

BAB I

PENDAHULUAN

Luka didefinisikan sebagai hilangnya integritas dan fungsi normal kulit yang dapat disebabkan oleh trauma fisik, kimia, atau mekanik.¹ Perawatan luka merupakan kondisi penting, karena penyembuhan yang buruk dan perpanjangan waktu perawatan akan menyebabkan peningkatan biaya ekonomi, serta implikasi sosial bagi pasien. Perawatan luka yang tidak tepat dapat menimbulkan lebih banyak masalah pada pasien, misalnya perdarahan, infeksi, inflamasi, proses penyembuhan yang kurang baik, dan komplikasi pada pembentukan skar dan keloid.²

Terbentuknya skar dan keloid sebagai manifestasi abnormalitas proses penyembuhan luka dapat menurunkan penampilan secara estetika dan menimbulkan gangguan psikologis.³ Amici (Prancis, 2023) melakukan studi epidemiologi terhadap dampak skar pada kualitas hidup pasien. Skar dan keloid secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup dengan rata-rata skor *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) 7,44 (berpengaruh sedang terhadap kehidupan pasien).⁴ Pada kondisi luka kronis, penurunan kualitas hidup sejalan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas serta merupakan beban keuangan yang sangat besar bagi sistem perawatan kesehatan di seluruh dunia sehingga memerlukan perawatan khusus untuk pengelolaannya.⁵

Tantangan dalam penanganan luka sangat kompleks karena perawatan luka saat ini mengedepankan pertimbangan biaya (*cost effectiveness*), kenyamanan (*comfort*) dan keamanan (*safety*).⁶ Biaya pengobatan pada luka hingga saat ini masih menjadi masalah global. Data dari *National Health Service United Kingdom* menunjukkan terjadi peningkatan 48% biaya total pengobatan luka antara periode 2017/2018 dibandingkan tahun 2012/2013, pada periode 2017/2018 ditaksir sekitar £8,3 miliar (± 157.7 triliun rupiah).⁷ Analisis retrospektif oleh *Medicare* melaporkan kejadian luka menjadi masalah dalam perawatan kesehatan di Amerika, dimana lebih dari 8,2 juta orang menderita luka akut dan luka kronis dengan biaya perawatan berkisar antara USD \$28,1 miliar hingga USD \$96,8 miliar (± 421,5 triliun hingga 1.452 triliun rupiah) pada tahun 2014.⁸

Saat ini strategi teraupetik dalam penyembuhan luka masih menjadi tantangan, meskipun beberapa modalitas terapi telah banyak digunakan seperti *modern wound dressings (hydrogels dressings)*, terapi oksigen hiperbarik, auto/allograft, *stem cell*, *vacuum-assisted closure*, elektroterapi, *platelet-rich plasma (PRP)* dan terapi berbasis eksosome.^{9,10} Meski modalitas pengobatan ini dapat digunakan dan telah dipelajari dengan baik, masih terdapat berbagai keterbatasan serta kekurangan, seperti pada PRP dan terapi oksigen hiperbarik membutuhkan biaya yang mahal serta ketersediaan peralatan dan fasilitas yang diperlukan untuk memproses PRP dan tidak semua rumah sakit atau klinik dilengkapi dengan ruang tekanan tinggi sehingga membuat akses terbatas terhadap terapi ini.¹¹ Metode perawatan luka yang berkembang saat ini adalah menggunakan prinsip *moisture balance* yang dikenal sebagai *modern wound dressing*. *Modern wound dressing* merupakan salah satu metode perawatan luka dengan cara tertutup dan lembab yang difokuskan untuk menjaga luka dari dehidrasi dan meningkatkan proses penyembuhan luka. *Modern wound dressing* yang telah dikembangkan terbuat dari polimer sintesis dan diklasifikasikan sebagai produk pasif, interaktif dan bioaktif dalam bentuk hidrokoloid, alginat, hidrogel, film, dan *foam*. Namun, mungkin ada beberapa keterbatasan pada *modern wound dressing*. Biaya *modern wound dressing* lebih tinggi dibandingkan dengan pembalut konvensional.¹⁶ Penelitian oleh Rahmawati (Indonesia, 2021) ini menunjukkan bahwa *modern wound dressing* memberikan kualitas hidup yang lebih baik namun biaya yang lebih tinggi, diperlukan biaya lebih dari Rp 22.813 untuk mengganti pembalut luka konvensional ke modern dan meningkatkan kualitas hidup sebesar 1 unit.¹²

Bahan alam telah dikembangkan untuk berbagai macam pengobatan, salah satunya untuk mempercepat penyembuhan luka.¹³ Hal ini didasari beberapa bahan alami dalam pengobatan luka telah terbukti secara empiris dan telah digunakan selama berabad-abad oleh berbagai budaya, serta terbukti aman dan efektif jika digunakan dengan benar.¹⁴ Bahan alam dianggap lebih terjangkau dan mudah diakses daripada pengobatan modern yang canggih, khususnya di negara-negara berkembang di mana akses ke pengobatan modern tidak selalu mudah.¹⁵ Bahan alam seperti kunyit (*Curcuma longa*), daun pegagan (*Centella asiatica*), aloe vera (*Aloe barbadensis*) dan daun singkong (*Manihot esculenta*) telah dikonfirmasi

memiliki antiinflamasi yang berperan dalam mempercepat penyembuhan luka.¹⁶ Studi oleh Hambire dkk (India, 2020) membandingkan gel curcumin 2% dan gel aloe vera 2% pada pengobatan *chronic recurrent oral aphthous ulcers*, gel aloe vera 2% lebih efektif dalam mengurangi rasa sakit, peradangan, dan sensasi terbakar. Sementara itu, gel curcumin 2% terbukti efektif dalam mengurangi ukuran dan durasi penyembuhan lesi ulseratif.¹⁷ Hal ini menunjukkan bahwa belum ada bahan alam yang lebih unggul dibandingkan dengan yang lain dalam pengobatan luka, sehingga masih banyak ruang untuk pengembangan dan penelitian bahan alam.

Indonesia mempunyai keanekaragaman kekayaan hayati terutama bahan alam yang secara turun temurun telah digunakan sebagai obat untuk penyembuhan luka. Salah satu tanaman obat yang potensial sebagai agen penyembuhan luka dan banyak ditanam di Indonesia adalah singkong.¹⁸ Tanaman singkong atau ketela pohon atau ubi kayu (*Manihot esculenta*) di Sumatera Barat, selain dimanfaatkan sebagai bahan makan secara turun temurun digunakan dalam pengobatan luka.¹⁹ Bagian dari tumbuhan singkong yang dimanfaatkan berupa daunnya, terbukti mengandung senyawa senyawa kimia berupa *flavonoid* dengan komponen utama kuersetin. Kuersetin diketahui memiliki aktivitas farmakologi termasuk antioksidan, antiinflamasi, angiogenik, antibakteri, imunomodulator, antiviral, peningkatan aktivitas miofibroblas, proliferasi sel epitel dan fibroblas.²⁰ Berdasarkan aktivitas antioksidan, daun singkong memiliki nilai aktivitas *inhibitory concentration* (IC50) sebesar 156,03 ppm. Namun, kuersetin yang terdapat pada daun singkong menunjukkan keunggulan yang signifikan dengan IC50 hanya 9,83 ppm, dibandingkan dengan daun pegagan (78,2 ppm), kunyit (51,17 ppm), dan aloe vera (165,75 ppm).^{21,22,23,24} Berdasarkan data tersebut, diketahui bahwa kuersetin memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Oleh karena itu, diharapkan senyawa kuersetin yang terdapat dalam daun singkong juga memiliki potensi sebagai terapi dalam penyembuhan luka.

Penyembuhan luka (*wound healing*) adalah proses kompleks yang melibatkan interaksi antara sel dan matrik ekstraseluler serta dimediasi oleh sitokin dan berbagai faktor pertumbuhan.²⁵ Penyembuhan luka terjadi simultan dan berurutan dalam empat fase terdiri dari fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling.²⁶ Fase hemostasis dimulai segera setelah terjadi luka. Respon

sistem hemostasis berupa pelepasan dan pengaktifan sitokin yang meliputi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) , *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β), *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan *Insulin-Like Growth Factor* (IGF) yang berperan untuk terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, sel endotelial dan fibroblas sehingga mendukung proses inflamasi, pembentukan jaringan granulasi, dan regenerasi jaringan selama penyembuhan luka.²⁷

Kuersetin merupakan salah satu komponen dalam subkelas flavonoid yang banyak ditemukan pada tumbuhan memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan dan antifibrotik. Penelitian oleh Doersch dkk. (USA,2017) melaporkan kuersetin berperan dalam angiogenesis, reepitelisasi dan antiinflamasi, serta memiliki kemampuan antifibrosis sehingga dapat menurunkan kejadian pembentukan skar dan keloid. Mekanisme tersebut diperantarai oleh peningkatan VEGF dan TGF- β 1 yang menyebabkan migrasi, proliferasi dan diferensiasi sel endotel, serta meningkatkan ekspresi TGF- β 1 pada awal fase proliferasi menyebabkan aktivitas fibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler yang lebih baik dan pembentukan jaringan granulasi.²⁸ Choudhary dkk. (India, 2020) melakukan penelitian untuk mengetahui peranan kuersetin dalam penyembuhan luka. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan ekspresi *Interleukin-10* (IL-10), VEGF dan TGF- β 1 pada jaringan granulasi dan terdapat percepatan penutupan luka, selain itu terdapat potensi lain dari kuersetin terhadap penurunan ekspresi *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), IL-1 β , dan *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) serta menunjukkan lebih banyak angiogenesis dan penurunan proliferasi sel fibroblas pada luka yang diobati dengan kuersetin.²⁹

Taskan dkk. (India, 2019) melakukan penelitian untuk mengevaluasi efek gel kuersetin terhadap penyembuhan luka pada tikus galur Wistar. Penelitian ini menggunakan tikus jantan galur wistar yang dibagi menjadi 2 kelompok; satu kelompok diberi gel kuersetin 5% sementara kelompok lainnya diberi plasebo. Hasil penelitian ini menunjukkan perbaikan dalam penyembuhan luka setelah pemberian gel kuersetin yang ditunjukkan dengan penurunan sel peradangan dan peningkatan sel fibroblas.³⁰ Hal inilah yang menjadi dasar bagi penulis untuk menggunakan gel kuersetin dengan konsentrasi 5%.

Penilaian potensi penyembuhan luka dapat dilakukan melalui beberapa protokol. Penilaian yang dilakukan berupa *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis. Penelitian *in vitro* pada *human in vitro skin models* telah banyak dilakukan dan menunjukkan kemampuan kuersetin dapat meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas dan sel HaCat.³¹ Saat ini telah banyak penelitian menggunakan hewan untuk memeriksa penyembuhan luka. Studi oleh Parnel dkk. (Polandia, 2019) melaporkan penelitian *wound healing* umumnya menggunakan hewan coba seperti tikus, mencit, kelinci dan babi. Secara fisiologi tikus lebih mirip dengan manusia sehingga sering dipilih, selain itu biaya rendah, mudah dipelihara dan ukuran yang kecil menjadi alasan tikus banyak digunakan pada penelitian *wound healing* selama 25 tahun terakhir.³² Penelitian Taskan dkk. (Turkey, 2019) dan Kant dkk (India, 2020) menggunakan gel kuersetin pada tikus galur wistar menunjukkan perbaikan luka, sehingga menjadi dasar bagi penulis untuk melanjutkan penelitian ini.

Berdasarkan data-data dan penjelasan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian kuersetin terhadap kadar TGF- β 1 dan VEGF dalam proses penyembuhan luka eksisi pada hewan percobaan tikus galur Wistar, menggunakan gel dengan konsentrasi 5%. Perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian Kant dkk (India, 2020) terletak pada sumber kuersetin yang digunakan. Sumber kuersetin dalam penelitian ini berasal daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz), dengan kemurnian $\geq 95\%$ *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang didapatkan dari Laboratorium Biota Sumatera, kemudian dijadikan gel dengan konsentrasi 5 %. Sementara itu, kuersetin sintesis dalam penelitian Kant berasal dari Sigma Q4951 dengan kemurnian $\geq 95\%$ (Sigma-Aldrich), dan digunakan dalam salep dengan konsentrasi 1%. Perbedaan lainnya terletak pada jadwal pemeriksaan kadar VEGF dan TGF β 1, di mana penelitian Kant melakukan pengukuran pada hari ke 3, 7, 11, dan 14, sedangkan dalam penelitian ini dilakukan pada hari ke 1, 3, 7, 14, dan 21. Tujuan dari jadwal yang berbeda ini adalah untuk membandingkan ekspresi TGF- β 1 dan VEGF sesuai dengan fase-fase penyembuhan luka yang kadang tumpang tindih

1.1. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat pengaruh pemberian gel kuersetin 5% terhadap ekspresi TGF- β 1 dan VEGF pada proses penyembuhan luka pada tikus galur wistar?

1.2. Tujuan penelitian

1.2.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian gel kuersetin 5% terhadap TGF- β 1 dan VEGF pada proses penyembuhan luka pada tikus galur wistar.

1.2.2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui pengaruh pemberian gel kuersetin daun singkong (*Manihot esculenta*) 5% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap makroskopis penyembuhan luka pada hewan coba tikus galur wistar hari ke-1,3,7,14 dan 21
- b. Mengetahui pengaruh pemberian gel kuersetin daun singkong (*Manihot esculenta*) 5% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap ekspresi TGF- β 1 pada proses penyembuhan luka pada hewan coba tikus galur wistar hari ke-1,3,7,14 dan 21
- c. Mengetahui pengaruh pemberian gel kuersetin daun singkong (*Manihot esculenta*) 5% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap ekspresi VEGF pada proses penyembuhan luka pada hewan coba tikus galur wistar hari ke-1,3,7,14 dan 21

1.3. Manfaat penelitian

1.3.1. Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1.4.1.1 Apabila terbukti berpengaruh terhadap ekspresi TGF- β 1 dan VEGF pada proses penyembuhan luka, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan dan intervensi (uji klinis) dengan pemberian kuersetin gel.

1.4.1.2 Menambah pengetahuan tentang peranan gel kuersetin terhadap ekspresi TGF- β 1 dan VEGF pada proses penyembuhan luka.

1.3.2. Manfaat untuk praktisi kesehatan

Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada praktisi kesehatan lainnyabahwa gel kuersetin memiliki potensi dalam penyembuhan luka.

