

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka bakar merupakan kerusakan jaringan kulit pada tubuh yang disebabkan oleh panas berlebihan, listrik, radioaktivitas, atau bahan kimia korosif yang mengubah sifat (memecah) protein dalam sel kulit (Tortora and Derrickson, 2016). Luka bakar yang parah biasanya memicu respons imun dan inflamasi, serta perubahan metabolik yang sulit dikelola dan berpotensi menyebabkan kegagalan beberapa organ (Jeschke *et al.*, 2020). Risiko kematian atau cedera akibat luka bakar paling tinggi terjadi di negara-negara berkembang, terutama karena bangunan tua, standar keselamatan yang rendah, kurangnya detektor asap, dan kegagalan listrik (Wang *et al.*, 2018). Luka bakar merupakan jenis cedera yang seringkali kurang diperhatikan, tetapi sebenarnya terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Spronk *et al.*, 2020). Tingkat keparahan luka bakar berbeda-beda dan peningkatan luas permukaan tubuh yang terkena luka bakar menyebabkan morbiditas luka yang lebih tinggi, serta mortalitas pasien yang lebih besar (Żwierello *et al.*, 2023). Menurut data WHO (2023) diperkirakan 180.000 orang meninggal akibat luka bakar setiap tahunnya. Di kawasan Asia Tenggara mempunyai insiden luka bakar tertinggi, yakni menyumbang 27% kematian akibat luka bakar secara global. Di kawasan Asia Tenggara hampir 70% di antaranya adalah perempuan (WHO, 2023). Data Nasional mengenai angka mortalitas atau data kejadian luka bakar di seluruh Indonesia masih belum ada (Kemenkes, 2020).

Berdasarkan tingkatnya, luka bakar dapat diklasifikasikan menjadi luka bakar derajat satu, luka bakar derajat dua, luka bakar derajat tiga, dan luka bakar derajat empat (Saladin *et al.*, 2017). Dari keempat klasifikasi luka

bakar, diketahui bahwa luka bakar yang paling banyak dialami oleh masyarakat adalah luka bakar derajat tiga, dengan 78,19% pasien mengalami luka bakar tersebut (Wang *et al.*, 2022). Luka bakar derajat tiga, merupakan luka bakar parah dan menyerang lapisan epidermis dan dermis kulit (Warby and Maani, 2023).

Proses penyembuhan luka pada luka bakar derajat tiga terjadi dari empat fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan berakhir dengan remodeling (memulihkan integritas kulit) (Grubbs and Manna, 2023). Fase awal hemostasis melibatkan pembentukan bekuan darah untuk menghentikan pendarahan dengan cara trombosit menghasilkan dan mengeluarkan sitokin dan *growth factor*, seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), TGF-beta, dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Zat-zat tersebut berperan dalam pembentukan bekuan darah melalui berbagai jalur, seperti endokrin, parakrin, autokrin, dan intrakrin (Fernández-Guarino *et al.*, 2023). Fase inflamasi melibatkan aktivasi dari sistem imun bawaan, dengan neutrofil dan monosit yang menjadi sel utama. Fase ini terdiri dari peningkatan permeabilitas pembuluh darah, migrasi aktif sel darah, dan masuknya komponen plasma ke jaringan yang terluka. Beberapa jam setelah cedera, neutrofil dan makrofag akan melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan (Shukla *et al.*, 2019). Fase proliferasi ditandai dengan fibroplasia, reepitelisasi dan interaksi epitel-mesenkim antara keratinosit dan fibroblas, angiogenesis, dan perbaikan saraf tepi. Sel inflamasi dominan yang mengatur fase proliferasi perbaikan luka kulit adalah makrofag (Cañedo-Dorantes and Cañedo-Ayala, 2019). Tahap akhir penyembuhan luka adalah remodeling atau pemodelan ulang jaringan. Pada tahap ini, kolagen tipe III yang terbentuk selama fase proliferasi digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat. MMPs (*matrix metalloproteinases*) yang disekresikan oleh fibroblas

dan makrofag berperan dalam degradasi dan pemodelan ulang *extracellular matrix* (ECM) (El Ayadi *et al.*, 2020).

Transplantasi kulit merupakan standar perawatan dalam penatalaksanaan luka bakar tingkat tiga (Masaki *et al.*, 2022). Transplantasi kulit adalah prosedur bedah dimana kulit sehat dipindahkan dari satu bagian tubuh (area donor) ke bagian lain yang mengalami kerusakan atau kehilangan kulit (area penerima) dengan menggunakan alat khusus yang disebut dermatom. Prosedur ini biasanya dilakukan untuk menangani luka besar, luka bakar, infeksi, serta untuk rekonstruksi setelah operasi, seperti pasca pengangkatan kanker kulit (Maskan Bermudez *et al.*, 2024). Pada kasus luka bakar derajat tiga yang mencakup >30-40% luas permukaan tubuh, seringkali tidak tersedia kulit sehat yang cukup untuk menutup luka dalam satu kali operasi. Dalam kasus tersebut kulit yang akan ditransplantasi diperlebar agar dapat menutupi area luka yang lebih luas. Akan tetapi, metode ini akan mengurangi hasil estetika pada kulit dan kecenderungan meninggalkan jaringan parut yang lebih tebal (Jeschke *et al.*, 2020). Oleh karena itu, terapi sekretom *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) muncul sebagai metode yang menjanjikan karena tidak memerlukan lokasi donor dan berpotensi mengurangi pembentukan jaringan parut (Li *et al.*, 2022).

Sekretom merupakan produk sekretori sel, khususnya molekul yang dilepaskan oleh sel ke lingkungannya. Dalam sekretom MSC, mencakup berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan molekul bioaktif lainnya yang disekresikan oleh MSC dan memainkan peran penting dalam penyembuhan luka (Bian *et al.*, 2022). Faktor molekul bioaktif memodulasi sistem kekebalan lokal, meningkatkan angiogenesis, mencegah apoptosis sel, merangsang kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi sel tertentu (Tan *et al.*, 2023).

MSC adalah jenis sel punca multipoten yang berasal dari mesoderm dan ektoderm pada tahap awal perkembangan (Wu *et al.*, 2024). MSC dalam menciptakan pergantian transplantasi kulit telah menunjukkan hasil yang positif (Chogan *et al.*, 2022). MSC telah dikembangkan sebagai strategi yang mampu memajukan penyembuhan luka pada kulit. Potensi pemisahannya, kemudahan pengumpulannya, imunogenisitasnya yang rendah, dan kegunaannya dalam fisiologi penyembuhan luka menjadikan MSC sebagai terapi yang sangat membantu (Hu *et al.*, 2018). Sumber utama MSC untuk penggunaan terapeutik adalah *Bone Marrow* (BM-MSC), *Adipose* (A-MSC), *Dental Pulp*, dan *Umbilical Cord* (UC-MSC). UC-MSC dapat diekstraksi dari *Cord Lining* MSC (CL-MSC), *Wharton's Jelly* MSC (WJ-MSC), *Cord-Placenta Junction* MSC (CPJ-MSC), dan *Fetal Placenta* MSC (FP-MSC). Sel dari CPJ-MSC memiliki tingkat proliferasi lebih tinggi. CPJ-MSC mengekspresikan gen pluripotensi yang tinggi, seperti OCT4, NANOG, KLF4, dan SOX2 dan menunjukkan ekspresi positif untuk penanda MSC seperti CD29, CD44, CD73, CD90, dan CD105 (Beeravolu *et al.*, 2017).

Beeravolu *et al.* (2017) menjelaskan bahwa CPJ-MSC salah satu bagian yang memiliki karakteristik multipotensi tertinggi. Sampai saat ini, belum pernah ada peneliti yang membuktikan potensi fisiologis dari sekretom CPJ-MSC. Penelitian saat ini fokus dalam meneliti potensi fisiologis dari penggunaan sekretom CPJ-MSC yang disublimasi dan didesorpsi melalui proses yang disebut dengan metode liofilisasi (Bjelošević *et al.*, 2023). Metode Liofilisasi telah berhasil diaplikasikan untuk menghasilkan bentuk sekretom yang stabil dan mudah diangkut. Metode ini sangat menjanjikan untuk pengembangan pengobatan regeneratif (Kresnadi *et al.*, 2024). Manfaat fisiologis penyembuhan luka dari liofilisat sekretom CPJ-MSC yang dikemas dalam bentuk hidrogel glukomanan diteliti dengan menggunakan pemodelan mencit luka bakar derajat tiga. Penelitian terkait manfaat liofilisat

sekretom CPJ-MSC yang dikemas dalam bentuk hidrogel glukomanan ini belum pernah dilakukan sebelumnya. Liofilisat sekretom CPJ-MSC, yang merupakan kumpulan faktor pertumbuhan dan sitokin yang disekresikan oleh sel memiliki peran krusial dalam proses penyembuhan luka (Zarei and Soleimaninejad, 2018). Liofilisat sekretom CPJ-MSC berperan dalam setiap tahap penyembuhan luka, termasuk inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Hu *et al.*, 2018).

Pada penelitian ini, liofilisat sekretom CPJ-MSC yang telah diekstraksi akan diformulasikan dalam bentuk hidrogel. Formulasi hidrogel ini secara aktif menjaga luka bakar agar tetap lembab, sehingga tidak terjadi infeksi luka dan regenerasi kulit tetap berlangsung dikarenakan adanya struktur tiga dimensi yang terdiri dari polimer hidrofilik (Bahram *et al.*, 2016; Baghaie *et al.*, 2017). Liofilisat sekretom CPJ-MSC diformulasikan menjadi sediaan hidrogel dengan menggunakan glukomanan sebagai basis. Glukomanan adalah polisakarida yang diisolasi dari umbi *Amorphophallus konjac K. Koch* dengan viskositas tinggi dan kemampuan menyerap air (Alves *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2013). Glukomanan sebagai pemicu rekrutmen makrofag dan diferensiasi makrofag proinflamasi (M1) menjadi makrofag regeneratif anti-inflamasi (M2) (Gan *et al.*, 2018; Novita *et al.*, 2024)

Pada penelitian ini mengusulkan suatu pendekatan pengobatan baru yang tidak melibatkan tindakan bedah untuk membantu penyembuhan luka bakar tingkat tiga secara optimal, yaitu dengan penggabungan liofilisat sekretom CPJ-MSC ke dalam struktur hidrogel dengan menggunakan glukomanan sebagai basis. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mencapai penyembuhan luka tanpa bekas dan meningkatkan penampilan estetika kulit (Zhang *et al.*, 2024). Secara khusus, diharapkan dapat meningkatkan skor derajat keratinisasi dan meningkatkan skor perbaikan dermis pada kulit mencit dengan model luka bakar derajat tiga. Kuantifikasi parameter derajat

keratinisasi dan perbaikan jaringan dermis diamati dengan analisa pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dan *Masson's Trichrome* (MT) dengan menggunakan piranti lunak *Image G*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas didapatkan rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah hidrogel liofilisat sekretom sel punca dari *cord-placental-junction* manusia memberikan skor derajat keratinisasi yang lebih baik dibanding kelompok kontrol mencit model luka bakar derajat tiga?
2. Apakah hidrogel liofilisat sekretom sel punca dari *cord-placental-junction* manusia memberikan skor perbaikan dermis yang lebih baik dibanding kelompok kontrol mencit model luka bakar derajat tiga?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh hidrogel liofilisat sekretom sel punca dari *cord-placental-junction* manusia memberikan skor derajat keratinisasi yang lebih baik dibanding kelompok kontrol mencit model luka bakar derajat tiga.
2. Mengetahui pengaruh hidrogel liofilisat sekretom sel punca dari *cord-placental-junction* manusia memberikan skor perbaikan dermis yang lebih baik dibanding kelompok kontrol mencit model luka bakar derajat tiga.

1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan dari pola dan konsep penelitian di atas, dapat diajukan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Hidrogel liofilisat sekretom sel punca dari *cord-placental junction* manusia memberikan skor derajat keratinisasi yang lebih baik dibanding kelompok kontrol pada mencit model luka bakar derajat tiga.
2. Hidrogel liofilisat sekretom sel punca dari *cord-placental-junction* manusia memiliki skor perbaikan dermis yang lebih baik dibanding kelompok kontrol pada mencit model luka bakar derajat tiga.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 *Manfaat Ilmiah*

Manfaat dari penelitian ini bertujuan untuk memberikan inovasi terbaru dalam dunia medis dengan model penderita luka bakar derajat tiga untuk bisa mempercepat proses penyembuhan luka dengan sediaan hidrogel topikal dengan kandungan liofilisat sekretom CPJ-MSC.

1.5.2 *Manfaat Praktis*

Memberikan informasi dan edukasi kepada masyarakat bahwa hidrogel dengan kandungan liofilisat sekretom CPJ-MSC merupakan salah satu terapi topikal dengan potensi yang besar untuk membantu meningkatkan estetika pada kulit yang dialami pasien dengan luka bakar derajat tiga.