

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan gangguan pada kontinuitas kulit atau jaringan dibawahnya yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti trauma, pembedahan, luka bakar, atau kondisi medis tertentu.¹ Setelah terjadinya luka, tubuh akan melalui serangkaian proses biologis yang kompleks. Proses ini terdiri dari beberapa tahapan yang saling terkait, yang bertujuan untuk memperbaiki dan mengembalikan integritas jaringan yang telah rusak. Selama penyembuhan, tubuh bekerja secara dinamis untuk mengatasi kerusakan, mengurangi peradangan, serta membentuk kembali jaringan yang hilang agar dapat berfungsi dengan baik.² Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks, yang melibatkan interaksi antara sel-sel tubuh dan matriks ekstraseluler, serta dipengaruhi oleh sitokin dan berbagai faktor pertumbuhan.³

Proses penyembuhan luka dapat dijelaskan melalui empat tahap yang berlangsung secara berurutan, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling.⁴ Salah satu prinsip utama dalam penyembuhan luka adalah penentuan urutan dan durasi yang tepat untuk setiap fase. Fase-fase ini harus berlangsung dalam urutan dan waktu yang sesuai agar proses penyembuhan luka dapat berlangsung secara efektif dan optimal.⁵ Setelah terjadinya luka, tubuh melepaskan sitokin dan *Growth factor* (GF).

Beberapa faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka meliputi *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *fibroblast growth factor* (FGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Faktor-faktor ini berinteraksi dengan berbagai sel, seperti sel endotel, neutrofil, monosit, sel dendritik, sel B, sel T, dan sel natural killer, serta merangsang aktivasi neutrofil, deteksi patogen, dan respons imun bawaan maupun adaptif.⁶

Secara epidemiologi, penelitian yang dilakukan Chandan KS dkk. (Indiana, 2019) diketahui terdapat 8,2 juta orang mengalami luka akut maupun luka kronik baik itu dengan infeksi ataupun tanpa infeksi.⁷ Penelitian lain di China pada tahun

2020, didapatkan 3580 kasus luka kronik dan 280 kasus luka akut.⁸ Menurut data prevalensi luka yang dilaporkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2018, angka prevalensinya mencapai 9,2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dari tahun ke tahun, yaitu pada tahun 2007 sebesar 7,5%, pada tahun 2013 sebesar 8,2%, dan pada tahun 2018 mencapai 9,2%.⁹

Perawatan luka adalah bagian penting dalam layanan kesehatan yang memiliki pengaruh besar terhadap proses penyembuhan luka pada pasien. Perawatan yang tepat dapat mempercepat proses penyembuhan, mencegah terjadinya komplikasi, meningkatkan kualitas hidup pasien, serta mengurangi risiko infeksi.¹⁰

Adapun tantangan dalam perawatan luka meliputi kualitas perawatan yang diberikan kepada pasien, sistem pelayanan kesehatan yang ada, serta biaya yang diperlukan untuk perawatan luka.¹¹ Luka akut dan kronis memberikan beban biaya yang signifikan pada sistem kesehatan global. Di Amerika Serikat, diperkirakan hampir 2,5% dari populasi mengalami luka akut atau kronis, yang menyebabkan kerugian miliaran dolar bagi sistem pelayanan kesehatan setiap tahunnya. Hal ini berdampak tidak hanya pada kualitas hidup individu, tetapi juga pada biaya yang harus dikeluarkan dalam pelayanan kesehatan.¹¹ Di mana ini menjadi tantangan dan permasalahan yang ada.

Biaya perawatan luka di Amerika Serikat diperkirakan menelan biaya \$28 miliar setiap tahunnya, hal ini menunjukkan dampak ekonomi yang besar dari perawatan luka.¹² Penelitian Zhiwen JL dkk. (Inggris, 2020) Pada tahun 2017, perawatan luka rawat inap di rumah sakit mencapai USD \$216.000.000 dan USD \$596.000 untuk perawatan luka dipelayanan primer.¹³ Namun, untuk data biaya perawatan luka di Asia khususnya Indonesia masih belum dipublikasikan.

Kegagalan dalam perawatan luka dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah infeksi yang disebabkan oleh biofilm. Biofilm merupakan struktur bakteri kompleks yang melekat pada permukaan luka dan memiliki resistensi tinggi terhadap antibiotik. Selain itu, penggunaan modalitas pengobatan yang kurang efektif turut berkontribusi pada rendahnya keberhasilan dalam penanganan luka.^{14,15}

Luka akut maupun kronik dapat memberikan dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien, terutama akibat rasa nyeri dan keterbatasan mobilitas. Pada

pasien dengan luka akut, skor *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) yang tinggi sering kali ditemukan, menunjukkan pengaruh besar luka terhadap kualitas hidup.¹⁶ Nyeri pada luka akut adalah kondisi yang sering dialami pasien, sehingga penanganan yang tepat menjadi hal penting untuk memastikan kenyamanan pasien sekaligus mendukung proses penyembuhan secara optimal.¹⁷

Beragam metode pengobatan konvensional untuk penyembuhan luka, seperti pemberian antibiotik, *allograft* kulit, penggunaan membran amnion, dan *xenograft* berbasis kulit ikan, bertujuan untuk mempercepat penutupan luka, mendorong regenerasi jaringan, serta mendukung proses penyembuhan yang lebih efektif.¹⁸⁻²² Meskipun sering digunakan, keterbatasan modalitas ini disebabkan oleh biaya yang tinggi dan keterbatasan ketersediaan difasilitas kesehatan. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan yang lebih terjangkau dan mudah diperoleh untuk perawatan luka.²³

Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan melibatkan beberapa tahap, sehingga memerlukan pengobatan dan perawatan luka yang baik. Saat ini, beberapa tanaman herbal seperti manggis (*Garcinia mangostana L.*), lidah buaya (*Aloe barbadensis*), kunyit (*Curcuma longa*), dan daun pegagan (*Centella asiatica*) telah digunakan untuk mendukung penyembuhan luka.²⁴⁻²⁷

Manggis telah lama dikenal sebagai buah yang kaya akan senyawa bermanfaat. Kulit manggis mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi digunakan dalam penyembuhan luka. Manggis memiliki sifat antioksidan yang dapat melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif dan mendukung proses penyembuhan.²⁸ Selain itu, manggis juga memiliki efek antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi peradangan pada luka.²⁹

Beberapa senyawa yang terkandung dalam kulit manggis, seperti antosianin, *xanthone*, dan mangostin, khususnya senyawa alfa mangostin, memiliki manfaat dalam proses penyembuhan luka. Alfa mangostin, yang ditemukan dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*), diketahui memiliki potensi yang kuat dalam mendukung penyembuhan luka. Sifat penyembuhan dari alfa mangostin, terutama dalam mempercepat proses penyembuhan.²⁹

Alfa mangostin digunakan dalam penelitian karena sifat farmakologisnya yang luas dan manfaatnya dalam penyembuhan luka. Ekstraksi alfa mangostin dari kulit

buah manggis menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan. Oleh karena itu, alfa mangostin dapat digunakan dalam penyembuhan luka karena kemampuannya mengurangi peradangan dengan menghambat sekresi sitokin proinflamasi, serta sifat antibakterinya yang membantu mencegah infeksi, sehingga mempercepat proses penyembuhan.^{30,31}

Produksi manggis di Indonesia terus mengalami peningkatan dengan laju pertumbuhan sebesar 21,11% per tahun. Menurut data dari Direktorat Jenderal Hortikultura, produksi manggis nasional mencapai 246.000 ton pada tahun 2019, meningkat 8,03% dibandingkan tahun 2018 yang mencapai 228.150 ton.³² Sementara itu, produksi manggis Sumatera Barat terus meningkat dan menjadi pusat produksi manggis terbesar di Indonesia. Pada tahun 2022, produksi manggis Sumatera Barat mencapai 95.014 ton, yang merupakan 27,65% dari total produksi manggis nasional sebesar 343.663 ton.³³

Dalam penelitian oleh Gufran MS (Iraq, 2019), penggunaan 1% alfa mangostin dalam bentuk krim diuji untuk penyembuhan luka pada hewan coba. Hasil penelitian menunjukkan bahwa krim 1% alfa mangostin yang diterapkan hingga hari ke-14 memiliki aktivitas penyembuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, serta tidak menunjukkan efek toksik.³⁴ Penelitian oleh Wulandari dkk. (Indonesia, 2021) pada hewan coba dengan model diabetes menunjukkan perbaikan signifikan pada hari ke-14, yang dievaluasi melalui pemeriksaan histopatologi, diameter luka, jumlah neutrofil, makrofag, fibroblas, dan kepadatan kolagen. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak manggis yang diberikan pada luka terbuka pada penderita diabetes dapat mempercepat proses penutupan luka dibandingkan dengan kelompok kontrol.³⁵

Penelitian oleh Gondokesumo dkk. (Indonesia, 2019) pada hewan coba dengan model luka bakar yang dioleskan alfa mangostin menunjukkan pengurangan luas luka yang lebih signifikan pada hari ke-14 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini disebabkan oleh efek antimikroba dari ekstrak serta peran faktor pertumbuhan dalam mendukung proses penyembuhan.³⁶ Penelitian oleh Sombalayuk dkk. (Indonesia, 2019) menggunakan krim ekstrak kulit manggis pada tikus model luka dengan metode *punch biopsy*, dengan krim ekstrak kulit manggis pada konsentrasi 5%, 10%, dan 20%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa

konsentrasi 5% dan 10% memberikan efek yang bermakna dalam hal pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi, dan pengurangan diameter luka pada luka akut.³⁷

Penggunaan krim sering dipilih untuk penyembuhan luka karena memiliki sejumlah keunggulan yang mendukung proses pemulihan. Salah satu alasan utamanya adalah kemampuan krim untuk membentuk lapisan pelindung diatas luka, yang membantu menjaga kelembapan di area luka dan mencegah masuknya mikroorganisme.³⁸ Selain itu, krim memiliki kemampuan aplikatif yang mudah dan penyebaran yang baik di area luka, serta stabilitas dan masa simpan yang baik. Krim juga cenderung lebih tahan terhadap penguapan dibandingkan formulasi lain, seperti gel.^{39,40}

Transforming growth factor beta (TGF- β) berperan penting dalam mekanisme penyembuhan luka dengan mengatur berbagai proses yang penting untuk perbaikan dan regenerasi jaringan. TGF- β adalah sitokin yang mempengaruhi proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, dan produksi matriks ekstraseluler, yang semuanya berkontribusi pada proses penyembuhan luka.⁴¹ Stimulasi TGF- β mendorong produksi dan sekresi protein matriks oleh fibroblas, yang berperan penting dalam fase remodeling jaringan dan penyembuhan luka.⁴² *Growth factor* TGF- β memiliki tiga varian utama, yaitu TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3, yang mengirimkan sinyal intraseluler melalui reseptor TGF- β . Varian-varian ini terlibat dalam berbagai proses biologis, seperti penyembuhan luka, perkembangan kanker, dan perbaikan jaringan.⁴³

Penelitian oleh Kuang L dkk. (China, 2021) menunjukkan bahwa TGF- β 1, salah satu sub tipe TGF- β , terbukti meningkatkan proses penyembuhan luka dengan memperkuat proliferasi sel, sintesis matriks ekstraseluler, dan diferensiasi sel.⁴⁴ Pada penelitian Cheng L dkk. (China, 2021), TGF- β 1 diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk makrofag, dan berperan penting dalam mengatur proses penyembuhan luka pada berbagai fase.⁴⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Roghaye S et al. (Iran, 2019) menggunakan hewan coba model luka eksisi, di mana pemeriksaan PCR dilakukan pada luka. Hasilnya menunjukkan peningkatan TGF- β 1 pada hari ke-7, yang kemudian mulai menurun pada hari ke-14.⁴⁶ Dalam proses penyembuhan luka, ukuran luka merupakan salah satu parameter penting yang diamati dalam penelitian. Pengukuran ukuran luka dapat memberikan informasi

tentang sejauh mana luka tersebut besar atau kecil, seberapa cepat proses penyembuhan berlangsung, serta seberapa efektif modalitas yang digunakan.⁴⁷

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus galur wistar. Tikus galur wistar dipilih karena memiliki beberapa keunggulan, seperti sifat genetik yang stabil dan seragam, ukuran tubuh yang lebih besar dibandingkan galur tikus lainnya, sehingga mempermudah pembuatan dan pengamatan luka. Selain itu, sistem imun tikus galur wistar mirip dengan manusia, sehingga dapat menjadi model yang baik untuk mempelajari proses penyembuhan luka pada manusia.^{48,49}

Berdasarkan data dan penjelasan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian krim alfa mangostin 1% terhadap ukuran luka dan ekspresi TGF- β 1 dalam proses penyembuhan luka eksisi pada hewan coba tikus galur wistar. Alfa mangostin yang digunakan adalah alfa mangostin murni dari kulit manggis, yang telah mendapatkan *Certificate of analysis* (COA) dari Laboratorium Biota Sumatera. Krim dengan konsentrasi 1% kemudian disiapkan di Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian krim alfa mangostin 1% kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap ukuran luka dan ekspresi TGF- β 1 pada penyembuhan luka eksisi pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian krim alfa mangostin 1% kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap ukuran luka dan ekspresi TGF- β 1 pada penyembuhan luka eksisi pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui pengaruh pemberian krim alfa mangostin 1% terhadap pengurangan luas ukuran luka pada penyembuhan luka eksisi pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

1.3.2.2 Mengetahui pengaruh pemberian krim alfa mangostin 1% terhadap peningkatan ekspresi TGF- β 1 pada penyembuhan luka eksisi pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian di Bidang Ilmu Pengetahuan

1.4.1.1 Menambah pengetahuan tentang peranan alfa mangostin pada ukuran luka dan ekspresi TGF- β 1 pada patogenesis penyembuhan luka eksisi.

1.4.1.2 Apabila terbukti berpengaruh terhadap ukuran luka dan ekspresi TGF- β 1 pada patogenesis penyembuhan luka, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan dan intervensi (uji klinis) dengan pemberian alfa mangostin 1%.

1.4.2 Manfaat Untuk Praktisi Kesehatan

Apabila terbukti, penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian ke tahap uji klinis sehingga krim alfa mangostin 1% dapat digunakan sebagai salah satu modalitas terapi topikal untuk penyembuhan luka.

