

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kulit berperan penting sebagai pelindung terhadap mikroorganisme eksternal dan mencegah dehidrasi. Selain itu, kulit juga berfungsi untuk melindungi organ-organ di bawahnya dari paparan sinar ultraviolet, cedera mekanik dan kimia (Dong et al., 2017). Cedera kulit merupakan kondisi yang umum terjadi dan berhubungan erat dengan rusaknya fungsi pelindung kulit serta perubahan sensitivitas terhadap nyeri, suhu, dan sentuhan. Oleh karena itu, proses penyembuhan luka perlu berlangsung cepat dan efektif. Kerusakan kulit dapat disebabkan oleh luka bakar, sayatan, lecet, atau ulkus, tergantung pada tingkat keparahan. Tanpa penanganan yang tepat, kerusakan atau robekan pada kulit dapat mengganggu fungsi pelindungnya dan membiarkan jaringan tubuh terbuka terhadap risiko infeksi atau kerusakan lebih lanjut (Shin et al., 2015).

Luka merupakan kondisi hilangnya kontinuitas jaringan, yang biasanya mengganggu jalannya proses seluler normal. Saat luka terjadi, tubuh akan mengalami berbagai respons, seperti kehilangan sebagian atau seluruh fungsi organ, aktivasi respon stres simpatis, pendarahan dan proses pembekuan darah, masuknya kontaminan bakteri, serta terjadinya kematian sel (Oktaviani et al., 2019). Luka yang dibuat secara sengaja umumnya bertujuan untuk terapeutik, seperti dalam prosedur pembedahan atau pengambilan sampel darah. Sementara itu, luka yang terjadi tanpa disengaja umumnya disebabkan oleh kecelakaan, misalnya akibat trauma tumpul yang dapat menimbulkan memar, lecet, atau robekan. Sedangkan trauma tajam merupakan cedera yang terjadi akibat kontak dengan benda tajam, sehingga dapat menyebabkan terbentuknya luka sayat, luka iris, dan luka tusuk (Mustamu et al., 2020).

Luka merupakan jenis cedera dengan proporsi yang tinggi di Indonesia. Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, jenis cedera yang paling banyak dialami adalah lebam sebesar 64%, luka 20% terkilir 32%, patah tulang 5,5%, dan anggota tubuh yang terputus sebesar 0,5% (Riskesdas, 2018).

Penyembuhan luka merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai peristiwa seluler dan molekuler setelah jaringan mengalami cedera, dengan tujuan untuk memulihkan jaringan yang rusak. Proses ini merupakan mekanisme biologis alami dan spontan dalam tubuh manusia, yang berlangsung melalui empat tahapan berurutan, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi (migrasi atau pembentukan jaringan), dan remodeling. Segera setelah terjadi cedera, tubuh memulai fase pertama yaitu hemostasis, yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan melalui mekanisme penyempitan pembuluh darah dan pembentukan bekuan fibrin. Enzim trombin akan menginisiasi pembentukan jaring fibrin, sedangkan trombosit akan berkumpul dan tertahan dalam matriks untuk membentuk struktur menyerupai bekuan darah (Zhao et al., 2021).

Setelah perdarahan berhasil dikendalikan dalam waktu 24 jam pasca cedera, terjadi proses kemotaksis di mana sel-sel inflamasi bermigrasi menuju area luka dan memicu fase inflamasi. Ketika fase inflamasi mulai mereda dan sel-sel imun mengalami apoptosis, maka dimulailah fase proliferasi. Pada tahap ini, luka mulai menutup secara aktif, yang ditandai dengan proliferasi dan migrasi sel epitel (re-epitelisasi), pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), serta pembangunan kembali matriks ekstraseluler (ECM) (Zhao et al., 2021).

Mekanisme utama yang mempercepat proses penyembuhan luka biasanya berkaitan dengan re-epitelisasi yang cepat, yang dapat terjadi melalui pengaturan ekspresi kolagen. Setelah kolagen dalam jumlah besar tersimpan di area luka, sel fibroblas akan mengalami apoptosis dan fase remodeling pun dimulai. Fase ini dikenal sebagai tahap pematangan, di mana jaringan baru perlahan-lahan memperoleh kekuatan dan fleksibilitas. Kolagen dan matriks ekstraseluler yang terbentuk pada fase sebelumnya akan mengalami penyusunan ulang dan perbaikan struktur (Fadilah et al., 2021).

Matrix metalloproteinase (MMP) merupakan keluarga enzim endopeptidase yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan terlibat dalam berbagai proses fisiologis serta patologis, termasuk migrasi sel, penyembuhan luka, angiogenesis, dan penuaan kulit. MMP-1 termasuk dalam subkelompok kolagenase

pada MMP arketipe yang berperan dalam degradasi awal kolagen fibrilar. Enzim ini berfungsi dalam remodeling jaringan dan peradangan, serta berhubungan dengan berbagai kondisi patologis. Pada sel normal, MMP-1 diekspresikan pada tingkat rendah, namun dapat diinduksi dengan cepat oleh faktor pertumbuhan, sitokin proinflamasi, dan transformasi onkogenik, dengan regulasi utama terjadi pada tingkat transkripsi (Yeo et al., 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, sel punca (*stem cell*) telah menjadi perhatian besar bagi para peneliti dan praktisi medis karena kemampuannya dalam menggantikan sel yang rusak serta mendukung proses regenerasi sel. Sel punca memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi jenis sel tertentu, tergantung pada asal dan potensi biologisnya (Lipworth & Axler, 2016). *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) menjadi fokus utama dalam berbagai studi karena nilai biologisnya yang tinggi serta aplikasinya yang menjanjikan di bidang klinis. MSC mampu berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel meskipun terbatas pada satu garis keturunan, dan juga memiliki ekspresi terhadap penanda-penanda tertentu. Sel punca ini dapat diperoleh dari berbagai jaringan, seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, pulpa gigi, jeli Wharton, serta darah tali pusat (Laverdet et al., 2014).

Sekretom merupakan produk sekresi dari sel punca mesenkimal yang terdiri dari berbagai komponen bioaktif, antara lain protein serum, faktor pertumbuhan, faktor angiogenik, hormon, sitokin, protein matriks ekstraseluler, enzim protease matriks, serta sejumlah kecil mediator lipid dan materi genetik yang dilepaskan ke medium oleh sel punca (Khanabdali et al., 2016).

Sekretom ini memiliki beberapa keunggulan yang menjadikannya populer sebagai terapi dalam bidang kesehatan, seperti memiliki efek antiinflamasi dan proliferasi. Selain itu, sekretom ini dapat diproduksi secara massal, disimpan pada suhu -20°C hingga -80°C , mudah digunakan, serta tidak mengandung sel punca sehingga mengurangi risiko terjadinya kanker. Keunggulan lainnya adalah sekretom ini dapat langsung digunakan pada pasien tanpa perlu proses isolasi sel punca dari pasien atau kultur sel yang berkelanjutan seperti pada terapi sel (Widhiastuti, 2020).

Sekretom tidak mengandung sel, maka tidak diperlukan pencocokan antara donor dan penerima untuk menghindari masalah penolakan. Sekretom juga memiliki ekspresi protein permukaan sel yang rendah, yang menghasilkan imunogenitas lebih rendah dibandingkan dengan sel hidup dan sel yang terus berproliferasi (Teixeira & Salgado, 2020).

Penelitian mengenai protein yang disekresikan oleh sel punca menunjukkan bahwa penggunaan faktor-faktor yang disekresikan tersebut saja, tanpa menyertakan selnya, mampu memicu proses penyembuhan pada jaringan atau organ yang mengalami cedera (Sole et al., 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Reshma 2025 ditunjukkan bahwa perawatan luka dengan sekretom dapat meningkatkan proliferasi dan migrasi sel, meningkatkan sintesis kolagen, mengurangi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan mendorong pengendapan aktin dalam sel fibroblast (Murali & Bhatt, 2025).

Sekretom sendiri membutuhkan suatu bentuk penghantaran agar dapat digunakan secara klinis. Sistem penghantaran obat atau *Drug Delivery System* (DDS) adalah suatu formulasi yang dirancang untuk mengantarkan senyawa terapeutik ke dalam tubuh dengan tujuan meningkatkan hasil terapi, menurunkan efek samping, meningkatkan bioavailabilitas, serta meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Sistem ini melibatkan proses pemberian obat, pelepasan zat aktif dari sediaannya, serta perpindahan zat aktif tersebut melewati membran biologis hingga mencapai target aksi (Crendhuty et al., 2020). Salah satu bentuk dari DDS adalah sistem penghantaran topikal, yang dapat memberikan efek lokal maupun sistemik. Sistem ini menawarkan sejumlah keunggulan, seperti menghindari metabolisme lintas pertama (*first pass metabolism*), terhindar dari degradasi akibat pH lambung dan enzim saluran cerna, serta memanfaatkan luas permukaan kulit yang besar untuk absorpsi. Untuk mengoptimalkan efektivitas terapi dan karakteristik farmakokinetik obat, sistem ini diformulasikan dalam berbagai bentuk, seperti *patch*, gel, losion, krim, salep, maupun semprotan (Umar et al., 2020).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fauzi F 2025, telah dilakukannya formulasi sediaan patch film yang mengandung sekretom MSC dan telah ditemukan

formula yang optimal untuk sistem penghantaran patch film ini dengan rincian eksipien berupa basis polimer PVA 5% dan plastisizer propilen glikol 10%. Namun pada penelitian tersebut belum dilakukannya pengujian secara in-vivo untuk penyembuhan luka, oleh karena itu dilakukannya penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui apakah *patch* film yang dibentuk mampu menyembuhkan luka, khususnya luka sayat yang akan diujikan pada penelitian kali ini (Fauzi, 2025).

B. Rumusan Masalah

1. Apa pengaruh variasi persentase sekretom MSC dalam *patch* film terhadap proses penyembuhan luka sayat pada mencit putih jantan?
2. Apa pengaruh variasi persentase sekretom MSC dalam *patch* film terhadap ekspresi gen MMP-1a?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi persentase sekretom MSC dalam *patch* film terhadap proses penyembuhan luka sayat pada mencit putih jantan.
2. Mengetahui pengaruh variasi persentase sekretom MSC dalam *patch* film terhadap ekspresi gen MMP-1a.

D. Hipotesa Penelitian

1. H₀= Variasi persentase sekretom MSC di dalam *patch* film tidak mempengaruhi penyembuhan luka sayat pada mencit putih.
H₁= Variasi persentase sekretom MSC di dalam *patch film* mempengaruhi penyembuhan luka sayat pada mencit putih.
2. H₀= Pemberian *patch* film yang mengandung sekretom MSC tidak menurunkan ekspresi gen MMP-1a.
H₁= Pemberian *patch* film yang mengandung sekretom MSC menurunkan ekspresi gen MMP-1a.

E. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan ilmu farmasi dan bioteknologi



2. Penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan sediaan topikal berbasis sekretom MSC yang mudah digunakan dalam terapi luka.

