

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan suatu kondisi hilangnya atau terputusnya kontinuitas seluler dan anatomi atau fungsional jaringan hidup yang disebabkan oleh trauma fisik, kimia, mekanik, dan termal (Abbasizade *et al.*, 2014). Keadaan ini dialami setiap hewan maupun manusia dengan tingkat keparahan yang berbeda (Putrianirma dkk., 2019). Luka berdasarkan lama penyembuhannya terbagi menjadi dua jenis, yaitu luka akut dan luka kronis. Luka akut adalah luka yang dapat sembuh dalam waktu singkat yang pada akhirnya akan mengalami tahap penyembuhan normal, sedangkan luka kronis adalah luka yang membutuhkan waktu yang lama untuk sembuh dan dapat mengakibatkan komplikasi lebih lanjut yang menyebabkan peradangan dan nyeri (Demidova *et al.*, 2012).

Kulit merupakan penghalang alami tubuh mengalami kerusakan, sehingga saat jaringan pada kulit mengalami kerusakan akan terjadi respon alamiah tubuh yaitu proses penyembuhan luka. Secara klinis, penyembuhan luka terbagi menjadi penyembuhan luka primer dan penyembuhan luka sekunder (Kujath *and* Michelsen, 2008). Pada proses penyembuhan luka sekunder, kulit mengalami kerusakan yang ditandai dengan hilangnya sebagian atau keseluruhan jaringan pada kulit sehingga memerlukan proses granulasi, kontraksi, dan epitalisasi (Reksodiputro, 2018). Penyembuhan luka sekunder memiliki ciri yaitu berbentuk lingkaran dan memiliki permukaan yang tidak rata sehingga tidak memungkinkan untuk menggunakan metode jahitan untuk menutup lukanya.

Proses penyembuhan luka sekunder membutuhkan waktu yang lama karena jaringan yang mati dan debris nekrosis perlu dibersihkan, celah akibat luka perlu diisi dengan sel vital sehingga jika dibiarkan terlalu lama, luka rentan mengalami infeksi serta kontaminasi oleh bakteri (Arimbi dkk, 2015; Kujath *and* Michelsen, 2008). Pada penelitian ini semua perlakuan menggunakan jenis luka eksisi, luka eksisi merupakan jenis luka yang ditandai dengan hilangnya keseluruhan bagian kulit sehingga diperlukan perawatan luka sekunder untuk penyembuhannya (Agarawal, 2008).

Proses penyembuhan luka terdiri atas beberapa fase, yaitu pada fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* (Kawasumi *et al.*, 2012). Fase – fase tersebut terjadi dalam urutan yang sesuai pada waktu yang tepat (Mathieu *et al.*, 2006). Proses penyembuhan yang baik ditandai dengan sel fibroblas dan kolagen. Fibroblas akan berproliferasi dan mensintesis protein matriks yaitu kolagen yang dibutuhkan untuk pembuatan jaringan baru yang kuat (Sumbayak, 2015). Proses proliferasi sel fibroblas disebut juga fase fibroplasia (Sugiaman *et al.*, 2018).

Luka dapat sembuh dengan sendirinya, namun diperlukan pengobatan yang tepat dan efektif untuk mempercepat penyembuhan agar tidak menimbulkan komplikasi sekunder seperti adanya infeksi sehingga memperburuk proses penyembuhan (Demidova *et al.*, 2012). Pengobatan yang tidak tepat dapat mengganggu proses fibroplasia dan memperlambat penyembuhan luka serta menyebabkan luka menjadi kronis (Fuadi *et al.*, 2015)

Pengobatan luka umumnya menggunakan antiseptik seperti *iodinated polyvinylpyrrolidone* (PVP-iodine), *chlorhexidine*, dan *octenidine* (Stojko *et al.*, 2021). Salah satu produk antiseptik komersial yang mudah ditemukan saat ini adalah gel *octenilin*. Gel *octenilin* mengandung antiseptik yaitu *octenidine dihydrochloride*. *Octenidine dihydrochloride* (OCT) menunjukkan efektivitas yang unggul dalam uji suspensi kuantitatif dibandingkan dengan *povidone iodine* (Muller *et al.*, 2014). Namun pada saat dilakukan *epicutaneous patch test*, terdeteksi adanya respon negatif dari OCT, kemungkinan adanya respon alergi atau iritasi (Kramer *et al.*, 2018). Penggunaan antiseptik sebaiknya digunakan pada luka yang kolonisasi mikrobanya relevan dan penggunaan terus-menerus harus dihindari karena dapat menyebabkan iritasi atau alergi (Calow *et al.*, 2008). Penggunaan OCT untuk perawatan luka tanpa pengawasan medis tidak boleh diperpanjang lebih dari dua minggu, karena berdasarkan data kesalahan penerapan OCT, rata-rata penggunaan berkelanjutan dapat menimbulkan efek samping (Kramer *et al.*, 2018).

Upaya yang dilakukan untuk menemukan pengobatan yang efektif dan menyelamatkan pasien dari komplikasi sekunder sehingga dapat memperburuk proses penyembuhan yaitu dengan menggunakan pengobatan bahan alami. Penggunaan obat dengan bahan alami dinilai lebih aman dibandingkan dengan penggunaan obat modern. Hal tersebut dikarenakan penggunaan bahan alami memiliki efek samping yang relatif sedikit daripada obat modern (Kumala, 2006).

Banyak produk alam yang telah ditemukan sebagai bahan alami alternatif untuk penyembuhan luka, salah satunya yaitu propolis karena penggunaanya yang

aman dan tidak menimbulkan efek samping (Siregar dkk., 2012; Fitri dkk., 2019). Propolis merupakan bahan resin pada sarang lebah yang dihasilkan oleh lebah yang mengonsumsi berbagai jenis tumbuhan terutama bagian kuncup bunga dan daun (Siregar dkk., 2011). Propolis mengandung bahan utama yaitu flavonoid dan *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) (Olczyk *et al.*, 2013). Propolis memiliki sifat yaitu antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Chen *et al.*, 2018).

Penggunaan sediaan basis gel pada propolis merupakan pilihan tepat untuk terapi penyembuhan luka karena gel mengandung kadar air yang tinggi sehingga dapat melembabkan area luka. Selain itu, basis gel memiliki waktu penyebaran yang lebih singkat sehingga dapat mencegah infeksi mikroba pada luka agar tidak memperburuk kondisi luka selama terapi (Buyantogtokh *et al.*, 2020).

Hewan rodensia merupakan model hewan percobaan yang umumnya digunakan dalam studi permeasi percutan *in vitro* dan *in vivo*. Kelebihan dari hewan ini adalah ukuran yang kecil dan *handling* yang mudah. Tikus putih umumnya digunakan untuk studi farmakokinetik, farmakologis, dan toksikologi *in vivo* sebagai bagian dari studi praklinis untuk pengembangan obat (Takeuchi *et al.*, 2011).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan gel ekstrak propolis terhadap jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan luka eksisi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, permasalahan yang dapat dirumuskan adalah :

- 1) Apakah pemberian gel ekstrak propolis dapat menurunkan jumlah sel fibroblas pada luka eksisi tikus putih (*Rattus norvegicus*)?
- 2) Apakah pemberian gel ekstrak propolis dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada luka eksisi tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Landasan Teori

Luka merupakan salah satu kelainan pada kulit dengan terjadinya kerusakan kesatuan atau komponen pada jaringan (Parampasi dan Soemarno, 2013). Luka dapat sembuh secara alami melalui proses penyembuhan luka, namun ada beberapa faktor pada proses penyembuhan seperti kontaminasi bakteri, radikal bebas, malnutrisi, dan sebagainya yang dapat menghambat penyembuhan (Paramita, 2016). Proses penyembuhan luka merupakan proses kompleks yang terdiri dari beberapa fase yang terjadi secara berhubungan satu sama lain, yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* (Wang *et al.*, 2017).

Fase inflamasi dimulai saat luka cedera, tubuh akan mengeluarkan respon vaskular dan seluler pada fase ini. Tujuan dari respon vaskular yaitu untuk menghentikan pendarah, sedangkan respon seluler membantu dalam fagositosis dan pembersihan jaringan mati yang ditimbulkan dari luka (Tiwari, 2012). Fase proliferasi merupakan fase lanjutan dari fase inflamasi. Fase ini ditandai dengan aktivasi fibroblas oleh sitokin dan faktor pertumbuhan (Werner *et al.*, 2017). Fibroblas merupakan sel yang berperan penting dalam pembentukan kolagen yang

merupakan salah satu komponen penting dalam proses penyembuhan luka (Porter, 2007). Fibroblas mensintesis kolagen sebagai unsur utama *Extra Celullar Matrix* (ECM) yang sangat berperan penting dalam pembentukan jaringan parut pada akhir penyembuhan (Destri *et al.*, 2017).

Salah satu komponen utama terbesar dari propolis adalah flavonoid. Flavonoid berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri yang dapat meningkatkan proliferasi fibroblas, re-epitelisasi, dan mempercepat proses penyembuhan luka (Harmely dkk., 2014). Propolis juga dapat mengurangi inflamasi pada jaringan dan proliferasi sel (Nardone *et al.*, 2014). Sifat antiinflamasi propolis ditandai dengan penurunan neutrofil, peningkatan aktivasi makrofag, modulasi sel limfosit T serta proliferasi sitokin inflamasi seperti *Interleukin* (IL)-2 dan IL-10 (Kakeshasi *et al.*, 2016). Pada penelitian Olczyk *et al.* (2014) kandungan flavonoid dalam propolis dapat meningkatkan sintesis fibronektin yang merupakan komponen glikoprotein pembentuk ECM pada awal penyembuhan luka.

Selain flavonoid, propolis juga mengandung *Caffeic acid phenethyl ester* (CAPE). CAPE merupakan ester asam *caffeic*, turunan asam fenolik yang memiliki struktur sama dengan flavonoid (Widjaja, 2008). Kandungan CAPE dilaporkan dapat menurunkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Ridwan *et al.*, 2015). Pada penelitian Ozan *et al.* (2007) kandungan CAPE dalam propolis sebagai antioksidan dapat menghambat reaksi oksidatif berlebihan yang dihasilkan dari proses inflamasi dan metabolisme setelah sel mengalami cedera. CAPE dapat menghambat *lipooxygenase* (LOX) dan *cyclooxygenase* (COX), yang terlibat dalam

jalur metabolisme dan pelepasan sitokin inflamasi serta meningkatkan sitokin antiinflamasi seperti *interleukin* (IL)-10 dan IL-4 (Kakeshasi *et al.*, 2016). Pengurangan ROS dan akumulasi kolagen membantu dalam menyeimbangkan ECM dan menghasilkan jaringan granulasi (Nardone *et al.*, 2014).

1.4 Manfaat Hasil Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi mengenai potensi penggunaan gel ekstrak propolis dalam membantu proses penyembuhan luka eksisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil dari penelitian dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan obat alternatif yang berasal dari bahan alam yang dapat membantu proses kesembuhan luka eksisi sehingga dapat diaplikasikan secara klinis di bidang kedokteran hewan.

1.5 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

- 1) Mengetahui potensi gel ekstrak propolis dalam menurunkan jumlah sel fibroblas terhadap proses penyembuhan luka eksisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

- 2) Mengetahui potensi gel ekstrak propolis dalam meningkatkan kepadatan kolagen terhadap proses penyembuhan luka eksisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.6 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah dan landasan teori penelitian di atas, hipotesis penelitian ini yaitu :

- 1) Pemberian gel ekstrak propolis dapat menurunkan jumlah sel fibroblas pada luka eksisi tikus putih (*Rattus norvegicus*).
- 2) Pemberian gel ekstrak propolis dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada luka eksisi tikus putih (*Rattus norvegicus*).