

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar penyusun tubuh manusia. Kulit memiliki beberapa fungsi penting seperti pengatur suhu tubuh, pengatur keluar masuknya air, regenerasi sel, pelindung terhadap mikroorganisme, bahan beracun, dan radiasi ultraviolet (de Araújo *et al.*, 2019). Kulit juga memproduksi peptida antimikroba yang dapat mencegah infeksi (Gilaberte *et al.*, 2016). Ketika kulit mengalami luka, yaitu kerusakan pada struktur anatomi kulit, integritas kulit akan terganggu maka penting untuk mengembalikan integritas kulit secepat mungkin. Integritas kulit sangat berperan dalam mempertahankan homeostasis tubuh (Sorg *et al.*, 2017).

Luka didefinisikan sebagai gangguan integritas kulit, membran mukus atau jaringan organ yang disebabkan oleh kontak dengan suhu panas atau cedera benda tajam (Dhivya, Padma and Santhini, 2015). Pada dasarnya, luka dibagi menjadi 2 golongan yaitu luka terbuka dan luka tertutup. Salah satu jenis luka terbuka adalah luka eksisi, luka eksisi adalah luka terbuka yang diakibatkan terpotongnya jaringan oleh benda tajam (Prastika dkk., 2020). Menurut Kemenkes (2018) prevalensi di Indonesia untuk cedera luka terbuka sebesar 20,1%, dengan prevalensi tertinggi terdapat di provinsi Papua sebesar 38,5%. Pada tahun 2005, sebanyak 7,3 juta luka robek dan 2 juta luka tusukan ditangani per tahun dilaporkan di Amerika Serikat (Singer and Dagum, 2008). Kondisi luka yang tidak ditangani dapat menimbulkan beberapa komplikasi yang terjadi seperti luka yang melebar, septikemia, hingga amputasi (Trøstrup *et al.*, 2013). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lindholm and Searle (2016) mengungkapkan sebanyak 60-70% pasien yang mengalami luka dirawat di komunitas. Pada negara maju, diperkirakan sebe-

sar 1-2% dari total penduduk akan mengalami komplikasi dari luka. Peningkatan populasi lansia juga berhubungan dengan peningkatan prevalensi komplikasi pada luka (Järbrink *et al.*, 2016).

Proses penyembuhan luka merupakan proses kompleks yang melibatkan homeostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Berbagai jenis sel terlibat dalam proses penyembuhan luka seperti neutrofil, makrofag, limfosit, keratinosit, fibroblas, dan endotel (Guo and DiPietro, 2010). Pada proses penyembuhan luka, neutrofil merupakan sel imun yang sangat melimpah. Neutrofil, sel pertama yang bersirkulasi menuju target luka, bertugas mempertahankan infeksi mikroba. Neutrofil memproduksi substansi antimikroba dan protease yang membantu membunuh patogen (Wilgus, Roy and McDaniel, 2013). Kolagen merupakan komponen dalam matriks ekstraseluler yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Kolagen berkontribusi dalam elastisitas dan kekuatan jaringan (Mathew-Steiner, Roy and Sen, 2021). Sehingga hal ini dapat dijadikan parameter pengukuran penyembuhan luka eksisi, yaitu penurunan jumlah neutrofil dan pembentukan kolagen.

Pengobatan dengan menggunakan sel punca mengalami kemajuan amat pesat akhir-akhir ini. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pang *et al.* (2019) mengungkapkan penyumbang riset terbesar mengenai sel punca berada di Amerika Serikat sebanyak 37%. Keputusan menteri kesehatan nomor 834 tahun 2009 yang mengatur pedoman penyelenggaraan pelayanan medis sel punca menyatakan sampai saat ini penelitian tentang keberhasilan sel punca di Indonesia belum dilaporkan secara resmi. Balai Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mendukung hilirisasi obat berbasis sel manusia seiring dengan perkembangan teknologi kesehatan, obat inovasi berbasis sel manusia semakin banyak diteliti dan mulai dimanfaatkan untuk terapi pengobatan.

Sel punca merupakan sekumpulan sel yang belum terspesialisasi. Sel punca dapat berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel dengan kemampuan proliferasi (Zakrzewski *et al.*, 2019). Kemampuan sel punca yang dapat berdiferensiasi menghasilkan beberapa manfaat dalam menyembuhkan penyakit seperti penyembuhan luka, kanker, infark miokard, dll. Sel punca mesenkimal merupakan sel punca yang dapat diperoleh dari jaringan adiposa atau sum-sum tulang belakang. Sekretom sel punca mesenkimal yang diperoleh dari jaringan adiposa memiliki densitas yang lebih besar dibandingkan dengan sum-sum tulang belakang. Densitas yang besar pada sel punca yang diperoleh dari jaringan adiposa menandakan jumlah kandungan faktor pertumbuhan yang tinggi. Faktor pertumbuhan berperan penting dalam modulasi respon inflamasi, meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, dan menginduksi angiogenesis. Kandungan faktor pertumbuhan yang tinggi pada sel punca mesenkimal berperan penting dalam meningkatkan penyembuhan luka. Terdapat beberapa faktor pertumbuhan pada sekretom sel punca mesenkimal yaitu *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) dan *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ) (Zarei and Soleimaninejad, 2018). TGF- $\beta$  merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam penyembuhan luka (Trzyna and Banaś-Ząbczyk, 2021). Potensi penyembuhan luka pada tikus jantan putih dengan pemberian sekretom sel punca mesenkimal pada tikus putih dan diamati selama 15 hari membuktikan yang mana sekretom sel punca mesenkimal efektif terhadap penyembuhan luka tikus (el Sadik, el Ghamrawy and Abd El-Galil, 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2012) mengenai efektivitas sekretom sel punca mesenkimal pada luka tikus dengan pemberian sekretom sel punca

mesenkimal pada tikus putih menunjukkan penyembuhan luka tikus semakin membaik hingga hari ke-21.

Salah satu metode yang digunakan dalam penanganan luka yaitu dengan membalut luka tersebut dengan perban. Meskipun penggunaan perban tidak mahal, penggunaannya tidak dapat mengontrol kelembapan kulit (Pilehvar-Soltanahmadi *et al.*, 2018). Menurut Junker *et al.*, (2013) kondisi kulit yang lembap dapat membantu proses penyembuhan luka dengan mencegah dehidrasi, meningkatkan angiogenesis, dan meningkatkan sintesis kolagen bersamaan dengan peningkatan degradasi jaringan mati. Pada penelitian ini untuk memudahkan penggunaan dan mengontrol kelembapan kulit maka dibuatlah sediaan gel. Gel adalah sistem setengah padat yang memiliki penampilan jernih dan sebagian lagi keruh. Gel memiliki sifat mudah larut dalam air, tercuci air, dan tidak berminyak (Hendriati, 2013). Pada umumnya formula gel terdiri dari *gelling agent*, humektan, pengawet, dan *enhancer*. Penggunaan *enhancer* yang berfungsi meningkatkan permeabilitas obat menembus kulit tidak diperlukan didalam formula gel sekretom sel punca mesenkimal dikarenakan gel akan digunakan untuk mengobati luka terbuka. Rute pemberian sel punca mesenkimal umumnya diberikan melalui injeksi intravena (Kurtz, 2008). Meskipun pemberian rute parenteral memberikan kelebihan mula kerja cepat, pemberian rute parenteral juga memiliki kelemahan seperti rasa tidak nyaman pada pasien dan perlunya kondisi steril (Taussig *et al.*, 2008). Berbagai macam keuntungan yang dimiliki oleh sistem penghantaran obat secara topikal, seperti menghindari efek *first-pass metabolism*, pelepasan obat yang konstan, efek samping lebih sedikit, mudah digunakan, dan memberikan kelembapan pada kulit (Kaur, Garg and Gupta, 2010). Sehingga penggunaan sediaan gel dapat digunakan sebagai pengganti sediaan injeksi pada proses penyembuhan luka eksisi. Pengujian efektivitas gel sekretom sel punca mesenkimal menggunakan

hewan coba tikus putih jantan dikarenakan mudah diperoleh, memiliki respon yang cepat, memberikan gambaran ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia, memiliki harga relatif murah serta memberikan hasil penelitian yang lebih stabil (Sihombing dan Tuminah, 2011).

Berdasarkan uraian diatas, mengenai pentingnya pengembangan bentuk sediaan gel sekretom sel punca mesenkimal, maka perlu dilakukan penelitian untuk melihat efektivitas sediaan gel sekretom sel punca mesenkimal dengan mengamati parameter penurunan jumlah neutrofil dan pembentukan kolagen pada tikus putih jantan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah pemberian sediaan gel yang mengandung sekretom sel punca mesenkimal dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus putih jantan yang mengalami luka eksisi?
2. Apakah pemberian sediaan gel yang mengandung sekretom sel punca mesenkimal dapat efektif dalam pembentukan kolagen pada tikus putih jantan yang mengalami luka eksisi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh pemberian sediaan gel yang mengandung sekretom sel punca mesenkimal terhadap penurunan jumlah neutrofil pada tikus putih jantan yang mengalami luka eksisi.
2. Mengetahui pengaruh pemberian sediaan gel yang mengandung sekretom sel punca mesenkimal terhadap pembentukan kolagen pada tikus putih jantan yang mengalami luka eksisi.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah dapat mengembangkan dalam membuat sediaan gel dari sekretom sel punca mesenkimal sebagai alternatif pengganti penggunaan sediaan injeksi. Sediaan gel yang mudah dalam penggunaannya diharapkan meningkatkan tingkat kenyamanan pasien dan mudah untuk dihentikan pemakaiannya apabila terjadi efek yang tidak diharapkan.

#### **1.5 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis awal dari penelitian ini adalah sediaan gel yang mengandung sekretom sel punca mesenkimal dapat mengurangi jumlah neutrofil dan efektif dalam pembentukan kolagen pada tikus putih jantan yang mengalami luka eksisi.