

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh dan memiliki peran sebagai *barrier* yang melindungi organ internal dari lingkungan luar, seperti panas, radiasi, mikroorganisme patogen, dan luka (Rousselle *et al.*, 2019). Luka adalah keadaan atau gangguan patologis yang disebabkan oleh agen fisik atau panas pada struktur epitel kulit atau mukosa. Jenis luka berdasarkan waktu yang dibutuhkan dalam penyembuhan dapat dikategorikan menjadi luka akut dan luka kronis (Dhivya *et al.*, 2015). Klasifikasi luka berdasarkan penyebab dibagi menjadi enam jenis yaitu luka lecet (*vulvus excoriasi*), luka sayat (*vulnus scissum*), luka robek atau parut (*vulnus laseratum*), luka tusuk (*vulnus punctum*), luka gigitan (*vulnus morsum*), luka bakar (*vulnus combustion*) (Oktaviani *et al.*, 2019).

Luka insisi (sayatan) merupakan luka yang disebabkan teriris oleh benda tajam dan diperlukan penanganan segera agar tidak terjadi infeksi dan keterlambatan penyembuhan (Wilantari *et al.*, 2019). Penyebab luka insisi selain akibat pembedahan dapat juga terjadi secara tidak sengaja (luka aksidental) akibat benda tajam (Putrianirma *et al.*, 2019).

Proses penyembuhan luka terjadi secara langsung setelah luka dan melibatkan beberapa fase penyembuhan luka. Penyembuhan luka terdiri dari

empat fase, yaitu hemostasis (0–beberapa jam setelah luka), inflamasi (1-3 hari), proliferasi (4-21 hari), dan *remodeling* (1 tahun) (Reinke and Sorg, 2012). Fase hemostasis terdiri dari empat tahap, yaitu vasokonstriksi, hemostasis primer, hemostasis sekunder, dan *anti-thombotic counter-regulation* (Arimbi *et al.*, 2015). Fase inflamasi terjadi bersamaan dengan fase hemostasis dan melibatkan aktivasi *innate immune system*, migrasi sel *neutrophil* dan monosit ke bagian yang mengalami luka. Fase proliferasi terjadi proses penutupan permukaan luka (re-epitalisasi), pemulihan jaringan vaskuler baru dan pembentukan jaringan granulasi (Ning *et al.*, 2016). Fase *remodeling* merupakan fase terakhir pada proses penyembuhan luka ditandai dengan terjadinya kontraksi luka dan kolagen tipe III secara bertahap akan digantikan oleh kolagen tipe I (Primadina *et al.*, 2019).

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya dan berperan penting dalam proses penyembuhan luka (Demidova-Rice *et al.*, 2012). Respon angiogenik diperlukan dalam menyediakan nutrisi, menghilangkan debris, dan mengirimkan *immune cells* untuk regenerasi jaringan (Bodnar, 2015). Angiogenesis terdapat pada fase proliferasi penyembuhan luka yang dipengaruhi oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai modulator pro-angiogenik utama (Okonkwo *et al.*, 2020).

Epitalisasi adalah proses penutupan permukaan epitel yang telah hilang. Keratinosit berfungsi sebagai *barrier* dan berperan dalam pemulihan epidermis setelah luka. Epitelisasi merupakan parameter keberhasilan penyembuhan luka, sehingga keratinosit berperan penting dalam proses pembentukan lapisan epitel yang baru. Kegagalan epitalisasi terhadap luka akan menyebabkan luka yang tidak tertutup dan rentan terhadap infeksi (Pastar *et al.*, 2014).

Povidone iodine 10% merupakan obat yang sering digunakan dalam perawatan luka (Cahya, 2019). *Povidone iodine* 10% dapat berfungsi sebagai antiseptik dalam pencegahan infeksi. Namun, penggunaan *povidone iodine* memberikan dampak yang tidak menguntungkan pada proses penyembuhan luka, *povidone iodine* dalam konsentrasi 10%, 2%, 1%, 0,05% memiliki efek sitotoksik pada *fibroblast*, sel polimorfonuklear, dan *osteoblast* (Danarti *et al.*, 2014). Hasil penelitian pengaruh *povidone iodine* 10% pada penyembuhan luka terhadap populasi *fibroblast* oleh Danarti *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa penggunaan *povidone iodine* dengan konsentrasi lebih dari 0,1% menyebabkan efek toksik pada *fibroblast*.

Fibroblast memiliki peran penting dalam penyembuhan luka dengan cara memproduksi komponen *extracellular matrix* (ECM), seperti kolagen, glikoprotein, proteoglikan, laminin, trombospondin, glikosaminoglikan (GAG), asam hialuronat (AH) dan heparan sulfat yang berfungsi pendukung

dan pemberi sinyal pada proses angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi dan proses epitalisasi (Bainbridge, 2013).

Pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional dengan sumber daya yang berpotensi Indonesia di dapat dikembangkan melalui usaha penelitian (Oktariani, 2018). Tanaman pangan jenis kacang-kacangan terpenting di Indonesia setelah kedelai dan kacang tanah adalah kacang hijau (Nasution *et al.*, 2020). Kacang hijau memiliki manfaat bagi kesehatan dengan berperan sebagai antihipertensi, antikanker, antimelanogenesis, efek hipoglikemik dan hipolipidemik, serta imunomodulator (Dianzhi *et al.*, 2019). Kacang hijau memiliki kandungan flavonoid, saponin, dan *phenol*, dengan aktivitas antioksidan yang tinggi (Lee *et al.*, 2011) serta sebagai antiinflamasi (Laut *et al.*, 2019).

Hasil penelitian oleh Ting *et al.*, (2014), menunjukkan bahwa ekstrak biji kacang hijau berfungsi sebagai hepatoprotektif dikarenakan memiliki kandungan flavonoid, yaitu *vitexin* dan *isovitexin*. Ekstrak biji kacang hijau dapat meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan menurunkan aktivitas *malondialdehyde* (MDA) pada kerusakan hati akibat alkohol dengan mencegah pembentukan lipid dan melindungi sistem antioksidan. MDA merupakan indikator stres oksidatif dan produk yang dihasilkan dari peroksidase lipid. SOD merupakan enzim antioksidan yang berperan penting dalam melindungi sel dari kerusakan akibat *free radical formation*. *Vitexin* dan

isovitexin berperan sebagai komponen antioksidan dalam flavonoid pada biji kacang hijau (Yusnawan *et al.*, 2019). Kacang hijau memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat *arachidonic acid-induced ear oedema* pada tikus (Ali *et al.*, 2014). Metabolisme *arachidonic acid* yang disebabkan oleh lipoksigenase merangsang pembentukan mediator proinflamasi dan hipersensitif. Senyawa flavonoid berperan dalam menghambat lipooksigenase yang disebabkan oleh proses oksidasi (Sroka *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) terhadap angiogenesis dan re-epitalisasi dalam proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) dapat meningkatkan angiogenesis pada proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) di hari ke-15?
2. Apakah pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) dapat meningkatkan re-epitalisasi pada proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) di hari ke-15?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah :

Mengetahui pengaruh pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) dalam proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) dalam meningkatkan angiogenesis pada proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) di hari ke-15.
2. Mengetahui pengaruh pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) dalam meningkatkan re-epitalisasi pada proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) di hari ke-15.

1.4 Manfaat Hasil Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) terhadap angiogenesis dan re-epitalisasi dalam proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengobatan suportif lain dalam membantu penyembuhan luka insisi
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan data untuk keperluan penelitian selanjutnya.

1.5 Landasan Teori

Penyembuhan luka merupakan proses penting dalam pemulihan kulit setelah trauma yang diakibatkan oleh kecelakaan atau prosedur yang disengaja. Proses penyembuhan luka merupakan proses yang terstruktur dengan empat fase yang *overlaps*. Fase penyembuhan luka terdiri dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* (Peng-Hui *et al.*, 2018). Luka insisi yang dibiarkan terbuka termasuk dalam katogeri penyembuhan luka secara sekunder. Penyembuhan luka dapat dikategorikan sebagai penyembuhan luka secara sekunder apabila tidak ada tindakan untuk menutup luka (Ariningrum and Subandono, 2018).

Fase proliferasi pada penyembuhan luka terjadi secara *overlaps* dengan fase inflamasi. Mekanisme penyembuhan luka pada fase proliferasi terdiri dari proses perkembangan ECM dan deposisi kolagen oleh *fibroblast*, angiogenesis, dan epitalisasi (Murdoch, 2016). Angiogenesis diperlukan dalam

proses penyembuhan luka dengan membantu membawa oksigen dan nutrisi ke jaringan yang mengalami luka (Fitrian *et al.*, 2018).

Kerusakan pembuluh darah menyebabkan hipoksia lokal yang memicu produksi faktor pro-angiogenik. Faktor pro-angiogenik utama yang dihasilkan, yaitu VEGF yang berfungsi merangsang kapiler untuk membentuk percabangan yang belum matang dan produksi VEGF terletak pada hilir dari hipoksia. Hipoksia mengaktifkan *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) yang mengakibatkan angiogenesis dengan meningkatkan regulasi VEGF-A yang akan berikatan dengan reseptor pada sel endotel sehingga menyebabkan pertumbuhan pembuluh darah. VEGF dan faktor pro-angiogenik lainnya menyebabkan pertumbuhan pembuluh darah dari bagian oksigen yang rendah dimulai dari tepi luka hingga ke dasar luka (Okonkwo & DiPietro, 2017).

Pertumbuhan pembuluh darah baru mengalami regresi sampai kepadatan pembuluh darah kembali ke kulit yang normal (DiPietro, 2016). Perkembangan penyembuhan luka pada fase *remodeling* menyebabkan penurunan kebutuhan metabolisme jaringan baru, sehingga menyebabkan penurunan faktor angiogenik dan peningkatan faktor angiostatik yang mendorong regresi pembuluh darah (Bodnar, 2015).

Setelah proses angiogenesis, proses kesembuhan luka akan berlanjut dengan terjadinya re-epitalisasi. Tahapan re-epitalisasi pada perbaikan luka meliputi aktivasi, diferensiasi keratinosit, perpindahan (migrasi), dan

proliferasi. Re-epitalisasi akan mengembalikan integritas kulit yang hilang setelah jejas. (Tamales *et al.*, 2016). Keratinosit akan berdeferensiasi dan bermigrasi melalui bekuan fibrin, sedangkan keratinosit suprabasal berproliferasi dan bermigrasi diatas keratinosit basal. Tahap akhir re-epitalisasi, sel akan berdiferensiasi menjadi sel epitel yang melekat pada membran basal (Cañedo-Dorantes and Cañedo-Ayala, 2019).

Ekstrak kacang hijau bermanfaat sebagai antidiabetik, antiinflamasi, antikanker, antibakteri, serta antioksidan. *Vitexin* dan *isovitexin* merupakan kandungan flavonoid dengan jumlah terbesar pada ekstrak kacang hijau. Efek antiinflamasi dari ekstrak kacang hijau disebabkan oleh kandungan *vitexin* dan *isovitexin* yang menghambat aktivitas *interleukin 1 beta* (IL-1 β), *interleukin 6* (IL-6), dan menghambat enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang berperan sebagai mediator proinflamasi (Xiaowei *et al.*, 2013). Hasil penelitian oleh Meilina dan Afriana (2019), menunjukkan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam biji kacang hijau, yaitu flavonoid, *tannin*, saponin, dan triterpenoid, serta penelitian tersebut menunjukkan bahwa gel ekstrak kacang hijau dengan konsentrasi 10% berperan dalam mempercepat penyembuhan luka.

Kandungan flavonoid memiliki manfaat pada fase proliferasi dengan mempercepat penyembuhan luka untuk masuk ke fase proliferasi akibat dari *growth factor* dan sitokin yang dihasilkan oleh makrofag, serta peningkatan

vaskularisasi yang menyebabkan oksigen dan nutrisi tersalurkan dengan optimal ke jaringan yang mengalami luka. *Quercetin* merupakan salah satu komponen flavonoid pada kacang hijau (Dianzhi *et al.*, 2019). Komponen *quercetin* pada flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan mempercepat proses angiogenesis dengan merangsang VEGF melalui aktivasi *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) (Nugroho *et al.*, 2016).

Peran saponin dalam re-epitalisasi dengan merangsang terbentuknya sel epitel yang baru, mencegah pertumbuhan mikroorganisme (antiseptik) (Laut *et al.*, 2019), serta saponin berperan dalam merangsang migrasi keratinosit sehingga proses re-epitalisasi dapat dipercepat (Kim *et al.*, 2011). Senyawa *tannin* pada penyembuhan luka berfungsi dalam peningkatan pembentukan pembuluh kapiler dan proliferasi *fibroblast* (Orlowski *et al.*, 2018). Triterpenoid berperan dalam merangsang produksi ECM, dan peningkatan persentase kolagen dalam sel *fibronectin* (Artawan *et al.*, 2013).

1.6 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah dan landasan teori penelitian diatas,
hipotesis penelitian ini adalah :

1. Pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) dapat meningkatkan angiogenesis pada proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) di hari ke-15.
2. Pemberian salep ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) dapat meningkatkan re-epitalisasi pada proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) di hari ke-15.