

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka bakar adalah jenis luka yang disebabkan oleh panas, listrik, bahan kimia, atau radiasi. Tingkat keparahan luka bakar dapat bervariasi, mulai dari luka bakar ringan yang hanya memengaruhi lapisan luar kulit hingga luka bakar berat yang menembus ke dalam kulit dan jaringan di bawahnya.¹ Di negara-negara berkembang, luka bakar menyebabkan sekitar 300.000 kematian setiap tahunnya. Tingkat kematian yang terkait dengan luka bakar sangat tinggi di Asia Tenggara (11,6 kematian per 100.000 penduduk per tahun) dibandingkan dengan di negara-negara maju (1 kematian per 100.000 orang per tahun). Pada penelitian di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo Jakarta didapatkan tingkat mortalitas terkait luka bakar adalah sebesar 25,8%.^{2,3} Penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2019 didapatkan penyebab Luka bakar terbanyak adalah api sebesar 49,58%, diikuti listrik sebesar 33,06%, air panas 14,88%, Kontak dengan benda panas 1,65% dan kimia 0,83%. Jumlah kematian akibat Luka bakar sebanyak 26 dari 121 orang atau sebesar 21,49%.⁴

Luka bakar mengakibatkan beban ekonomi yang signifikan di seluruh dunia. Biaya perawatan luka bakar dan komplikasinya sangat besar, dengan perkiraan mencapai miliaran dolar, dengan biaya perawatan per pasien berkisar 10,58 hingga 125.597,86 dolar amerika. Beban ekonomi akibat luka bakar juga meliputi biaya tidak langsung seperti produktivitas yang hilang dan konsekuensi jangka panjang terhadap kualitas hidup karena cacat dan deformitas.^{3,5,6}

Luka bakar derajat II merupakan insiden yang sering terjadi di masyarakat, terutama di rumah tangga. Penyebab umumnya adalah pajanan air panas, kontak langsung dengan api, atau minyak panas saat memasak. Hal ini dapat menyebabkan lepuhan, hipersensitivitas, dan nyeri pada kulit yang menjadi masalah dalam bidang dermatologi.^{2,7} Beberapa prosedur terapi dalam bidang dermatologi juga dapat menimbulkan luka bakar sebagai efek samping, antara lain tindakan fototerapi, *photodynamic therapy* (PDT), *skin resurfacing* menggunakan laser ablatif, *chemical peel* dan bedah listrik.⁸⁻¹⁰

Penyembuhan luka bakar pada kulit hingga saat ini masih menjadi permasalahan karena prosesnya yang lebih kompleks dibandingkan dengan luka pada umumnya seperti luka insisi. Pada luka bakar terjadi gangguan respon kekebalan tubuh, sawar anatomis dan imunologis terhadap infeksi sehingga dapat memperlambat penyembuhan luka. Penyembuhan luka bakar melibatkan empat fase yang saling tumpang tindih. Fase-fase tersebut bertujuan untuk memulihkan integritas jaringan dengan melibatkan interaksi antar berbagai jenis sel dan terdiri atas fase koagulasi/hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodelling*. Proses tersebut bergantung pada regulasi jalur pensinyalan oleh berbagai sitokin dan *growth factor* (faktor pertumbuhan).¹¹⁻¹³ Peran faktor pertumbuhan pada luka telah diteliti secara luas karena perannya pada pertumbuhan, diferensiasi dan metabolisme sel. Beberapa faktor pertumbuhan yang terlibat dalam proses penyembuhan luka antara lain : *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factors-beta* (TGF- β), *epidermal growth factors* (EGF), *connective tissue growth factor* (CTGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), *hepatocyte*

growth factor (HGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).¹³⁻¹⁷ *Transforming growth factor beta* merupakan faktor pertumbuhan terpenting dalam proses penyembuhan luka bakar. Faktor pertumbuhan ini memiliki 3 tipe, yaitu TGF- β 1, TGF- β 2 dan TGF- β 3. Ketiga bentuk ini mempunyai potensi dan fungsi biologi yang berbeda dalam penyembuhan luka, namun TGF- β 1 merupakan bentuk yang predominan pada penyembuhan luka bakar.^{12,18}

Fase pertama dari proses penyembuhan luka adalah fase hemostasis yang terjadi segera setelah timbulnya luka. Pada tahap ini tubuh bekerja untuk menghentikan perdarahan dengan memicu agregasi platelet, pelepasan fragmen fibrinogen, pembentukan sumbatan fibrin dan produksi sitokin serta faktor pertumbuhan seperti TGF- β , PDGF, EGF dan *platelet factor 4* (PF4). Fase ini diikuti oleh fase inflamasi yang terjadi 24-48 jam setelah luka dan ditandai oleh aktivasi fungsi imunitas non spesifik lokal dan kemoatraktan. Proses tersebut akan menyebabkan influks dari sel-sel leukosit polimorfonuklear (PMNs; neutrofil), diikuti oleh invasi monosit darah yang berdiferensiasi menjadi makrofag jaringan yang merupakan reservoir untuk TGF- β yang berperan penting dalam meregulasi respon inflamasi, merangsang angiogenesis, mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan memulai fase proliferasi.¹³ Pada proses penyembuhan luka normal, fase inflamasi merupakan fase yang transien dan terkendali. Pada fase ini, sistem kekebalan tubuh bekerja untuk membersihkan luka dari debris dan melawan infeksi patogen. Pada luka bakar, terjadi respons peradangan yang memanjang. Peradangan yang persisten ini dapat berkontribusi pada komplikasi seperti pembentukan jaringan parut hipertrofik dan luka kronis.¹⁹ Fase inflamasi ini merupakan fase yang terpenting dari penyembuhan luka bakar.²⁰

Fase proliferasi luka bakar dimulai pada hari ke-4 setelah terjadinya luka dan berlangsung hingga 14 hari. Fase ini ditandai dengan pertumbuhan jaringan baru untuk menggantikan jaringan yang rusak. Pada tahap ini, TGF- β 1 merangsang proliferasi sel fibroblas, keratinosit dan endotelial, serta berperan dalam pembentukan dan deposisi komponen matriks ekstraseluler (ECM) seperti kolagen dan fibronectin.^{1,15,21} *Transforming growth factor-beta 1* juga membantu pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) untuk menyalurkan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka dengan cara memicu proliferasi sel-sel endotelial.²²

Fase terakhir dan terlama dari proses penyembuhan luka adalah fase *remodelling*. Pada tahap ini kecepatan pembentukan jaringan granulasi berkurang secara perlahan. Epidermis, vaskular dermis dan saraf mengalami *remodelling* menjadi jaringan yang fungsional. Terjadi perubahan dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I yang kemudian akan berubah menjadi fibril yang tersusun paralel untuk membentuk skar. Fase ini dapat berlangsung selama 21 hari hingga 2 tahun. Pada tahap ini, TGF- β berperan dalam *remodelling* ECM, diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas, dan merangsang proliferasi serta migrasi sel endotelial dan sintesis faktor-faktor angiogenik.²³⁻²⁵ Pentingnya peran TGF- β 1 dalam proses penyembuhan luka ditekankan oleh keterlibatan faktor pertumbuhan ini dalam semua fase penyembuhan luka.

Pentingnya peran faktor pertumbuhan dalam proses penyembuhan luka telah mendorong banyak penelitian yang menggunakan faktor pertumbuhan secara eksogen untuk mempercepat penyembuhan luka. Namun, pemberian faktor pertumbuhan eksogen memiliki beberapa keterbatasan. Stabilitas faktor

pertumbuhan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti suhu, pH dan degradasi enzimatis yang dapat membatasi efektivitasnya. Lingkungan luka yang kompleks juga dapat mengakibatkan kurangnya kontrol terhadap pelepasan faktor pertumbuhan, hal ini dapat menyebabkan efek terapeutik yang kurang optimal. Biaya yang mahal dan risiko efek samping seperti pertumbuhan jaringan yang berlebihan juga merupakan kekurangan dari pemberian faktor pertumbuhan eksogen.^{26,27}

Indonesia memiliki kekayaan alam yang berlimpah untuk dijadikan bahan baku obat. Ekspresi dari faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses penyembuhan luka secara endogen dapat diinduksi oleh bahan alam tersebut, salah satunya adalah kuersetin.²⁸ Senyawa ini dapat ditemukan pada berbagai buah-buahan, sayur-sayuran dan biji-bijian serta mudah diekstraksi. Salah satu tanaman obat yang mengandung kuersetin adalah singkong atau ubi kayu (*Manihot esculenta*). Tanaman ini berasal dari Amerika Selatan, namun saat ini sudah tersebar di area tropis maupun subtropis di seluruh dunia. Daun singkong sering digunakan masyarakat secara tradisional sebagai pengobatan pertama pada luka, termasuk luka bakar, karena kuersetin yang terkandung dalamnya memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi.^{29,30} Efek antioksidan yang dihasilkan oleh kuersetin dari daun singkong sangat kuat. Senyawa ini memiliki nilai aktivitas inhibitory concentration (IC50) sebesar 9,83 ppm.³¹ Kuersetin terbukti mampu memicu angiogenesis, proliferasi sel epitelial dan fibroblas, serta dapat menghambat fase inflamasi akut maupun kronis pada model hewan eksperimental.³²⁻³⁵

Hingga saat ini, penelitian mengenai efektivitas kuersetin dalam penyembuhan luka bakar masih terbatas. Penelitian pada tikus diabetik yang

diberikan salep kuersetin selama 21 hari didapatkan penyembuhan luka yang lebih cepat serta peningkatan IL-10, VEGF dan TGF- β 1 pada jaringan granulasi luka. Sebaliknya, terjadi penurunan dari ekspresi TNF- α , IL-1 β dan MMP-9. Pada penelitian tersebut juga didapatkan regenerasi lapisan epitel yang lebih cepat, peningkatan proliferasi fibroblast, deposisi kolagen yang terstruktur, angiogenesis yang lebih banyak, perubahan fenotipik fibroblas menjadi miofibroblas yang lebih cepat, serta peningkatan jumlah regenerasi saraf.²⁸ Kant dkk. (2017) melakukan penelitian pada tikus dengan luka insisi *full-thickness* dan diberikan solusi kuersetin selama 16 hari. Pada penelitian tersebut didapatkan penyembuhan luka yang lebih cepat, jaringan granulasi luka yang lebih baik, peningkatan proliferasi fibroblas dan deposisi kolagen yang lebih teratur pada kelompok yang diberikan kuersetin.³⁶

Tran dkk (2019) membuat pembalut luka dengan lapisan yang mengandung *antimicrobial silver* dan kuersetin. Sinergi antara kedua komponen tersebut terbukti mampu mempercepat penyembuhan luka pada tikus. Pada penelitian tersebut didapatkan *remodelling* jaringan yang lebih baik, peningkatan angiogenesis dan inflamasi jaringan yang lebih sedikit.³⁷ Yin dkk (2018) meneliti efek pemberian kuersetin topikal pada tikus dengan ulkus dekubitus. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa kuersetin mampu mempercepat penyembuhan luka serta mengurangi infiltrasi sel imun dan produksi sitokin proinflamasi. Pada hari ke-14, luka yang diberikan kuersetin hampir menutup sempurna, sementara pada kelompok kontrol, luka hanya tertutup sebesar 80%.³³

Berdasarkan latar belakang di atas, pada penelitian ini akan diamati pengaruh pemberian kuersetin terhadap luas luka dan ekspresi TGF- β 1 jaringan

dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIA. Luka bakar derajat IIA lebih responsif terhadap pengobatan topikal dan memiliki risiko infeksi yang lebih rendah dibandingkan dengan luka bakar derajat IIB yang cenderung membutuhkan intervensi yang lebih invasif dan komprehensif.³⁸⁻⁴⁰ Oleh karena itu, fokus penelitian pada luka bakar derajat IIA lebih memungkinkan untuk mengisolasi efek pengobatan topikal tanpa terlalu banyak variabel pengganggu. Senyawa kuersetin murni yang digunakan berasal dari daun singkong dan diperoleh dari Laboratorium Biota Sumatera Universitas Andalas serta telah memiliki *certificate of analysis* (COA).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian kuersetin berpengaruh terhadap luas luka dan ekspresi TGF- β 1 jaringan dalam proses penyembuhan luka bakar Derajat IIA pada mencit galur DDY?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

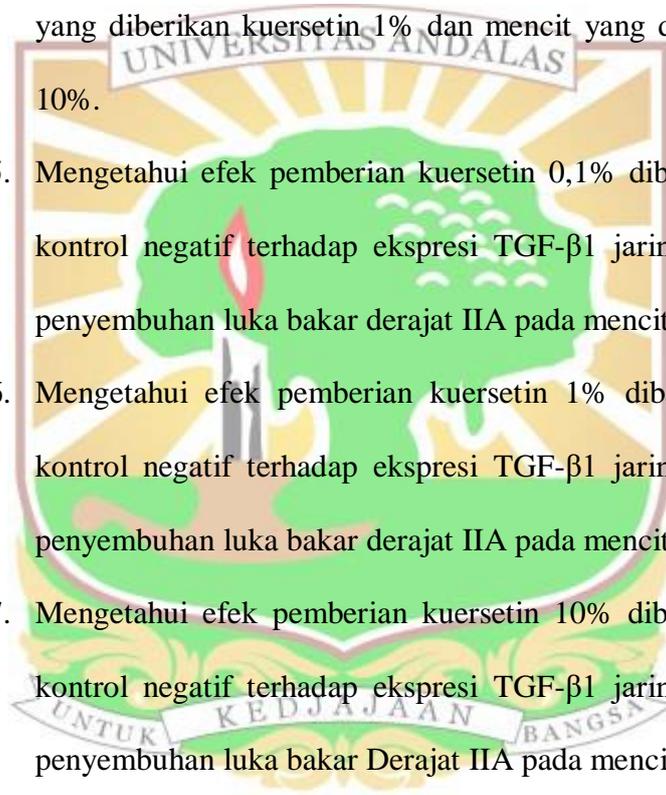
Mengetahui efek pemberian kuersetin terhadap luas luka dan ekspresi TGF- β 1 jaringan dalam proses penyembuhan luka bakar Derajat IIA pada mencit galur DDY.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek pemberian kuersetin 0,1% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap luas luka dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIA pada mencit galur DDY.



2. Mengetahui efek pemberian kuersetin 1% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap luas luka dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIA pada mencit galur DDY.
3. Mengetahui efek pemberian kuersetin 10% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap luas luka dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIA pada mencit galur DDY.
4. Mengetahui perbedaan luas luka dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIA pada mencit yang diberikan kuersetin 0,1%, mencit yang diberikan kuersetin 1% dan mencit yang diberikan kuersetin 10%.
5. Mengetahui efek pemberian kuersetin 0,1% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap ekspresi TGF- β 1 jaringan dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIA pada mencit galur DDY.
6. Mengetahui efek pemberian kuersetin 1% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap ekspresi TGF- β 1 jaringan dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIA pada mencit galur DDY.
7. Mengetahui efek pemberian kuersetin 10% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap ekspresi TGF- β 1 jaringan dalam proses penyembuhan luka bakar Derajat IIA pada mencit galur DDY.
8. Mengetahui perbedaan ekspresi TGF- β 1 jaringan dalam proses penyembuhan luka bakar Derajat IIA pada mencit yang diberikan kuersetin 0,1%, mencit yang diberikan kuersetin 1% dan mencit yang diberikan kuersetin 10%.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian di Bidang Ilmu Pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang peranan kuersetin pada luas luka dan ekspresi TGF- β 1 jaringan pada penyembuhan luka bakar derajat IIA.
2. Apabila pemberian kuersetin terbukti berpengaruh terhadap luas luka dan ekspresi TGF- β 1 jaringan pada proses penyembuhan luka bakar derajat IIA, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan dan intervensi (uji klinis) dengan pemberian kuersetin.

1.4.2 Manfaat Untuk Praktisi Kesehatan

1. Apabila pemberian kuersetin terbukti berpengaruh terhadap luas luka dan ekspresi TGF- β 1 jaringan pada proses penyembuhan luka bakar derajat IIA, penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian ke tahap uji klinis sehingga kuersetin dapat digunakan sebagai salah satu modalitas terapi topikal untuk penyembuhan luka bakar derajat IIA.

