

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit termasuk dalam salah satu bagian tubuh terbesar yang berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh. Kulit juga dapat mencegah masuknya benda asing yang tidak diinginkan, seperti patogen atau bahan kimia toksik ke dalam tubuh (Sherwood, 2012). Kulit tersusun atas dua jenis yaitu epidermis dan dermis. Lapisan terluar dari kulit adalah epidermis yang terdiri dari 5 susunan, yaitu *stratum basal*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lusidum*, dan *stratum korneum*. Dermis adalah jaringan ikat yang terdiri dari *stratum papilaris* dan *stratum retikularis* (Kalangi, 2013). Selain itu, kulit juga mempunyai beberapa fungsi yang akan menjaga homeostasis tubuh, seperti fungsi proteksi, absorpsi, ekskresi, persepsi, pengaturan suhu tubuh, dan pembentukan vitamin D (Judha, 2013).

Dalam kegiatan kehidupan sehari-hari sering terjadi cedera kecil yang melibatkan kulit, seperti luka dikarenakan benda tajam. Luka adalah rusaknya bagian tubuh berupa jaringan kulit yang terputus, robek atau pun rusak dikarenakan sesuatu (Librianty, 2015). Luka dapat dikategorikan berdasarkan struktur anatomi, sifat, proses penyembuhan, dan lama penyembuhan. Berdasarkan struktur lapisan kulit, terdiri dari *superfisial*, yang melibatkan lapisan epidermis; *partial thickness*, yang melibatkan lapisan epidermis dan dermis; dan *full thickness* yang melibatkan epidermis, dermis, lapisan lemak, *fascia*, dan hingga ke tulang (Kartika, 2015).

Luka dibagi menjadi dua berdasarkan sifat kejadiannya, yaitu luka disengaja dan luka tidak disengaja. Luka disengaja seperti terkena radiasi atau operasi dan luka tidak disengaja seperti trauma. Sedangkan luka tidak

disengaja terbagi menjadi luka terbuka dan luka tertutup, luka terbuka bila ada robekan dan terlihat seperti luka abrasi (luka akibat gesekan), luka *puncture* (luka akibat tusukan) dan *hauration* (luka akibat alat perawatan luka) dan luka tertutup jika tidak terjadi robekan (Hidayat dan Uliyah, 2015). Selain itu, ada jenis luka yang mengakibatkan jaringan terpotong dikarenakan goresan benda tajam yang disebut dengan luka eksisi (Priyandari dan Umatjina, 2015). Dalam penanganan luka, proses penyembuhan yang cepat dengan hasil yang bagus merupakan tujuan utama. Tujuan ini tercapai dengan menghindari infeksi lebih lanjut dan trauma dengan didukung oleh lingkungan yang memaksimalkan proses penyembuhan luka (Singer and Dagum, 2008).

Proses penyembuhan luka terbagi menjadi beberapa tahap, tahap yang pertama yaitu hemostasis, tahap kedua yaitu inflamasi, tahap ketiga yaitu proliferasi, dan tahap terakhir yaitu *remodeling*. Hemostasis dan vasokonstriksi (penyempitan pembuluh darah) merupakan respon awal dari pembuluh darah dari ketika terjadinya luka. Ketika luka terjadi, sekitar 5-10 menit akan menyebabkan intensitas vasokonstriksi dan vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah) akibat dari peningkatan permeabilitas pembuluh darah (MacKay and Miller, 2003). Tahap inflamasi biasanya terjadi dari hari pertama terjadinya luka hingga hari keempat. Reaksi inflamasi menyebabkan permeabilitas vaskular sehingga terjadi migrasi neutrofil dan monosit ke jaringan di sekitarnya (MacKay and Miller, 2003; Orsted *et al.*, 2011). Peningkatan permeabilitas vaskular mengakibatkan warna menjadi kemerahan (*rubor*), suhu yang menjadi hangat (*kalor*), pembengkakan (*tumor*), rasa nyeri (*dolor*), dan kehilangan fungsi (*functio laesa*) (Kumar, Abbas and Aster, 2019).

Tahap proliferasi terjadi dari hari ke-4 hingga ke-21 bergantung pada luas area luka dan kesehatan seseorang. Dalam tahap ini terjadi angiogenesis, deposisi jaringan kolagen, dan pembentukan jaringan granulasi yang akan menutup luka dan fungsi kulit kembali normal. Tahap remodeling berlangsung dari hari ke-21 hingga 2 tahun (Orsted *et al.*, 2011). Proses terakhir dari sembuhnya luka diawali dengan terbentuknya jaringan granulasi pada luka. Warna kemerahan akibat luka dari jaringan memudar dikarenakan adanya akumulasi serat fibrin dari kolagen sehingga jaringan parut semakin kuat. Kolagen yang dihasilkan dalam fase remodeling menjadi lebih kuat dan memiliki struktur yang baik (Nasution, 2016).

Proses inflamasi melibatkan sel-sel darah putih, seperti neutrofil, basofil, eosinofil, limfosit, makrofag, sel plasma, sel epitel dan lain-lain. Limfosit merupakan salah satu mediator dari imunitas adaptif, yang membentuk sistem imun terhadap bakteri, virus, atau patogen lainnya. Limfosit berasal dari sel-sel prekursor pada sumsum tulang, namun sebagian besar limfosit dihasilkan dari jaringan limfoid, misalnya kelenjar limfe dan tonsil. Limfosit berperan untuk melepaskan limfokin (Sherwood, 2012; Kumar, Abbas and Aster, 2019). Limfokin akan menghentikan migrasi dari makrofag setelah makrofag tertarik dalam area jaringan yang mengalami radang sehingga terjadi penumpukan makrofag. Selanjutnya, limfokin mengaktifkan makrofag untuk meningkatkan proses fagositosis (Syarifuddin, 2019).

Makrofag memiliki peran yang penting dalam inflamasi. Makrofag yang teraktivasi mensekresikan mediator inflamasi, seperti sitokin (TNF, IL-1, kemokin, dan lainnya) (Kumar, Abbas and Aster, 2019). Saat terjadinya inflamasi, makrofag bersama neutrofil menuju ke tempat yang mengalami radang sehingga jumlah makrofag dan neutrofil akan bertambah

banyak. Makrofag memiliki daya fagositosis yang lebih kuat dan cepat dibandingkan neutrofil (Lesmana, H. dan Abdulah, 2017; Hall, 2018).

Sebuah terapi penyembuhan luka baru yang dikembangkan saat ini adalah penggunaan *mesenchymal stromal cells* (MSCs) atau dengan nama lain sel punca mesenkimal. Dengan adanya sel punca mesenkimal akan terjadi regeneratif kulit yang terluka sehingga mempercepat proses penyembuhan (Widhiastuti, 2020). Sel punca memiliki fungsi untuk menggantikan sel-sel tubuh yang telah rusak. Macam-macam sel punca berdasarkan asalnya, yaitu sel punca embrio (*embryonic stem cells*), sel germinal embrionik (*embryonic germ cells*), sel punca fetal, sel punca dewasa (*adult stem cells*), sel punca hematopoietik, dan sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cells*). Sel punca mesenkimal dapat berasal dari sumsum tulang belakang, jaringan adiposa, lemak, dan kulit (Djauhari, 2012). Sel punca mesenkimal yang ditemukan di jaringan adiposa dengan densitas yang lebih tinggi memiliki potensi yang baik dalam proses penyembuhan luka dibandingkan dengan sel punca mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang belakang. Selain itu, sel punca mesenkimal dari jaringan adiposa mensekresikan faktor pertumbuhan, seperti IL-6 (*Interleukin-6*) dan TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor- β 1*) yang lebih banyak (Tryzna and Zabczyk, 2021). Penelitian menggunakan sekretom sel punca mesenkimal dapat mempercepat penyembuhan luka eksisi pada tikus (Ahangar, Mills and Cowin, 2020).

Pemberian obat secara topikal menjadi salah satu metode yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka. Keuntungan dari sediaan topikal, antara lain terhindar dari *first pass effect*, memudahkan pasien untuk mengaplikasikannya, dan mengurangi efek samping yang terjadi (Beg, 2021). Sediaan topikal terdiri dari salep, pasta, gel, dan krim. Gel merupakan sediaan semipadat yang tersusun atas satu atau lebih zat aktif

yang mengandung senyawa hidrokoloid sebagai *gelling agent*. Beberapa keuntungan dari sediaan gel, antara lain stabil dalam waktu yang lama, memberikan sensasi dingin pada daerah luka, serta pembawa dari gel memiliki kecepatan pelepasan obat yang tinggi dan absorpsi yang cepat (Wikantyasning, Nurwaini dan Sukmawati, 2021). Salah satu sediaan topikal yang sering digunakan oleh masyarakat untuk menangani luka adalah Bioplacenton. Setiap 15g basis gel Bioplacenton mengandung ekstrak plasenta 10% dan neomycin sulfat 0,5%. Namun pemakaian Bioplacenton dapat mengakibatkan kulit teriritasi yang muncul dengan adanya bintik-bintik merah pada kulit (Burhanudin, 2014). Berdasarkan studi literatur yang sudah peneliti uraikan di atas, peneliti akan melakukan penelitian terkait efektivitas sekretom sel punca mesenkimal yang diformulasikan dalam bentuk gel pada tikus putih jantan yang mengalami luka eksisi dengan mengamati jumlah sel limfosit dan makrofag.

1.2 Perumusan Masalah

- a) Apakah pemberian gel sekretom sel punca mesenkimal mempengaruhi jumlah sel limfosit terhadap luka eksisi pada tikus putih jantan?
- b) Apakah pemberian gel sekretom sel punca mesenkimal mempengaruhi jumlah makrofag terhadap luka eksisi pada tikus putih jantan?

1.3 Tujuan Penelitian

- a) Mengetahui pengaruh jumlah sel limfosit terhadap luka eksisi pada tikus putih jantan setelah diberikan gel sekretom sel punca mesenkimal

- b) Mengetahui pengaruh jumlah makrofag terhadap luka eksisi pada tikus putih jantan setelah diberikan gel sekretom sel punca mesenkimal?

1.4 Hipotesis Penelitian

- a) Pemberian gel sekretom sel punca mesenkimal pada luka eksisi tikus putih jantan dapat menurunkan jumlah sel limfosit
- b) Pemberian gel sekretom sel punca mesenkimal pada luka eksisi tikus putih jantan dapat menurunkan jumlah makrofag

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari dilakukannya penelitian ini adalah memberikan data ilmiah mengenai sel punca mesenkimal yang akan digunakan pada penelitian selanjutnya. Penelitian ini juga bermanfaat untuk mengetahui pengaruh gel sekretom sel punca mesenkimal terhadap parameter sel limfosit dan makrofag pada luka eksisi tikus putih jantan.