

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Luka dialami oleh hampir satu miliar orang setiap tahunnya. Luka dapat terjadi pada kulit berupa luka akut dan kronis. Luka pada kulit dapat disebabkan oleh infeksi mikroba, suhu ekstrem, radiasi ultraviolet, pembedahan, trauma dan luka bakar. Guest *et al*, 2020 memperkirakan selama periode 2012/13 hingga 2017/18, terjadi peningkatan sebesar 71% dalam prevalensi luka tahunan dari 2,2 juta menjadi 3,8 juta, dengan peningkatan terbesar terkait dengan jenis luka akut (80%). Mayoritas (70%, n=2,7 juta) luka sembuh, namun masih menyisakan 30% (n=1,1 juta) luka yang tidak sembuh selama periode penelitian 2017/18. Sejumlah 59% luka kronis sembuh jika tidak ada bukti infeksi, dibandingkan dengan 45% jika luka terinfeksi.

Biaya yang ditimbulkan akibat luka yang tidak sembuh cukup bermakna. Sebagai contoh, di negara maju seperti Amerika Serikat biaya keseluruhan per tahun terkait kejadian luka kronis diperkirakan mencapai \$50 miliar, perawatan bekas luka sayatan bedah dan trauma mencapai hampir \$12 miliar, dan luka bakar mencapai angka \$7,5 miliar USD. Sebuah studi kohort di Inggris pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kejadian luka diderita oleh sekitar 3,8 juta pasien dengan peningkatan prevalensi luka tahunan sebesar 71% dalam rentang 2012/2013 sampai dengan 2017/2018 (Guest *et al*, 2020).

Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2018, prevalensi terjadinya cedera secara nasional di Indonesia adalah sebesar 9,2 % yang semakin meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2007 prevalensi terjadinya luka secara nasional sebesar 7,5 %

dan pada tahun 2013 sebesar 8,2%. Kecacatan fisik permanen akibat dari cedera yang menimbulkan bekas luka permanen yang mengganggu kenyamanan terjadi pada 9,2% penduduk Indonesia. Berdasarkan tempat terjadinya cedera pada tahun 2018, diperoleh data bahwa sejumlah 31,4% terjadi di jalan raya, dimana 72,7 % dialami oleh pengendara motor. Proporsi kecacatan fisik permanen akibat dari cedera yang menimbulkan bekas luka permanen yang mengganggu kenyamanan di Sumatera Barat terjadi pada 8,6% penduduk dan penyebab cedera karena kecelakaan lalu lintas adalah 2,4% (Risksedas, 2018).

Luka didefinisikan sebagai diskontinuitas lapisan epitel kulit atau mukosa yang terjadi ketika kulit terpapar rangsangan eksternal atau internal seperti suhu atau pH, zat kimia, gesekan, trauma tekanan dan radiasi, sehingga sistem pertahanan tubuh tidak dapat mampu menangkal masuknya organisme patogen eksternal. Proses penyembuhan luka memerlukan pengaturan kompleks yang terjadi secara berkesinambungan dalam serangkaian fase yang saling tumpang tindih dengan tujuan terjadinya pemulihan jaringan luka (Brunauer *et al*, 2021; Britto *et al*, 2023; Grubbs H & Manna, 2023).

Sistem imunitas memainkan peran sentral yang bertanggung jawab dalam proses penyembuhan jaringan segera setelah terjadinya luka. Oleh karena itu, peningkatan sistem kekebalan tubuh sangat berperan dalam perbaikan dan regenerasi jaringan luka (Vaidyanathan, 2021). Sistem imunitas berpartisipasi aktif untuk membangun kembali homeostasis setelah terjadinya cedera jaringan melalui beberapa mekanisme (Raziyeva *et al*, 2021).

Secara garis besar proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase antara lain: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Segera setelah

kerusakan terjadi, proses penyembuhan luka dimulai; jaringan yang cedera diperbaiki, jaringan yang hilang diganti, dan lapisan epitel dipulihkan kembali. Sel-sel imunitas yang dapat mendukung terjadinya proses inflamasi, migrasi sel, dan angiogenesis penyembuhan luka antara lain adalah sel keratinosit, sel fibroblast dan sel endotel *vascular* (Vaidyanathan L, 2021).

Salah satu fungsi utama proses penyembuhan luka adalah mengembalikan perlindungan jaringan oleh sel epitel. Tanpa adanya sistem pertahanan ini maka proses awal perlindungan terhadap infeksi akan hilang dan kulit akan rentan terhadap patogen luar dan mudahnya terjadinya kehilangan cairan pada tubuh (Grubbs & Manna, 2023). Pengobatan luka bertujuan mengurangi faktor-faktor risiko yang dapat menghambat proses penyembuhan luka. Pengobatan luka diharapkan juga dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan menurunkan kejadian luka terinfeksi (Afonso *et al*, 2021; Merlino *et al*, 2021).

Pembagian luka berdasarkan waktu terjadinya luka, umumnya diklasifikasikan menjadi luka akut dan luka kronis. Pada luka akut, respon imunitas memainkan peran penting selama penyembuhan luka. Aktivasi sel dan faktor imunitas memulai proses inflamasi, memfasilitasi pembersihan luka dan meningkatkan penyembuhan jaringan selanjutnya (Raziyeva *et al*, 2021; Tsegay *et al*, 2022). Beberapa pengobatan dan intervensi terapi dapat berpengaruh terhadap berbagai fase yang berbeda pada proses penyembuhan luka.

Pengaruh dari senyawa kimia sebagai konstituen dari ekstrak tanaman yang diduga dapat menyembuhkan luka umumnya berperan dalam pengurangan waktu perdarahan, stimulasi fibroblas dan keratinosit untuk berproliferasi, modulasi sintesis kolagen, stimulasi angiogenesis, penghambatan degradasi

matriks ekstraseluler, modulasi sitokin dan faktor pertumbuhan, modulasi keseimbangan oksidan dan antioksidan pada luka, serta aktivitas antimikroba (El Ayadi *et al*, 2020).

Pada proses penyembuhan luka, transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi merupakan langkah penting dalam penyembuhan luka. Fase inflamasi sangat penting untuk memfasilitasi proses hemostasis dan perekrutan sistem imunitas bawaan yang berfungsi memproteksi tubuh dari serangan patogen yang menyerang dan membantu menghilangkan jaringan mati (Raziyeva *et al*, 2021). Inflamasi yang berkepanjangan dapat merugikan dan dapat mengakibatkan deregulasi diferensiasi dan aktivasi keratinosit, sehingga menghambat penyembuhan luka. Inflamasi yang berkepanjangan dapat juga menyebabkan pembentukan jaringan parut yang berlebihan (Afonso *et al*, 2021).

Pada proses penyembuhan luka terlibat beberapa sel utama dan faktor pertumbuhan yang sangat berperan penting dalam penyembuhan luka. Sel fibroblas memainkan peran penting dalam ketiga fase penyembuhan luka. Sel ini mengatur seluruh proses perbaikan dengan menghasilkan sejumlah molekul pengatur dan saling bertukar informasi dengan sel lain (Cialdai *et al*, 2022).

Pada fase pertama proses penyembuhan luka, sebagian besar sitokin, seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12), *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Nitric Oxide Synthase* (iNOS), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) disekresikan oleh sel keratinosit dan sel trombosit di area luka dan mengaktifkan respon inflamasi dan perekrutan sel imunitas. Pada tahap selanjutnya, adanya pola serupa di dalam area

luka. Sitokin diproduksi oleh sel makrofag, berkontribusi untuk merekonstruksi jaringan yang rusak, melalui induksi migrasi dan proliferasi sel yang berbeda yang menyebabkan angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi. Untuk menyempurnakan proses ini, banyak jenis sel (fibroblas, sel endotel maupun sel epitel) harus dapat berubah secara dinamis sebagai respons dari rangsangan sejenis (Vaidyanathan L, 2021).

Beberapa terapi telah digunakan dalam manajemen luka, diantaranya modifikasi faktor sistemik, gaya hidup, operasi pengangkatan jaringan nekrotik, obat antibakteri dan antiinflamasi, pembalut kulit, pengganti kulit, terapi tekanan negatif dan pengobatan lainnya. Selain dari terapi konvensional yang sudah dilakukan, terapi perawatan luka yang inovatif dan layak secara finansial, fisiologis dan praktis dalam penggunaan masih belum terpenuhi secara klinis. Saat ini sediaan penyembuh luka berfokus terutama pada optimalisasi faktor penyembuhan luka yang dapat dikontrol, misalnya pembersihan luka untuk mencegah terjadinya infeksi pada luka, perlindungan mekanis dari luka, dan pemberian nutrisi yang dapat membantu proses penyembuhan luka. Para peneliti mencari senyawa terapeutik baru yang dapat bekerja pada setiap tahap proses penyembuhan luka berbeda. Terdapat sedikit sekali sediaan penyembuh luka yang telah dikembangkan yang spesifik mempengaruhi faktor pertumbuhan luka (Cavallo *et al*, 2024).

Tumbuhan merupakan salah satu bahan alam yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di seluruh dunia untuk mengobati luka karena memiliki sifat alamiah yang dianggap oleh masyarakat lebih aman, mudah didapat dan harganya relatif lebih terjangkau. Pada saat ini produk tumbuhan obat telah

digunakan oleh berbagai lapisan masyarakat di Dunia baik negara maju maupun negara berkembang. *World Health Organization* (WHO), memperkirakan bahwa 80% penduduk negara berkembang masih mengandalkan pemeliharaan kesehatan pada pengobatan tradisional dan 85% pengobatan tradisional dalam prakteknya menggunakan tumbuhan obat.

Potensi kekayaan alam Indonesia bagi pengembangan BBOT (Bahan Baku Obat Tradisional) dan produk obat tradisional sangat tinggi, mengingat Indonesia merupakan salah satu pusat keragaman hayati terbesar (*mega biodiversity*) kedua di dunia. Di wilayah Indonesia ditemukan berbagai jenis tanaman, baik yang sudah dikenal sebagai tanaman obat selama ratusan tahun, maupun jenis tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat dan belum dieksplorasi secara ilmiah. Sebagai negara kepulauan yang terdiri dari 17.504 pulau, Indonesia disebut sebagai benua maritim. Keanekaragaman hayati Indonesia yang diperbarui dalam Laporan Nasional Keenam Konvensi Keanekaragaman Hayati (CBD). Indonesia adalah rumah bagi sekitar 31.750 spesies tumbuhan. Hingga saat ini, dari sekitar 90.000 jenis tanaman yang tumbuh di Indonesia, 9.600 tanaman teridentifikasi digunakan sebagai tanaman obat, dengan berbagai formula dan indikasi penggunaan. Sebagian besar dari tanaman obat tersebut masih merupakan tanaman liar di hutan dan belum dibudidayakan. Selama ini masyarakat dan industri memperoleh sebagian tanaman obat dari masyarakat yang mengumpulkan tanaman obat yang tumbuh secara liar. (UNEP, 2018; USAID, 2019).

Salah satu tanaman yang sudah banyak diteliti yang berperan dalam proses penyembuhan luka ialah ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Penelitian yang pernah dilakukan oleh Okoli *et al*, 2009 menyatakan bahwa ekstrak herba

meniran dapat mengurangi diameter luka sayat pada kulit tikus lebih cepat jika dibandingkan dengan tikus kontrol, dimana terdapat peningkatan pada laju penutupan luka, penurunan waktu epitelisasi, dan peningkatan jaringan granulasi. Hal ini dihubungkan dengan kandungan kimia pada herba meniran yakni alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid dan glikosida yang dikenal memiliki beberapa efek yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka seperti efek sebagai antiinflamasi, immunomodulator, antimikroba, antioksidan, analgetik dan berperan dalam proses astringensia (Bagalkotkar *et al*, 2010).

Berdasarkan penelitian Khaled Abdul-Aziz Ahmed *et al* pada tahun 2012, terjadi peningkatan penyembuhan luka pada kulit dengan pemberian ekstrak air herba meniran secara topikal pada luka eksisi yang dibuat pada hewan coba. Penelitian yang telah dilakukan oleh Mostofa *et al*, 2017 juga memperlihatkan pemberian ekstrak metanol herba meniran memiliki aktivitas anti-inflamasi dan memberikan perlindungan terhadap ulkus dengan regenerasi lapisan mukosa dan mencegah perdarahan dan edema. Aktivitas analgetik dari daun meniran juga telah dibuktikan oleh Irwandi, Tobat S.R dan Sari tahun 2018, dimana dengan pemberian salep ekstrak etanol daun meniran dapat mengurangi nyeri pada hewan coba.

Uji *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa *P. niruri* mampu meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag, meningkatkan antibodi serum total dan mengurangi inflamasi (Harikrishnan *et al*, 2018 dan Oktarina *et al*, 2021). Pengujian klinis membuktikan bahwa *P. niruri* memiliki aktivitas immunomodulator baik pada subjek uji sehat maupun pada pasien (Oktarina *et al*, 2021). Penelitian lain yang menguji aktivitas farmakologi ekstrak etanol meniran

juga menunjukkan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap organisme kariogenik dan ekstrak air *P.niruri* menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap patogen penyebab infeksi yang umum terjadi pada kulit, pernapasan, saluran kemih dan saluran gastrointestinal (Chandana, *et al*, 2021).

Aktivitas antioksidan dari meniran juga telah dibuktikan berdasarkan hasil penelitian oleh Radha P dan J Saranya tahun 2020 terhadap tiga ekstrak daun *P. niruri* yaitu ekstrak air, metanol dan kloroform. Dari ketiga ekstrak tersebut menunjukkan daya hambat terhadap semua radikal yang diuji. Diantara ketiga ekstrak tersebut ekstrak air adalah antioksidan yang paling efektif, diikuti dengan metanol dan kloroform. Aktivitas antioksidan dari fenol dan flavonoid yang terkandung dalam meniran yang dikeringkan tanpa terkena sinar matahari yang dimaserasi cukup tinggi, sekitar 19,45 % aktivitas antioksidan vitamin C murni. Berdasarkan hal tersebut dapat dipertimbangkan penggunaan meniran sebagai sumber antioksidan alami. Penelitian lain tentang efek antioksidan dari rebusan meniran menunjukkan bahwa air seduhan *P. niruri* memiliki aktivitas antioksidan (Kosnayani, *et al*. 2022).

Sebagai uji pendahuluan, peneliti sudah membuktikan aktivitas efek penyembuhan luka dari pemberian salep fraksi etil asetat daun meniran terhadap luka eksisi tikus putih jantan, dimana dari hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan salep fraksi etil asetat daun meniran 10% hampir mempunyai efek yang sama dengan salep pembanding (ekstrak *Centella asiatica*) terhadap proses penyembuhan luka yang ditandai dengan serabut kolagen tampak berdifusi sedang dan tampak menyatu, fibroblas terdiri dari >50 sel dan untuk re-epitelisasi lapisan epidermis sudah terbentuk (Tobat *et al*, 2024).

Berdasarkan beberapa efek farmakologi dari berbagai ekstrak *Phyllanthus niruri* L yang dapat mempercepat penyembuhan luka baik secara langsung maupun tidak langsung, dan penelitian pendahuluan yang telah dilakukan maka peneliti melakukan pengamatan lanjutan terhadap pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran terhadap proses penyembuhan luka. Penelitian terkait efek farmakologi daun meniran sebagian besar terbatas pada tahap pengujian meniran dalam bentuk ekstrak, kecuali penelitian pendahuluan uji aktivitas penyembuh luka fraksi etil asetat daun meniran yang telah peneliti lakukan sebelumnya (Tobat *et al*, 2024).

Ekstrak daun meniran diketahui masih terdiri dari berbagai metabolit sekunder dengan tingkat polaritas yang berbeda, sedangkan subfraksi etil asetat daun meniran hanya mengandung senyawa yang bersifat semipolar saja. Dalam subfraksi etil asetat daun meniran terkandung *major compound* dari *Phyllanthus niruri* L. yaitu filantin dalam jumlah besar. Dengan pemberian subfraksi etil asetat daun meniran yang kaya akan filantin dapat memberikan informasi terkait *site of action* subfraksi etil asetat daun meniran, sehingga dapat digunakan sebagai alternatif sediaan topikal yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan mekanisme kerja yang sudah diketahui sehingga efektivitas penggunaannya akan lebih baik.

Penelitian ini dilakukan dengan model *invivo*, dengan pertimbangan bahwa model *in vivo* tetap menjadi model yang paling prediktif untuk mempelajari penyembuhan luka, memungkinkan representasi realistis proses penyembuhan luka termasuk berbagai jenis sel, *growth factor* dan interaksi parakrin pada saat terjadinya proses penyembuhan luka tersebut. Penelitian ini dilakukan terhadap

tikus putih jantan, dengan pertimbangan bahwa tikus adalah hewan percobaan yang mudah dalam pemeliharaan dan penanganan serta dapat mengevaluasi penyembuhan luka dalam rentang waktu sampai sekitar 12-14 hari, berbeda dengan mencit, dimana proses penyembuhan luka yang berlangsung lebih singkat, yaitu hanya 7 hari (Vaidyanathan L, 2021).

Pada penelitian ini konsentrasi sediaan dibuat dalam tiga variasi konsentrasi antara lain: 5%, 10% dan 15%. Dengan variasi dosis yang diberikan diharapkan dapat diperoleh dosis paling efektif sehingga dosis tersebut yang kemudian akan dikembangkan menjadi sediaan topikal penyembuh luka. Untuk lama pemberian, peneliti menetapkan tiga variasi lama pemberian sediaan sehingga dapat diperoleh informasi tentang waktu terbaik sediaan ini harus diaplikasikan sebagai sediaan topikal penyembuh luka dan peneliti lebih fokus menganalisa peran subfraksi etil asetat daun meniran pada fase proliferasi yang merupakan fase terpenting dalam proses penyembuhan luka.

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah ada filantin dalam subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.).
2. Apakah ada pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  pada penyembuhan luka tikus putih jantan.
3. Apakah ada pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap kadar TGF- $\beta$ 1 pada penyembuhan luka tikus putih jantan.

4. Apakah ada pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap kadar hidroksiprolin pada penyembuhan luka tikus putih jantan.
5. Apakah ada pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap persentase luas penyembuhan luka tikus putih jantan.

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan ada filantin dalam subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan ada pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap penyembuhan luka dalam kaitannya dengan ekspresi TNF- $\alpha$ , kadar TGF- $\beta$ 1 dan hidroksiprolin serta persentase luas penyembuhan luka.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi senyawa filantin yang terdapat dalam subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.)
2. Menganalisis pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  pada penyembuhan luka tikus putih jantan.
3. Menganalisis pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap kadar TGF- $\beta$ 1 pada penyembuhan luka tikus putih jantan.

4. Menganalisis pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap kadar hidroksiprolin pada penyembuhan luka tikus putih jantan.
5. Menganalisis pengaruh pemberian subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap persentase luas penyembuhan luka tikus putih jantan.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

##### 1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Menginformasikan teori mengenai mekanisme kerja subfraksi etil asetat daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dalam membantu mempercepat penyembuhan luka dan dapat membantu pengembangan sediaan topikal yang berasal dari bahan alam sebagai alternatif sediaan penyembuh luka.

##### 1.4.2 Masyarakat

Dapat meningkatkan pemanfaatan penggunaan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yang berasal dari bahan alam untuk mempercepat penyembuhan luka.

##### 1.4.3 Praktisi

Dapat memakai metode isolasi filantin untuk dapat memperoleh *major compound* dari *Phyllanthus niruri* L dan mengembangkan sediaan farmasi untuk terapi antioksidan, antiinflamasi dan antibakteri dengan filantin sebagai senyawa aktifnya.

