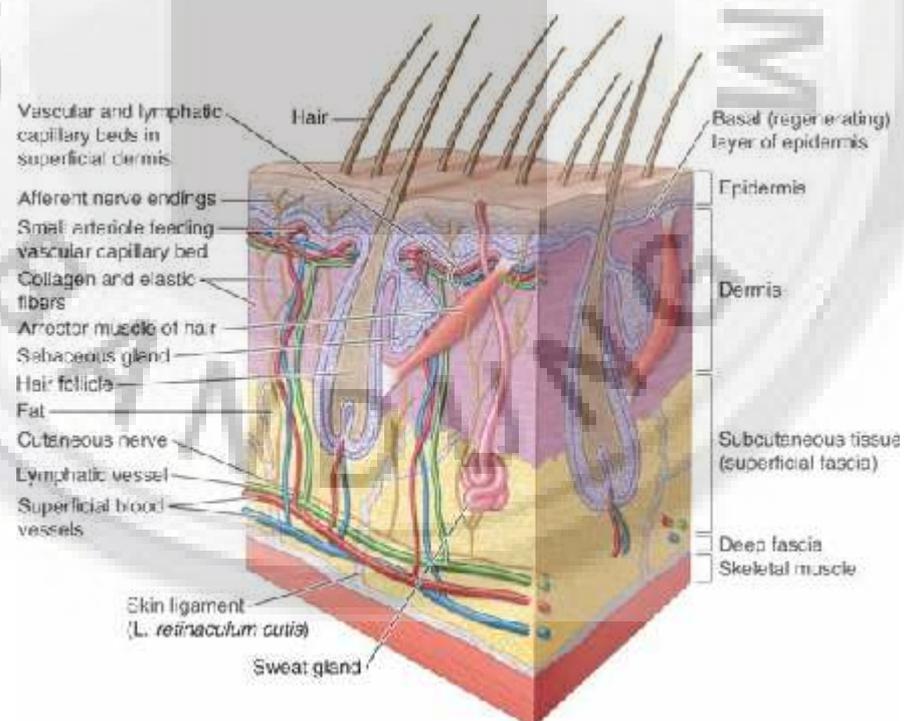
Tanin merupakan senyawa astringen atau senyawa polifenol yang mengikat dan mengendapkan atau menyusutkan protein. Tanin memiliki berat molekul 500 sampai lebih dari 3000. Tanin banyak ditemukan pada jaringan daun, tunas, biji dan akar tumbuhan.¹⁹ Tanin diketahui mempunyai aktifitas antiinflamasi, astringen, antidiare, diuretik dan antiseptik.¹⁰ Efek astringen dan antiseptik pada tanin serta aktifitas antiinflamasi dan juga pada penelitian lain disebutkan bahwa flavonoid memiliki aktifitas antioksidan akan membantu mempercepat penyembuhan luka.²⁰ Berbagai aktifitas tersebut akan memicu terjadinya kontraksi di daerah luka dan peningkatan tonus pembuluh darah serta aksi

antiseptik dan antioksidannya akan membunuh mikroba yang dapat memperlama penyembuhan luka dan juga penghancuran radikal bebas sehingga menyebabkan percepatan periode epitelisasi daerah luka.²⁰⁻²²

2.1.2 Kulit

2.1.2.1 Anatomi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar dan yang paling kompleks di tubuh². Menutupi bagian eksternal dari tubuh orang dewasa sekitar 2 m² dan berat 4,5-5 kg.²³ Kulit terdiri dari epidermis, lapisan seluler superfisial, dan dermis, lapisan jaringan ikat dalam. Selain itu, dibawah dermis dan diatas *deep fascia* terdapat struktur lain yang disebut sebagai subkutan.²⁴ Hal ini dapat dilihat pada **Gambar 2.2** berikut ini.



Gambar 2.2 Anatomi Kulit

Dikutip dari: Anatomi Moore edisi 7, 2014.²⁴

A. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan epitel berkeratin, memiliki lapisan permukaan yang keras dan bertanduk yang memberikan perlindungan terhadap lapisan regeneratif dan berpigmen dibagian basal. Lapisan ini juga disuplai oleh beberapa ujung saraf aferen yang sensitif terhadap sentuhan, iritasi (nyeri) dan suhu.²⁴

B. Dermis

Dermis merupakan lapisan padat yang terdiri dari serat elastic dan kolagen. Serat-serat ini memberikan warna pada kulit dan bertanggungjawab terhadap kekuatan kulit.²⁴ Dermis memungkinkan kulit untuk menahan kekuatan yang merusak bentuk kulit dan mengembalikannya ke keadaan istirahat.²

C. Subkutis

Subkutis merupakan lapisan yang terletak diantara dermis dan *deep fascia*. Sebagian besar terdiri atas jaringan ikat longgar dan cadangan lemak serta mengandung kelenjar keringat, pembuluh darah superfisial, pembuluh limfatik dan saraf kutaneus.²⁴

2.1.2.2 Fisiologi Kulit

Kulit memiliki fungsi antara lain sebagai termoregulasi (regulasi panas tubuh), proteksi bagi tubuh terhadap mikroba dan senyawa kimia dan sensasi terhadap sentuhan, tekanan getaran dan nyeri. Selain itu, kulit juga memiliki peran dalam ekskresi (pengeluaran substansi dari tubuh) dan absorpsi (masuknya senyawa dari lingkungan luar ke dalam tubuh).²³

2.1.3 Luka

2.1.3.1 Definisi Luka

Luka adalah hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh yang terjadi akibat gangguan secara fisik¹. Luka juga dapat didefinisikan sebagai hilangnya integritas epitelial dari kulit². Penyebab luka yang mengganggu kontinuitas dari kulit dan jaringan subkutan dapat berasal dari trauma atau berasal dari beragam paparan lingkungan. Paparan lingkungan yang dapat merusak kulit dan jaringan subkutan meliputi zat-zat kaustik, paparan terhadap suhu ekstrim, penekanan yang lama atau berlebihan, dan paparan terhadap radiasi. Terganggunya kontinuitas dari kulit akan memberikan jalan masuk bagi organisme yang akan memicu terjadinya infeksi lokal atau sistemik².

2.1.3.2 Klasifikasi Luka

Luka dapat diklasifikasikan dalam dua kategori umum yaitu akut dan kronis. Luka akut adalah luka yang memiliki proses perbaikan yang terjadi secara rapi, tepat waktu dan terus-menerus sebagai hasil pemulihan anatomi dan fungsional kulit. Sedangkan luka kronis merupakan luka yang proses penyembuhannya lama, diakibatkan oleh adanya kegagalan dalam proses penyembuhan².

Benbow (2005)²⁵ kemudian membagi lagi luka akut minor atas 6 tipe:

1. Insisi atau luka sayat: luka yang dibuat dengan memotong. Luka insisi biasanya berbentuk lurus dengan tepi luka yang jelas dan disebabkan oleh benda tajam.

2. Laserasi: didefinisikan sebagai robek, luka bergerigi. Laserasi biasanya disebabkan oleh benda tumpul atau adanya *force*. Sering disertai dengan adanya memar
3. Abrasi: didefinisikan sebagai daerah tergores pada kulit atau mukosa, yang dihasilkan dari cedera atau iritasi. Abrasi merupakan luka dangkal yang biasanya disebabkan oleh gesekan antara kulit dan benda tumpul
4. Kontusi atau memar: didefinisikan sebagai cedera di mana kulit tidak rusak. Memar terjadi akibat pembuluh darah subkutan pecah setelah terkena *impact*. Kontusi dapat bersamaan dengan laserasi atau abrasi.
5. *Skin flap* atau kulit terkelupas: terjadi terutama pada orang tua dengan kulit rapuh. Lapisan kulit menjadi terpisah dan kulit yang terkelupas bisa menjadi besar, yang mana sering sebagai akibat dari trauma minimal. Luka ini sering terjadi di daerah pra-tibialis dan disebut sebagai luka pra-tibialis.
6. Gigitan: dapat disebabkan oleh anjing, kucing, laba-laba, ular dan manusia. Trauma jaringan yang diharapkan akan berbeda bergantung pada jenis gigitan.

Selain itu, klasifikasi luka secara umum terbagi atas:

- A. Luka terbuka: luka yang menyebabkan darah keluar dari tubuh dan perdarahan jelas terlihat. Luka terbuka dibagi lagi menjadi:
 1. Luka insisi: cedera dengan tanpa adanya jaringan yang hilang dan kerusakan jaringan yang minim. Diakibatkan oleh benda tajam

seperti pisau, dimana perdarahan yang terjadi dapat bersifat hebat sehingga membutuhkan penanganan segera

2. Luka laserasi: cedera non-bedah yang disebabkan oleh beberapa trauma, sehingga menyebabkan kehilangan dan kerusakan jaringan

3. Abrasi atau luka superfisial: abrasi disebabkan oleh tergores pada permukaan yang kasar. Selama terjadinya abrasi, lapisan terluar kulit seperti epidermis menjadi terkelupas yang menyebabkan tereksposnya *nerve endings* sehingga menyebabkan cedera yang nyeri.

4. Luka tusuk: diakibatkan oleh benda yang menusuk ke dalam kulit, seperti kuku atau jarum. Kemungkinan terjadinya infeksi akibat luka tusuk lebih tinggi karena kotoran dapat masuk ke dalam luka.

5. Luka tembus: luka tembus diakibatkan oleh benda seperti pisau yang masuk melewati kulit dan keluar pada sisi yang lain.

6. Luka tembak: diakibatkan oleh peluru atau proyektil yang mirip dengan peluru yang masuk atau keluar menembus tubuh.

B. Luka tertutup: pada luka tertutup, darah keluar dari sistem sirkulasi namun tetap berada didalam tubuh. Luka tertutup dibagi atas:

1. Kontusi atau memar: diakibatkan oleh trauma kuat yang mencederai struktur internal tanpa merusak kulit.

2. Hematom: diakibatkan oleh kerusakan pada pembuluh darah yang menyebabkan darah terkumpul dibawah kulit.

3. Luka remuk: diakibatkan oleh tekanan yang ekstrim yang diberikan pada kulit dalam periode yang lama.

2.1.3.3 Mekanisme Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses biologi yang kompleks. Tiga periode biologis penyembuhan luka yaitu: fase hemostasis dan inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi.^{2,26,27}

A. Fase Hemostasis dan Inflamasi

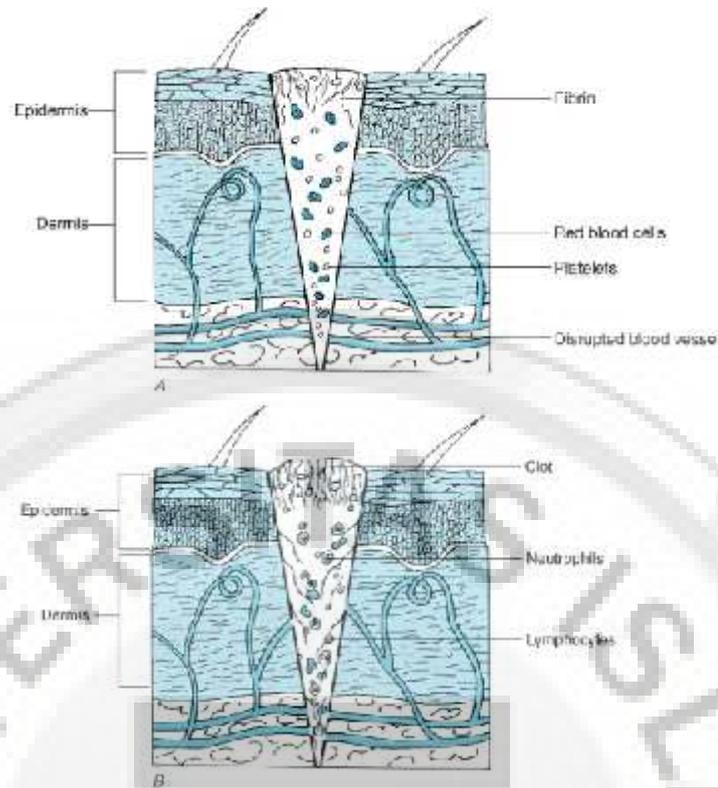
Semua luka yang mencapai epidermis, menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah sehingga terjadi pendarahan. Respon awal melibatkan terjadinya vasokonstriksi lokal dan hemostasis yang bersifat singkat dan sementara. Vasokonstriksi lokal terjadi selama 5-10 menit, yang menghentikan perdarahan dan darah dalam luka akan membeku.²⁶⁻²⁸ Setelah vasokonstriksi, vasodilatasi lokal timbul dan plasma keluar dari venula kecil ke jaringan sekitarnya. Leukosit polimorfonuklear dan monosit kemudian melekat pada endotelium kapiler. Segera setelah itu, sel akan berpindah dari kapiler serta memulai pembersihan sel rusak dan bekuan darah melalui proses fagositosis. Leukosit polimorfonuklear paling jelas terlihat selama tahap awal reaksi ini, tetapi sel mononuclear jauh lebih jelas bila reaksi peradangan cukup lama.²⁸

Hemostasis berupa agregasi platelet dan fibrin. Paparan kolagen subendotel terhadap platelet mengakibatkan terjadi agregasi platelet, degranulasi dan teraktivasinya kaskade koagulasi. Granula platelet melepaskan sejumlah substansi seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor* (TGF-), *platelet-activating factor* (PAF),

fibronectin dan *serotonin*. Platelet yang teragregasi mensekresikan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengatur serangkaian proses untuk perbaikan jaringan.^{2,26,27}

Pada proses inflamasi terjadi eritema, pembengkakan, peningkatan suhu tubuh (hangat), dan nyeri. Dinding sel yang mengalami cedera akan menyebabkan tereksposnya fosfolipid yang kemudian akan dirubah menjadi asam arakidonat oleh lipooksigenase. Reaksi ini kemudian akan menyebabkan terbentuknya *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan COX-2, yang kemudian akan mengaktifasi *Prostaglandin H₂* (PGH₂). PGH₂ kemudian akan berubah menjadi *Prostaglandin D₂* (PGD₂) yang selanjutnya akan dirubah menjadi prostaglandin dan tromboksan.

Hasil perubahan ini nantinya akan berikatan pada masing masing reseptor yang kemudian akan menghasilkan respon inflamasi. Respon inflamasi meningkatkan permeabilitas vaskular, menghasilkan migrasi netrofil dan monosit ke jaringan luka. Netrofil menelan debris dan mikroorganisme merupakan pertahanan pertama terhadap infeksi. Migrasi netrofil berhenti beberapa hari setelah luka jika tidak terjadi kontaminasi. Proses ini terjadi setelah hari ke-3 sampai hari ke-10 setelah terjadinya luka.^{23,27,29} Skema secara histologis yang terjadi selama proses hemostasis dan inflamasi digambarkan dalam **gambar 2.3** berikut.

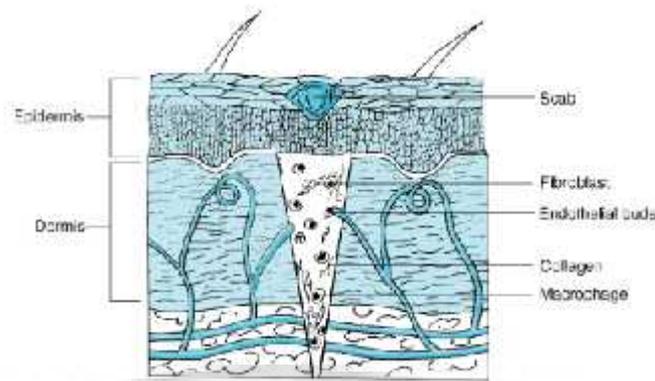


Gambar 2.3 Hemostasis dan Inflamasi Secara Histologis

Dikutip dari: Schwartz's Principles of Surgery edisi 8, 2004.²

B. Fase Proliferatif

Fase ini dikarakteristisasi oleh adanya proliferasi fibroblas, endotel, dan epitel (**Gambar 2.4**). Durasi tergantung pada lebar luka. Faktor kemotaktik dan pertumbuhan yang dilepaskan dari platelet dan makrofag menstimulasi migrasi fibroblas. Fibroblas akan menghasilkan substansi esensial untuk perbaikan luka seperti glikosaminoglikan dan kolagen.^{2,27}

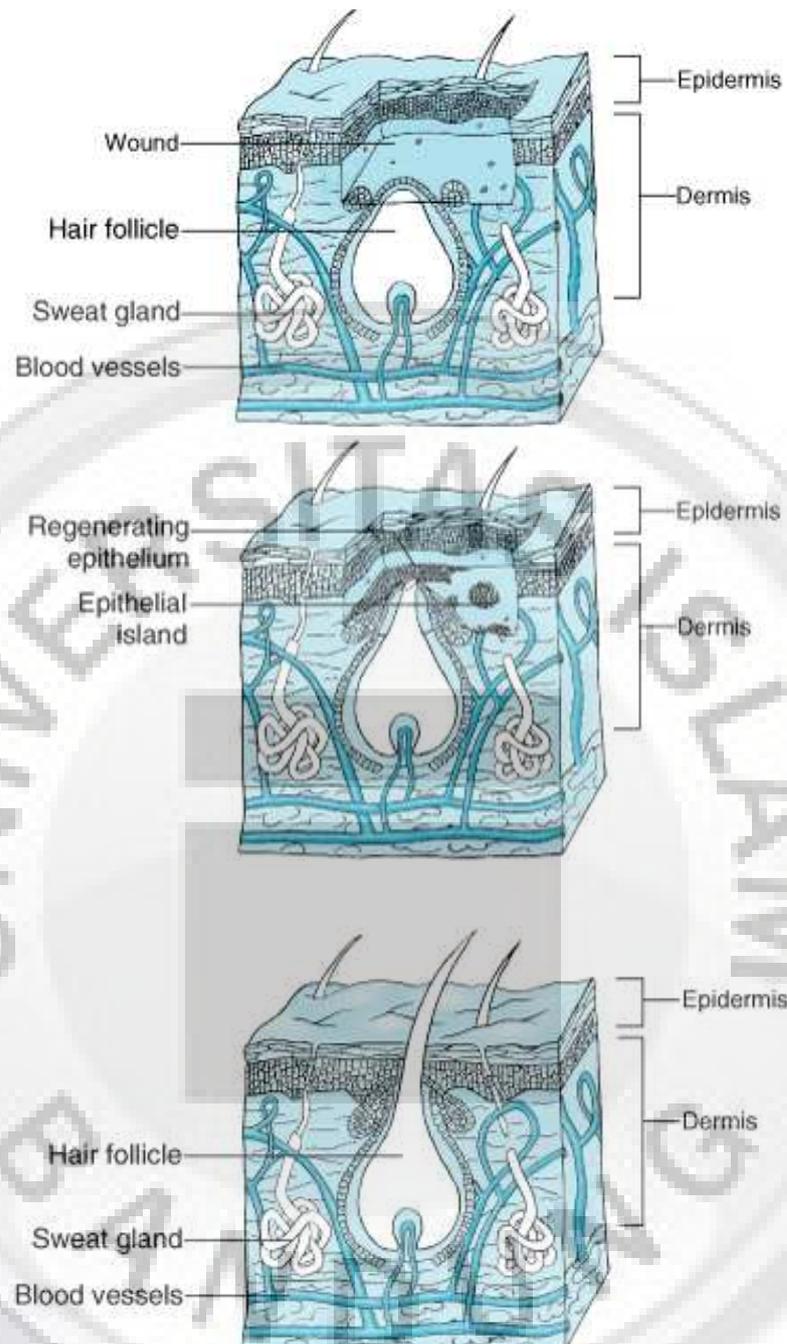


Gambar 2.4 Proliferatif Secara Histologis

Dikutip dari: Schwartz's Principles of Surgery edisi 8, 2004.²

C. Fase Maturasi

Fase akhir dari penyembuhan luka adalah *remodeling*, termasuk reorganisasi dari serat kolagen baru membentuk struktur yang terorganisasi. Sintesis kolagen yang telah dimulai sejak proliferasi akan dilanjutkan pada fase maturasi. Pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase juga akan terjadi sehingga terjadi keseimbangan kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan. Kolagen yang berlebihan akan terjadi penebalan jaringan parut atau *hypertrophic scar*, sebaliknya produksi yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka.^{2,30} Re-epitelisasi pada kasus luka insisi terjadi secara penuh dalam waktu kurang dari 48 jam, akan tetapi pada kasus dengan luka yang lebih besar, waktu yang dibutuhkan lebih lama. Apabila hanya lapisan epidermis dan dermis superfisial yang rusak, re-epitelisasi terjadi tanpa fibroplasia dan pembentukan jaringan granulasi.² Pada **Gambar 2.5** akan terlihat proses terjadinya epitelisasi pada luka



Gambar 2.5 Epitelisasi Luka

Dikutip dari: Schwartz's Principles of Surgery edisi 8, 2004.²

2.2 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

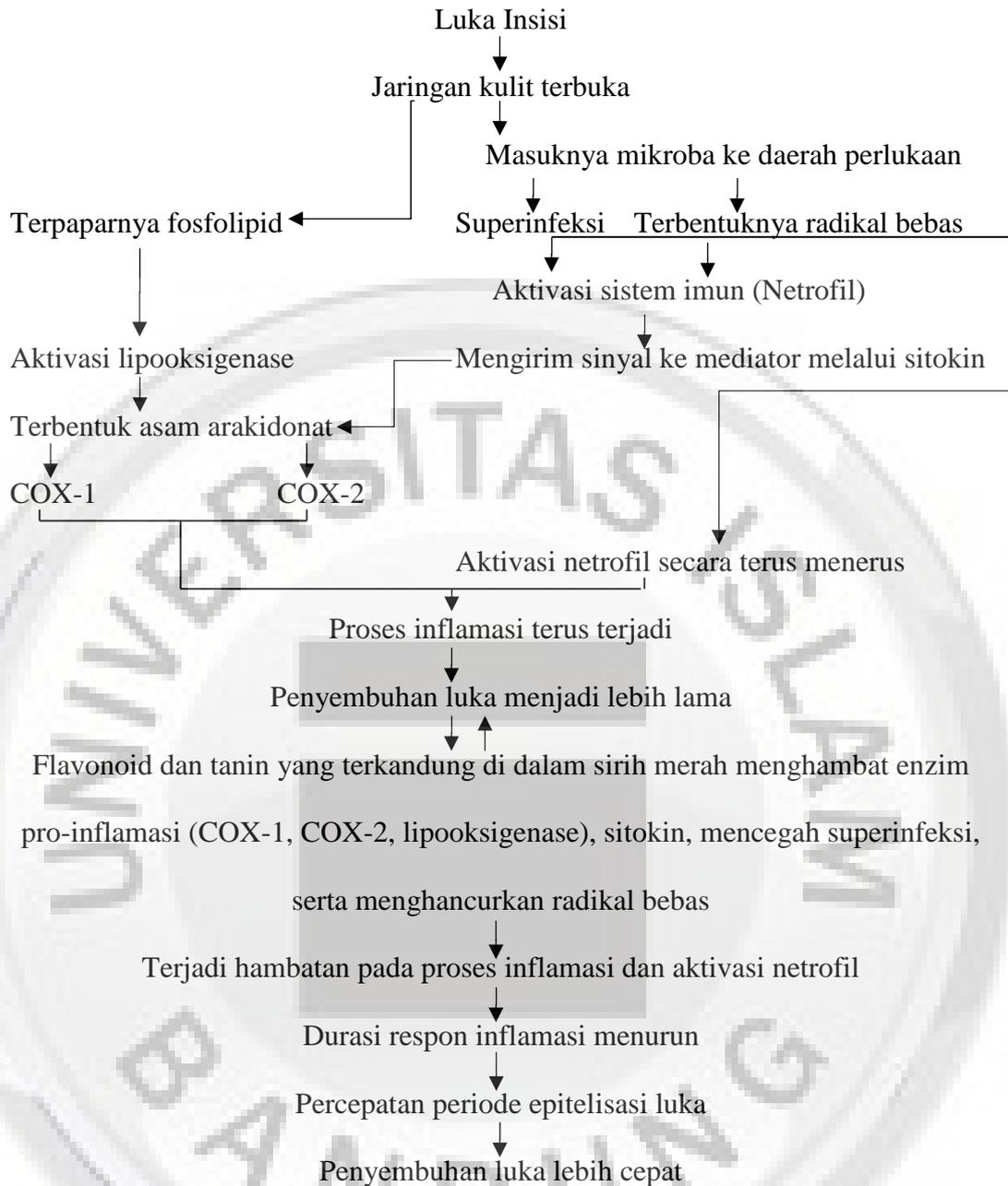
2.2.1 Kerangka Pemikiran

Luka yang timbul akibat insisi akan membuat rusaknya jaringan kulit sehingga kulit terbuka. Jaringan kulit yang rusak akan menyebabkan terpaparnya fosfolipid yang terdapat pada permukaan jaringan. Akibatnya, terjadi proses perangsangan terhadap mediator-mediator inflamasi seperti COX-1, COX-2, lipooksigenase, PGH₂, PGD₂ dan AP-1. Selain itu, akibat kulit yang hilang integritasnya akan mempermudah masuknya mikroba ke daerah perlukaan sehingga akan terjadi superinfeksi yang akan menimbulkan hambatan pada penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme yang berbeda, seperti produksi terus-menerus dari mediator inflamasi, limbah metabolik, dan racun, serta menjaga netrofil dalam keadaan teraktivasi, sehingga menghasilkan enzim sitolitik dan radikal bebas. Respon inflamasi yang berkepanjangan ini memberikan kontribusi menyebabkan cedera pada *host* dan terjadinya penundaan penyembuhan.

Dalam perbaikan jaringan kulit yang mengalami luka, diperlukan hambatan pada proses inflamasi dan pencegahan infeksi patogen sehingga mencetus penyembuhan luka. Hambatan untuk proses inflamasi didapat dari substansi yang mengandung anti septik, anti oksidan dan lain-lain pada obat-obatan tertentu. Di Indonesia yang kaya akan tanaman obat, sirih merah sering digunakan sebagai antiseptik. Senyawa flavonoid dan tanin yang terdapat di dalam daun sirih merah akan membunuh dan menghambat patogen yang akan masuk ke dalam area perlukaan dan juga penghancuran radikal bebas sehingga menyebabkan percepatan periode epitelisasi daerah luka. Selain itu kandungan

flavonoid dan tanin tersebut akan menghambat enzim pro-inflamasi seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2), lipooksigenase dan *Nitric Oxide* (NO) sintase dan inhibisi *Activating Protein-1* (AP-1) serta menghambat sitokin yang berperan dalam proses inflamasi seperti *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *Interleukin-1 alpha* (IL-1 α) dan *Interleukin-2* (IL-2). Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, protein kinase dan *DNA polymerase* (DNAP) sehingga mempercepat terjadinya proses penyembuhan luka. Bagan kerangka pemikiran dapat dilihat pada **gambar 2.6**.





Gambar 2.6 Bagan Kerangka Pemikiran

2.2.2 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. Pemberian infusa daun sirih merah secara topikal memiliki pengaruh terhadap waktu penyembuhan luka insisi pada tikus putih.
2. Semakin tinggi dosis pemberian infusa daun sirih merah secara topikal akan mempercepat waktu penyembuhan luka insisi pada tikus putih.

