

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Luka adalah terjadinya kerusakan struktur anatomi dan diskontinuitas jaringan dan hilangnya integritas epitelial dari kulit. Penyembuhan luka merupakan mekanisme pertahanan untuk mengembalikan ke keadaan normal. Secara klinis luka berdasarkan ketepatan waktu penyembuhannya dapat dibagi menjadi luka akut dan kronik (Rienda and Susianti, 2016; Purnama, Sriwidodo and Ratnawulan, 2017; Visha and Karunagaran, 2019).

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan (Wilkinson and Hardman, 2020). Beberapa proses penyembuhan luka melibatkan elemen regeneratif yang melibatkan perbaikan jaringan kulit atau organ lainnya setelah terjadi luka. Penyembuhan luka meliputi proses hemostasis/fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi /remodeling (Purnama, Sriwidodo and Ratnawulan, 2017; Visha and Karunagaran, 2019; Wintoko and Yadika, 2020)

Cedera atau luka merupakan isu kesehatan masyarakat yang paling penting, di Amerika Serikat, kejadian luka telah menjadi penyebab lebih dari 150.000 kematian dan lebih dari 3 juta cedera setiap tahunnya. Di seluruh dunia, luka-luka menyebabkan lebih dari 5 juta kematian setiap tahun. Di Amerika Serikat, kejadian luka akut dilaporkan mencapai 17,2 juta kasus, dengan perkiraan biaya perawatan mencapai antara \$28,1 miliar hingga \$96,8 miliar bagi mereka yang memiliki asuransi kesehatan. (Law *et al.*, 2020; Not known, 2024). Sementara di Indonesia menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) dari 2017 dilaporkan kasus luka berat sebanyak 14.559 orang, tahun 2018 dilaporkan sebanyak 13.315 orang dan pada tahun 2019 sebanyak 12.475 orang. Sedangkan pada kejadian luka ringan pada tahun 2017 dilaporkan sebanyak 12.1575 orang, tahun 2018 sebanyak 13.0571 orang dan tahun 2019 sebanyak 13.7342 orang (Kementrian Kesehatan RI, 2018;

Badan Pusat Statistik, 2019).

Penanganan luka melibatkan beberapa faktor diantaranya kerusakan jaringan, lokasi luka, ukuran, dan kedalaman luka, adanya perdarahan luka, dan bagian jaringan yang terluka (Powers *et al.*, 2016). Tubuh memiliki kemampuan yang luar biasa untuk mengganti jaringan yang rusak, memperbaiki struktur, kekuatan, dan terkadang juga fungsinya. Penyembuhan luka juga dapat melibatkan integrasi proses fisiologis (Wintoko and Yadika, 2020).

Penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase, yaitu fase hemostasis dan inflamasi, fase proliferasi atau fibroplasia, dan fase remodeling atau maturasi. Ketiga fase tersebut terjadi saling tersusun yang berlangsung dari awal terjadinya luka sampai pada akhir proses luka (Rienda and Susianti, 2016; Wintoko and Yadika, 2020). Fase inflamasi diawali setelah terjadi perlukaan ditandai dengan adanya hemostasis dan fagositosis, terjadi segera setelah adanya luka sampai hari ketiga sampai kelima. Pada fase inflamasi ini ditandai dengan adanya cedera jaringan, membengkaknya jaringan, kemerahan, rasa nyeri dan rasa hangat karena adanya peningkatan vaskularisasi (Ramadhan, Aminatun and Sumarsih, 2014; Rienda and Susianti, 2016; Wintoko and Yadika, 2020).

Hemostasis memiliki peran protektif yang membantu dalam penyembuhan luka, setelah terjadi luka secepatnya akan terjadi vasokonstriksi, proses berikutnya adalah vasodilatasi kedaerah luka (Rienda and Susianti, 2016; Wilkinson and Hardman, 2020). Selanjutnya makrofag masuk ke bagian luka dan mengeluarkan faktor angiogenesis yang merangsang epitelisasi jaringan (Ramadhan, Aminatun and Sumarsih, 2014; Wilkinson and Hardman, 2020; Wintoko and Yadika, 2020).

Pada fase proliferasi terjadi proses angiogenesis yang merupakan proses neovaskularisasi yaitu terbentuknya pembuluh darah baru, serta proses perkembangan normal dan patologis suatu inflamasi (Wang *et al.*, 2018). Inflamasi merupakan fase pertahanan utama melawan invasi luka. Respon inflamasi merupakan suatu reaksi kompleks yang dimodulasi oleh sejumlah besar faktor intrinsik dan ekstrinsik (Wilkinson and Hardman, 2020).

Makrofag akan mengaktifkan sel-sel pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Makrofag yang diaktifkan akan diinduksi dengan rangsangan pro- inflamasi, seperti

*Lipopolysaccharide* (LPS) dan *Interferon-Gamma* (IFN- $\gamma$ ), serta meningkatkan inflamasi dengan melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS), sitokin inflamasi (misalnya *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF - $\alpha$ )), *growth factor* diantaranya (*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Platelet- Derivated Growth Factor* (PDGF) (Wilkinson and Hardman, 2020). Protein VEGF adalah salah satu faktor pertumbuhan pro-angiogenik penting di kulit (Johnson and Wilgus, 2014). *Growth factor* ini meningkat karena adanya inflamasi yang terjadi (Shaik-Dasthagirisahab *et al.*, 2013).

Angiogenesis atau pertumbuhan pembuluh darah baru dari pembuluh darah merupakan bagian penting dari proses fisiologis komponen perbaikan luka (Guerra, Belinha and Jorge, 2018). Angiogenesis pada luka diatur oleh mediator pro-angiogenik endogen, yang menyebabkan pertumbuhan yang cepat dari lapisan vaskular baru yang jauh lebih padat daripada jaringan normal (Han, Barakat and DiPietro, 2022). Pengatur utama pada proses angiogenesis adalah VEGF, meliputi VEGF-A, VEGF-B, VEGF C, VEGF-D dan *Placental Growth Factor* (PlGF) (Guerra, Belinha and Jorge, 2018).

Penanganan luka pada umumnya menggunakan salah satu antiseptik dengan *Povidone Iodine* 10% yang mengandung iodium 1%. Namun *Povidone Iodine* bersifat iritatif dan toksik bila masuk ke pembuluh darah (Hermaningsih, 2013; Nurafifah, 2016; Nurdiantini, Prastiwi and Nurmaningsari, 2017). Hal tersebut mendorong untuk melakukan pencarian bahan lain sebagai obat penyembuhan luka berbahan dasar herbal yang aman, murah, dan mudah didapatkan dengan efek samping minimal. Salah satu tanaman yang banyak digunakan masyarakat untuk penyembuhan luka adalah kembang telang (*Clitoria ternatea* L) yang mengandung antimikroba , insektisida, anti inflamasi (Ezzudin and Rabeta, 2018; Mishra and Singh, 2022).

Kembang telang yang berwarna biru keunguan banyak ditemukan sebagai tanaman hias dan juga digunakan sebagai pewarna alami bahan makanan, mengandung ternatin yang berwarna biru merupakan bagian dari kandungan antosianin yang banyak ditemukan dikelopak bunga *Clitoria ternatea* L. Dilaporkan juga pada sebuah jurnal yaitu kumpulan beberapa ternatin yang

merupakan komponen utama antosianin, dan dilaporkan juga pada penelitian tersebut tentang studi aktivitas anti-inflamasi, analgesik dan anti-piretik menggunakan model tikus. Ekstrak kembang telang juga dikatakan memiliki berbagai aktivitas farmakologis termasuk mengandung antimikroba, antipiretik, diuretik, anestesi lokal, antidiabetes, insektisida, penghambat agregasi platelet, dan digunakan karena sifat relaksasi otot polos vaskular (Mishra and Singh, 2022).

Pengembangan pencarian bahan herbal sebagai obat proses penyembuhan luka, terdapat faktor lain yang penting untuk diperhatikan yaitu faktor keamanan, salah satunya dengan menggunakan uji sensitivitas pada kulit terhadap sediaan topikal (Annisa, Utamingrum and Genatrika, 2019).

## 1.2 Rumusan Masalah Dan Pertanyaan Penelitian

Penanganan luka pada umumnya menggunakan salah satu antiseptik dengan *Povidone Iodine* 10%. Namun *Povidone Iodine* bersifat iritatif dan toksik bila masuk ke pembuluh darah. Hal tersebut mendorong untuk melakukan pencarian bahan lain sebagai obat penyembuhan luka berbahan dasar herbal yang aman, murah, dan mudah didapatkan dengan efek samping minimal, salah satunya kembang telang (*Clitoria ternatea* L) yang dapat diberikan secara topikal. Faktor yang penting untuk diperhatikan pada sediaan topikal yaitu faktor keamanan, salah satunya dengan menggunakan uji sensitivitas pada kulit. Belum diketahui efek *Clitoria ternatea* L terhadap VEGF dan angiogenesis yang merupakan bagian dari proses penyembuhan luka. Berdasarkan uraian tersebut, maka dirumuskan beberapa pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- 1) Bagaimana uji sensitivitas krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea* L) pada tikus putih jantan galur *Sprague dawley*?
- 2) Bagaimana pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea* L) terhadap ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dibandingkan dengan betadine pada penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* pada hari ke -3 , hari ke -7, dan hari ke -15?
- 3) Bagaimana pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea* L) terhadap jumlah angiogenesis dibandingkan dengan betadine pada

penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-15?

- 4) Apakah terdapat korelasi antara ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dengan jumlah angiogenesis yang diberikan krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea L*) pada penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-15 ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis sensitivitas dan pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea L*) terhadap ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* dibandingkan dengan betadine pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-15.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengkaji uji sensitivitas krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea L*) terhadap kulit tikus putih jantan galur *Sprague dawley*.
2. Menganalisis pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea L*) terhadap ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-15.
3. Menganalisis pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea L*) terhadap jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-15.
4. Menganalisis korelasi pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea L*) terhadap ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-15.

### **1.4 Batasan Penelitian**

Penelitian dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan hewan coba tikus

putih galur *Sprague dawley*, terbatas mengamati uji sensitivitas dan pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea* L) terhadap ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan jumlah angiogenesis pada luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague dawley* pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-15.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### 1.5.1. Manfaat Akademis

- 1) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang keamanan penggunaan krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea* L).
- 2) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang potensi pengaruh krim ekstrak kembang telang (*Clitoria ternatea* L) terhadap ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan jumlah angiogenesis pada penyembuhan luka insisi tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*.
- 3) Menjadi salah satu acuan untuk penelitian selanjutnya dikemudian hari.

### 1.5.2 Manfaat Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi solusi alternatif dalam mempercepat proses penyembuhan luka, mengurangi rasa nyeri dan rasa gatal, dengan biaya terjangkau dan mudah didapat.