

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Luka dapat diartikan dengan menghilang atau rusaknya jaringan bagian tubuh tertentu yang terjadi akibat adanya beberapa faktor. Luka sayat atau luka insisi adalah luka dengan robekan linier pada kulit dan jaringan di bawahnya.¹ Luka sayat merupakan salah satu jenis luka akibat benda tajam yang terjadi dengan suatu tekanan ringan dan goresan pada permukaan tubuh. Luka sayat yang tidak langsung mendapatkan penanganan dapat mengalami infeksi oleh berbagai mikroorganisme.²

Penyebab luka infeksi suatu negara mungkin berbeda dengan negara lainnya. Prevalensi luka infeksi di Nigeria yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Candida albicans* adalah 24,5%.³ Luka infeksi yang sering terjadi adalah Infeksi Daerah Operasi (IDO). IDO dapat disebut *Surgical Site Infection (SSI)*. Tingkat kematian yang berhubungan langsung akibat SSI berkisar antara 3% sampai 75% di rumah sakit seluruh dunia dan variasi yang menyebabkan yaitu praktik pengendalian infeksi, ventilasi ruang operasi, metode sterilisasi, sistem imun, teknik pembedahan, rawat inap berkepanjangan, ketersediaan profilaksis antimikroba.⁵⁹ Kejadian SSI di rumah sakit seluruh dunia menurut *World Health Organization (WHO)* mengalami peningkatan dari 1,2 kasus per 100 prosedur bedah menjadi 23,6 kasus per 100 prosedur bedah pada tahun 2010. Luka infeksi yang tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan sepsis. Oleh karena itu, semua luka harus ditangani dengan baik sehingga mempercepat penyembuhan.⁴

Penyembuhan luka merupakan proses fisiologis penting yang melibatkan beberapa sel dengan produk sel yang dihasilkan.^{5,7} Proses biokimiawi dan aktivitas sel dalam penyembuhan luka terdiri atas beberapa tahap, yaitu adanya reaksi inflamasi, proliferasi sel, sintesis dari senyawa-senyawa yang membentuk matriks ekstraseluler, re-epitelisasi (pertumbuhan kembali suatu epitel pada permukaan luka), sintesis kolagen, *remodelling*, dan homeostatis yang terjadi secara cepat pada

saat terbentuknya suatu luka diawali vasokonstriksi pembuluh darah dan proses pembekuan darah oleh fibrin .^{7,8,9}

Proses penyembuhan luka dibagi atas tiga fase yaitu fase peradangan (inflamasi), fase proliferasi, dan fase remodeling. Pada fase peradangan (inflamasi) bertujuan untuk memulai terjadinya hemostasis, menyingkirkan debris, dan mencegah terjadinya infeksi. Pada fase ini pembuluh darah yang terputus mengalami vasokonstriksi dan reaksi hemostasis akibat agregasi trombosit mast melepaskan histamin dan serotonin yang meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi eksudasi cairan, sebaran sel radang neutrofil yang lebih banyak ke daerah yang terluka seperti IL-1, TNF- α , TGF- β , PDGF yang berperan memicu terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, dan sel endotel sehingga terjadi vasodilatasi setempat yang menyebabkan edema dan pembengkakan.⁴³ Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol pada fase ini adalah aktivitas fibroblas. Fase ini ditandai oleh pembentukan jaringan granulasi di dasar luka yang berlangsung dari akhir fase inflamasi hingga akhir minggu ketiga. Fase ini juga terus dipenuhi sel radang fibroblas, kolagen, angiogenesis, reepitelisasi serta pembentukan jaringan granulasi.^{46,47} Selanjutnya, fase Remodeling dan Maturasi berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut.⁴⁴ Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler. Fragmen kolagen akan melepaskan kolagenase leukositik sehingga menarik fibroblast ke area yang mengalami cedera jaringan. Kolagen kemudian menjadi dasar atau pondasi dari matriks ekstraseluler yang baru. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap, sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya.^{46,47,57}

Faktor-faktor yang mengganggu penyembuhan luka dapat dikategorikan menjadi lokal dan sistemik. Faktor lokal adalah faktor-faktor yang secara langsung mengganggu karakteristik dari luka tersebut seperti infeksi, proses oksigenasi, dan benda asing, sedangkan faktor sistemik adalah adanya kelainan atau penyakit dari

individu terhadap kemampuan penyembuhan luka itu sendiri seperti jenis kelamin, usia, hormon sex, stress, iskemik, keloid, diabetes, dan sebagainya.⁹

Luka dapat dibersihkan dengan menggunakan antiseptik topikal, contohnya yaitu *povidone iodine*. *Povidone iodine* merupakan bahan organik berbahan aktif *polivinil pirolidon* yang merupakan kompleks iodine yang larut dalam air dan sering digunakan sebagai antiseptik untuk penanganan luka.⁵⁵ *Povidone iodine* memiliki efek samping iritasi pada kulit dan bersifat toksik terhadap sel-sel tubuh yaitu fibroblas dan leukosit, menghambat migrasi netrofil, dan monosit. Kontraindikasi penggunaan *povidone iodine* adalah penderita yang memiliki alergi terhadap *povidone iodine*, penderita penyakit tiroid, pada bayi dengan berat badan lahir yang sangat rendah, dan pasien yang menerima terapi *radio-iodine*.^{10,11,27} Solusi untuk mengurangi efek samping penggunaan *Povidone iodine* adalah dengan menggunakan tanaman obat.

Tanaman obat yang sering digunakan untuk menyembuhkan luka adalah pegagan dan kunyit.¹² Tanaman obat lain yang dapat menyembuhkan luka adalah tanaman seroja atau sering dikenal tanaman teratai. Tanaman seroja ini tidak hanya digunakan sebagai bahan makanan saja, tetapi juga sebagai tanaman obat yang sudah lama dituliskan pada buku "Chinese Pharmacopeia".¹³

Penelitian sebelumnya oleh Mukherjee pada tahun 2009 menyatakan bahwa kandungan pada ekstrak etanol akar seroja seperti saponin, tanin, dan *triterpenoid-betulinic acid* yang memiliki efek sebagai antiseptik, antiinflamasi, angiogenesis, kolagenase, dan aktivitas astringent.¹⁴ Penelitian yang dilakukan Jeong pada tahun 2014 menyatakan efek antioksidan dari kandungan flavonoid ekstrak etanol akar seroja yang dapat mengikat aktivitas radikal bebas DPPH sehingga berfungsi sebagai antiradikal bebas.^{29,64,65}

Data ilmiah mengenai efek ekstrak etanol akar seroja masih sangat sedikit. Penelitian akar seroja untuk penyembuhan luka sayat belum pernah dilakukan sebelumnya, sehingga peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian dengan bahan uji ekstrak etanol akar seroja sebagai obat alternatif terhadap penyembuhan luka sayat pada mencit swiss webster jantan.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, peneliti merumuskan masalah pada penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol akar seroja (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) memiliki efek terhadap percepatan durasi penyembuhan luka sayat pada mencit Swiss Webster jantan.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak etanol akar seroja (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) terhadap percepatan durasi penyembuhan luka sayat pada mencit Swiss Webster jantan.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis dari percobaan ini adalah untuk memperluas pengetahuan tanaman herbal khususnya bidang farmakologi mengenai efek ekstrak etanol akar seroja terhadap percepatan durasi penyembuhan luka sayat.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian diharapkan dapat memberikan informasi masyarakat mengenai manfaat akar seroja untuk masyarakat terhadap percepatan durasi penyembuhan luka sayat.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Penyembuhan luka merupakan proses fisiologis penting yang melibatkan

beberapa sel dengan produk yang dihasilkannya.^{5,7} Proses biokimiawi dan aktivitas sel dalam penyembuhan luka terdiri dari beberapa tahap, yaitu adanya reaksi inflamasi, proliferasi sel, sintesis dari senyawa-senyawa yang membentuk matriks ekstraseluler, re-epitelisasi (pertumbuhan kembali suatu epitel pada permukaan luka), sintesis kolagen, dan *remodelling*. Homeostatis yang terjadi secara cepat pada saat terbentuknya suatu luka diawali vasokonstriksi pembuluh darah dan proses pembekuan darah oleh fibrin.^{7,8,9}

Proses penyembuhan luka dibagi menjadi tiga fase yaitu fase peradangan (inflamasi), fase proliferasi, dan fase remodeling. Pada fase peradangan (inflamasi) bertujuan untuk mengadakan hemostasis, menyingkirkan debris, dan mencegah terjadinya infeksi. Pada fase ini pembuluh darah yang terputus mengalami vasokonstriksi dan reaksi hemostasis akibat agregasi trombosit mast melepaskan histamin dan serotonin yang meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi eksudasi cairan, sebaran sel radang neutrofil yang lebih banyak ke daerah yang terluka seperti IL-1, TNF- α , TGF- β , PDGF yang berperan memicu terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, dan sel endotel sehingga terjadi vasodilatasi setempat yang menyebabkan edema dan pembengkakan.⁴³ Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol pada fase ini adalah aktivitas fibroblas. Fase ini ditandai oleh pembentukan jaringan granulasi di dasar luka yang berlangsung dari akhir fase inflamasi hingga akhir minggu ketiga. Fase ini juga terus dipenuhi sel radang fibroblas, kolagen, angiogenesis, reepitelisasi serta pembentukan jaringan granulasi.^{46,47} Selanjutnya, fase Remodeling dan Maturasi berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut.⁴⁴ Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler. Fragmen kolagen akan melepaskan kolagenase leukositik sehingga menarik fibroblast ke area yang mengalami cedera jaringan. Kolagen kemudian menjadi dasar atau pondasi dari matriks ekstraseluler yang baru. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap, sisanya akan

mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya.^{46,47,57}

Povidone iodine merupakan bahan organik berbahan aktif *polivinil pirolidon* yang merupakan kompleks iodine yang larut dalam air dan sering digunakan sebagai antiseptik untuk penanganan luka. *Povidone iodine* bertindak sebagai pembawa iodium. Iodium bebas (I_2) menembus dinding sel mikroorganisme, mampu mengganggu protein dan struktur serta sintesis asam nukleat. Iodium mampu menghambat mekanisme dan struktur seluler bakteri vital, dan mengoksidasi nukleotida asam lemak atau asam amino dalam membran sel bakteri. Selain itu, Iodium bebas mengganggu fungsi enzim sitosol yang terlibat dalam rantai pernapasan, menyebabkan terjadinya denaturasi protein. Iodium juga menangkalkan peradangan yang ditimbulkan oleh patogen dan respon tubuh melalui efek multifaktorial. *Povidone iodine* didemonstrasikan untuk memodulasi potensi redoks, menghambat pelepasan mediator inflamasi seperti $TNF-\alpha$ dan $TGF-\beta$, menghambat produksi matriks metalloproteinase, dan mempotensiasi sinyal penyembuhan dari sitokin pro-inflamasi dengan aktivasi monosit, limfosit T, dan makrofag. *Povidone iodine* memiliki efek samping iritasi pada kulit dan bersifat toksik terhadap sel-sel tubuh yaitu fibroblas dan leukosit, menghambat migrasi netrofil, dan monosit. Kontraindikasi penggunaan *povidone iodine* adalah penderita yang memiliki alergi terhadap *povidone iodine*, penderita penyakit tiroid, pada bayi dengan berat badan lahir yang sangat rendah, dan pasien yang menerima terapi *radio-iodine*.^{10,11,27,55,56}

Kandungan pada ekstrak etanol akar seroja seperti flavonoid, saponin, tanin, dan *triterpenoid-betulinic acid* yang memiliki efek sebagai antiseptik, antiinflamasi, angiogenesis, kolagenase, antiradikal bebas, dan aktivitas astringent.¹⁴

Flavonoid dari ekstrak etanol akar seroja memiliki aktivitas antiradikal bebas.⁵⁸ Proses penyembuhan luka akan melepaskan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* (ROSs)). Efek antioksidan dapat menetralkan ROSs sehingga meningkatkan keberlangsungan fibril kolagen dengan meningkatkan serat kolagen, meningkatkan sirkulasi, menghambat kerusakan sel, dan merangsang sintesis DNA yang berperan dalam proses penyembuhan luka.^{30,58,60,64,65}

Ekstrak etanol akar seroja terdapat kandungan *Triterpenoid-betulinic acid* yang memiliki efek antiinflamasi yang setara dengan dexametasone sehingga mengurangi terjadi inflamasi berlebihan pada saat proses penyembuhan luka dan membantu penghentian pendarahan.^{14,61} Saponin memiliki kemampuan aktivasi endotel untuk memulai proses angiogenesis dengan cara meningkatkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) tipe 1, 2, dan 3 yang akan berikatan dengan *Fms-related tyrosine kinase 1* (FLT-1) dan *kinase insert domain receptor* (KDR), dan pada proses proliferasi akan meningkatkan sintesis dari pro-kolagen sehingga membantu mempercepat penyembuhan luka.^{25,62,63} Tanin memiliki efek antiseptik dengan cara mendenaturasi protein pada bakteri sehingga terjadi kerusakan pada materi genetik bakteri.^{15,64,65} Aktivitas astringent pada tanin dapat mempercepat pengeringan luka dengan mengerutkan dan menciutkan jaringan kulit sehingga pendarahan pada luka dapat berhenti dengan cepat dan mengering.^{30,64,65}

Dengan demikian ekstrak etanol akar seroja memiliki efek antiseptik, antiinflamasi, angiogenesis, dan kolagenasi yang diduga membantu mempercepat durasi penyembuhan luka sayat pada mencit Swiss Webster jantan.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak etanol akar seroja (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) memiliki efek terhadap percepatan durasi penyembuhan luka sayat pada mencit Swiss Webster jantan.