

**ANALISIS PENGARUH PENGGUNAAN SALEP KOMBINASI  
PROPOLIS DAN ASAP CAIR TEMPURUNG KELAPA TERHADAP  
KADAR TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA SATU (TGF- $\beta$ 1)  
DAN PENYEMBUHAN LUKA BERDASARKAN UKURAN LUKA  
PADA MODEL LUKA BAKAR DERAJAT II TIKUS WISTAR**

*ANALYSIS OF THE USE EFFECT OF COMBINATION OF PROPOLIS AND  
COCONUT SHELL LIQUID SMOKE OINTMENT ON TRANSFORMING  
GROWTH FACTOR BETA 1 (TGF-B1) LEVELS AND WOUND HEALING  
SEEN FROM WOUND SIZE IN THE WISTAR RAT DEGREE II BURN  
MODEL*

**AIDA AYU CHANDRAWATI**

**P062211017**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## **HALAMAN PENGAJUAN**

**ANALISIS PENGARUH PENGGUNAAN SALEP KOMBINASI PROPOLIS DAN  
ASAP CAIR TEMPURUNG KELAPA TERHADAP KADAR TRANSFORMING  
GROWTH FACTOR BETA SATU (TGF- $\beta$ 1) DAN PENYEMBUHAN LUKA  
BERDASARKAN UKURAN LUKA PADA MODEL LUKA BAKAR DERAJAT II  
TIKUS WISTAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**AIDA AYU CHANDRAWATI**

**P062211017**

Kepada

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

*Handwritten initials: GW*

**TESIS**

**ANALISIS PENGARUH SALEP KOMBINASI PROPOLIS DAN ASAP CAIR  
TEMPURUNG KELAPA TERHADAP KADAR PROTEIN TGF BETA DAN  
PENYEMBUHAN LUKA DILIHAT DARI UKURAN LUKA PADA MODEL  
LUKA BAKAR DERAJAT II TIKUS WISTAR**

**AIDA AYU CHANDRAWATI**

**NIM: P062211017**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 05 Juli 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

**Pembimbing Utama**

**dr. Marhaen Hardjo, M.Biomed., Ph.D**  
NIP : 19671212 199903 1 002

**Ketua Program Ilmu Biomedik**

**dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**  
NIP. 196802181999032002

**Pembimbing Pendamping**

**Dr. dr. Syahrijuita Kadir, M.Kes, Sp.THT-KL**  
NIP. 19591220 198601 2 002



**Prof. Dr. Huda, Ph.D., Sp.M (K), M.Med Ed.**  
NIP. 196404231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aida Ayu Chandrawati

NIM : P062211017

Program Studi: Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Biokimia dan Biologi Molekuler

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Juni 2023

Yang Menyatakan,



Aida Ayu Chandrawati

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Rabbil'alamin, puji Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat rahmat, ridho dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan program studi magister ilmu biomedik konsentrasi biokimia dan biologi molekuler sekolah pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyusun proposal ini bermaksud untuk memberikan informasi ilmiah mengenai **“Analisis Pengaruh Penggunaan Salep Kombinasi Propolis Dan Asap Cair Tempurung Kelapa Terhadap Kadar *Transforming Growth Factor Beta* Satu (TGF- $\beta$ 1) Dan Penyembuhan Luka Dilihat Dari Ukuran Luka Pada Model Luka Bakar Derajat II Tikus Wistar”**. Tulisan ini diharapkan dapat memberi manfaat bagi pembaca. Selama penyusunan proposal ini, penulis banyak mengalami kendala dan kesulitan, namun usaha, dukungan dan dorongan dari berbagai pihak sehingga kendala dan kesulitan tersebut dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar besarnya kepada

1. **dr.Marhaen Hardjo, M.Biomed, Ph.D** selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Syahrijuita, M.Kes, Sp.THT-KL** selaku penasihat pendamping yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Prof.Dr.dr.Rosdiana Narsir, Ph.D, Sp.Biok (K), Prof. Dr. Sartini, Msi, Apt dan Dr. dr. A. Alfian Zainuddin., MKM** selaku tim penguji yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan tesis ini. S
4. Orang-orang baik antara lain suami saya **dr.Muh.Sidik Pratama** , kedua orang tua, serta mertua, kakak dan adik , teman-teman diluar persekolahan pascasarjana karena tidak pernah berhenti selalu memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis, serta tetangga rumah yang sangat membantu selama proses penelitian antara lain **Pak Rifai dan Pak Lutfi** .

Akhir kata, penulis berharap semoga tesis ini nantinya memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan kepada pembaca khususnya Ilmu Biomedik-Biokimia dan Biologi Molekuler di masa yang akan datang.

Makassar, Juli 2023

AIDA AYU CHANDRAWATI

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGAJUAN TESIS</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	
ixx	
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>x</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB 1</b> .....	<b>1</b>
<b>PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II</b> .....	<b>5</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1.    Tinjaun khusus Luka bakar dan mekanisme penyembuhan luka .....	5
2.1.1 Klasifikasi Luka Bakar.....	5
2.1.2. Fase penyembuhan luka.....	7
2.2. Tinjauan Khusus Propolis.....	14
2.3.    Tinjauan khusus asap cair tempurung kelapa.....	16
2.4.    Tinjauan khusus Transforming Growth Factor Beta (TGF $\beta$ ).....	17
<b>BAB III</b> .....	<b>23</b>
<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI</b>	
<b>OPERASIONAL</b> .....	<b>23</b>
3.1.    Kerangka Teori.....	23

3.3. Hipotesis Penelitian.....	25
3.4. Definisi Operasional .....	25
<b>4.1. Jenis Penelitian .....</b>	<b>27</b>
4.2. Tempat & Waktu Penelitian .....	27
4.3. Populasi dan sampel .....	27
4.4. Alat dan Bahan.....	28
4.5. Prosedur penelitian .....	29
4.6. Analisis Data .....	32
4.7. Etik Penelitian .....	33
4.8. Alur Penelitian .....	34
<b>BAB V.....</b>	<b>35</b>
<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
5.1. Hasil Penelitian.....	35
<b>BAB VI.....</b>	<b>56</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>56</b>
6.1. Kesimpulan .....	56
6.2. Saran .....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>57</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Formulasi Salep propolis, salep asap cair tempurung , salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung .....	27
Tabel 5.1 Perbandingan ekspresi protein TGF $\beta$ antara kelompok pengamatan dan antara hari pengamatan .....	32
Tabel 5.2 Penilaian Luka secara klinis antar hari pengamatan.....	34
Tabel 5.3 Perbandingan ukuran antara kelompok dan hari pengamatan..	35

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Derajat Luka bakar .....	6
Gambar 2.4. Mekanisme TGF beta pada penyembuhan luka tahap Inflamasi .....	20
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	21
Gambar 3.2. Kerangka Konsep .....	22
Gambar 4.1. Alur Penelitian.....	31
Grafik 5.1 Hasil uji <i>post hoc Bonferroni</i> kadar TGF $\beta$ hari ke-14.....	33
Grafik 5.2 Hasil uji <i>mann-whitney</i> ukuran luka hari ke-3 antar kelompok...36	
Gambar 5.3 luka bakar di hari pengamatan ke-3.....	37
Grafik 5.4 Hasil uji <i>mann-whitney</i> ukuran luka hari ke-7 antar kelompok....38	
Gambar 5.5 luka bakar di hari pengamatan ke-7.....	39
Grafik 5.6 Hasil uji <i>wilcoxon</i> antar hari pengamatan di masing-masing kelompok.....	40
Gambar 5.7 luka bakar di hari pengamatan ke-14 .....	41

## ABSTRAK

**AIDA AYU CHANDRAWATI. Analisis Pengaruh Penggunaan Salep Kombinasi Propolis dan Asap Cair Tempurung Kelapa terhadap Kadar *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF-  $\beta$ 1) dan Penyembuhan Luka Dilihat dari Ukuran Luka pada Model Luka Bakar Derajat II Tikus Wistar.** (dibimbing oleh Marhaen Hardjo dan Syahrijuita Kadir)

Keterlambatan penyembuhan luka bakar merupakan komplikasi serius yang dapat menyebabkan disabilitas dan kematian . TGF- $\beta$ 1 berperan penting dalam penyembuhan luka. Luka kronis yang tidak sembuh sering menunjukkan hilangnya pensinyalan TGF- $\beta$ 1. Propolis dan asap cair tempurung kelapa merupakan bahan alam yang telah lama digunakan untuk mengobati luka. Keduanya mengandung senyawa antioksidan, anti inflamasi dan analgesik sehingga mampu mempercepat penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas penggunaan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung dapat mempercepat proses penyembuhan luka bakar derajat II dan hubungannya dengan kadar protein TGF- $\beta$ 1 dalam serum. Penelitian eksperimental in vivo dengan hewan uji tikus Wistar dilakukan selama 14 hari dengan jumlah sampel 25 ekor yang dibagi ke dalam 4 kelompok uji; Kelompok 1, perlakuan dengan salep silver sulfadiazin; Kelompok 2, perlakuan dengan salep propolis; Kelompok 3, perlakuan dengan salep asap cair tempurung kelapa; Kelompok 4, perlakuan dengan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung kelapa dan 1 kelompok kontrol tanpa perlakuan. Kadar TGF- $\beta$ 1 serum ditentukan dengan metode ELISA. Pengukuran ukuran luka pada hari ke 0,3,7 dan 14. Penelitian ini memperoleh hasil kelompok kombinasi topikal propolis dan asap cair tempurung kelapa saja yang memiliki kadar TGF  $\beta$ 1 signifikan berbeda ( $p < 0.05$ ) dari hari ke-7 sampai hari ke-14 dan mengalami penurunan kadar TGF- $\beta$ 1 sebesar 52,28  $\mu$ /mg. Berdasarkan ukuran luka , terdapat perbedaan yang signifikan pada seluruh kelompok ( $p < 0.05$ ), hal ini ditunjang oleh nilai rerata ukuran luka yang terlihat lebih kecil pada kelompok salep *sulfadiazine* dan kelompok salep kombinasi (propolis dan asap cair). Sebagai kesimpulan, kombinasi propolis dan asap cair tempurung kelapa dapat dipertimbangkan sebagai alternatif dalam pengobatan luka bakar derajat II karena kemampuannya menurunkan TGF- $\beta$ 1 dan mempercepat penyembuhan luka bakar.

Kata kunci: penyembuhan luka, propolis, asap cair tempurung kelapa, TGF- $\beta$ 1

## ABSTRACT

**AIDA AYU CHANDRAWATI: Analysis of the Use Effect of Combination of Propolis and Coconut Shell Liquid Smoke Ointment on Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- $\beta$ 1) Levels and Wound Healing Seen from Wound Size in the Wistar Rat Degree II Burn Model** (supervised by Marhaen Hardjo and Syahrijuita Kadir)

The delay in burns healing is a serious complication that can lead to disability and death. TGF- $\beta$ 1 contributes significantly to the wound healing process. Chronic wounds that do not heal often indicate a loss of TGF- $\beta$ 1 signaling. Propolis and coconut shell liquid smoke (CS-LS) are natural ingredients that contain antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic compounds to accelerate wound healing. This study aimed to prove the effectiveness of using a combination of propolis and CS-LS ointment in accelerating the healing process of degree II burns and their relationship with the expression of TGF- $\beta$ 1 in serum. A 14-day *in vivo* experimental investigation using Wistar rats was carried out with a total sample of 25 rats divided into 4 groups.; Group 1, treated with sulfadiazine ointment; Group 2, treated with propolis ointment; Group 3, treated with CS-LS ointment; Group 4, treated with the combination of propolis and CS-LS ointment, and 1 control group without treatment. Serum TGF- $\beta$ 1 levels were determined by ELISA. Measurements of wound size were on days 0,3,7 and 14. This study obtained results the combination ointment group alone had significantly different TGF- $\beta$ 1 levels from day 7 to day 14 and experienced a decrease in TGF- $\beta$ 1 levels of 52.28  $\mu$ /mg. Based on wound size, there was a significant difference in all groups ( $p < 0.05$ ), this was supported by the mean value of wound size which was smaller in the sulfadiazine ointment group and the combination (propolis and liquid smoke) ointment group. In conclusion, the combination of propolis and coconut shell liquid smoke can be considered as an alternative in the treatment of second degree burns because of its ability to reduce TGF- $\beta$ 1 and accelerate burn wound healing.

Keywords: wound healing, propolis, coconut shell liquid smoke, TGF- $\beta$ 1

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Luka bakar pada kulit disebabkan pajanan suhu panas, radiasi, listrik, gesekan, atau kontak dengan bahan kimia. Angka kematian tertinggi terjadi di negara- negara berkembang . (1)

Inflamasi akibat infeksi luka bakar menjadi masalah serius karena menyebabkan keterlambatan dalam penyembuhan luka dan berpotensi menimbulkan jaringan parut. Luka bakar dengan infeksi yang berkepanjangan menjadi penyebab umum dari morbiditas dan mortalitas pada penderita luka bakar. Hal ini dikarenakan pertumbuhan bakteri yang tidak terkontrol. (2). Perawatan luka bakar topikal yang ideal harus mengurangi jumlah bakteri pada luka tanpa menghambat proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, silver sulfadiazine (SSD), agen bakterisidal yang terkenal, saat ini menjadi standar emas dalam pengobatan topikal luka bakar dan sering digunakan untuk pengobatan luka bakar derajat dua dan tiga (3). Khasiatnya dalam perawatan luka hanya didasarkan pada sifat antibakterinya. Namun, resistensi mikroba terhadap senyawa antibakteri pada SSD menjadi perhatian Efek samping lain yang tidak diinginkan dari penggunaan SSD juga telah dilaporkan, termasuk keterlambatan penyembuhan luka, argyria, leukopenia, toksisitas hati dan ginjal, dan dermatitis kontak alergi.(4)

Salah satu fokus utama dari penelitian terbaru tentang penyembuhan luka adalah peran yang dimainkan oleh faktor pertumbuhan TGF- $\beta$  dan pembentukan bekas luka.(5) Ketiga isoform (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 dan TGF- $\beta$ 3) tampaknya memiliki fungsi yang tumpang tindih dan sebagian besar memediasi efeknya melalui jalur SMAD intraseluler. TGF- $\beta$  terlibat dalam sejumlah proses dalam penyembuhan luka: inflamasi, stimulasi angiogenesis, proliferasi

fibroblas, sintesis dan deposisi kolagen, serta remodeling matriks ekstraseluler baru (6). Menariknya, luka kronis yang tidak sembuh-sembuh sering menunjukkan hilangnya pensinyalan TGF- $\beta$ 1(7). TGF- $\beta$ 1 meningkatkan angiogenesis dengan mempromosikan sel progenitor endotel untuk memfasilitasi suplai darah ke lokasi luka. TGF- $\beta$ 1 memainkan peran utama dalam diferensiasi myofibroblast yang merupakan target pengobatan bekas luka hipertrofik dan keloid.(8)

Salah satu bahan herbal yang sudah terkenal mampu menyembuhkan luka adalah propolis. Propolis adalah zat resin yang dihasilkan lebah madu yang berasal dari kuncup dan eksudat tanaman. Bahan alam ini sudah dikenal dan digunakan masyarakat sejak abad pertama sebagai pengobatan berbagai penyakit, salah satunya untuk penyembuhan luka.(9). Ekstrak propolis diketahui menunjukkan berbagai aktivitas biologi seperti antibakteri, antijamur, antiviral, anti inflamasi, imunodulator dan mempercepat penyembuhan luka. Dalam ekstrak propolis diketahui mengandung dua belas jenis flavonoid, yaitu, pinocembrin, acacetin, chrysin, rutin, luteolin, kaempferol, apigenin, myricetin, catechin, naringenin, galangin, dan quercetin; dua asam fenolik, asam caffeic dan asam sinamat. Propolis juga mengandung vitamin yang esensial, seperti vitamin B1, B2, B6, C, dan E serta beberapa mineral seperti magnesium (Mg), kalsium (Ca), kalium (K), natrium (Na), tembaga (Cu), seng. (Zn), mangan (Mn), dan besi (Fe). Selain itu, ditemukan beberapa enzim di dalam propolis, seperti suksinat dehidrogenase, glukosa-6-fosfatase, adenosin trifosfatase, dan asam fosfatase, (10)

Selain propolis, bahan alam yang juga sedang banyak diteliti sebagai obat luka adalah asap cair tempurung kelapa. Kelapa (*Cocos nucifera*) banyak ditemukan di negara tropis termasuk di Indonesia dan dianggap sebagai tanaman buah yang memiliki banyak manfaat,

termasuk kegunaannya sebagai obat tradisional. Meskipun cangkangnya sering dianggap sebagai limbah pertanian, namun kandungan antioksidannya paling tinggi. Metode pirolisis adalah perubahan kimia yang dilakukan pada suhu 400 °C, akan menghasilkan asap cair, yang merupakan larutan karena kondensasi uap asap kayu. Pirolisis tempurung kelapa akan menghasilkan produk yang disebut asap cair tempurung kelapa (CS-LS). Asap cair tempurung kelapa semakin dipelajari untuk aplikasinya dalam berbagai kondisi karena komponen kimianya, seperti fenol, memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antimikrobanya. (11)

Mengingat kemampuan propolis dan asap cair tempurung kelapa dalam penyembuhan luka, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis kadar serum TGF  $\beta$ 1 dan penyembuhan luka bakadilihat dari ukuran luka pada luka bakar derajat II tikus wistar yang diberi salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh penggunaan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung kelapa terhadap kadar *Transforming Growth Factor Beta* satu (TGF- $\beta$ 1) pada model luka bakar derajat II tikus wistar?
2. Bagaimana pengaruh penggunaan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung kelapa terhadap penyembuhan luka berdasarkan ukuran luka pada model luka bakar derajat II tikus wistar?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### Tujuan Umum

Membuktikan efektivitas penggunaan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung dapat mempercepat proses penyembuhan

luka bakar derajat II dan hubungannya dengan ekspresi protein TGF  $\beta$ 1 dalam serum.

#### Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung kelapa terhadap kadar *Transforming Growth Factor Beta* satu (TGF- $\beta$ 1) pada model luka bakar derajat II tikus wistar
2. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung kelapa terhadap penyembuhan luka berdasarkan ukuran luka pada model luka bakar derajat II tikus wistar

#### 1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat seperti:

1. Manfaat Ilmiah/Teori  
Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi ilmu pengetahuan kedokteran, sebagai referensi edukasi, dan perawatan yang baik terhadap luka bakar
2. Manfaat Praktis/lapangan
  1. Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam pemanfaatan salep kombinasi propolis dan asap cair tempurung dalam perawatan luka bakar.
  2. Hasil penelitian dapat dijadikan referensi penelitian lain dalam hal penatalaksanaan luka bakar.
  3. Sebagai alternatif dalam pengobatan luka bakar



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Tinjauan khusus Luka bakar dan mekanisme penyembuhan luka**

Luka bakar adalah suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi. Luka bakar merupakan suatu jenis trauma dengan morbiditas dan mortalitas tinggi yang memerlukan penatalaksanaan khusus sejak awal (fase syok) sampai fase lanjut. .  
(1)

Luka bakar memicu nekrosis koagulatif pada lapisan kulit yang berbeda serta jaringan di bawahnya. Gravitasi kerusakan ditentukan oleh energi yang dibawa oleh agen penyebab, paparan, suhu di mana kulit terpapar. Cedera termal dikategorikan berdasarkan etiologi dan kedalaman cedera. Agen penyebab termasuk api, dan kontak dengan benda panas atau dingin. Mereka berkontribusi pada nekrosis koagulatif dengan menginduksi kerusakan jaringan melalui transfer energi. Agen penyebab lainnya termasuk paparan bahan kimia dan konduksi listrik. Selain transfer panas, luka bakar kimia dan listrik juga menyebabkan kerusakan langsung pada membran sel. Berkat fungsi utamanya sebagai penghalang andal yang mengurangi perpindahan panas ke jaringan di bawahnya, kulit biasanya membatasi penyebaran kerusakan ke lapisan dalam; namun, cedera jaringan di bawahnya masih terjadi akibat respons jaringan lokal. ANBA, 2016

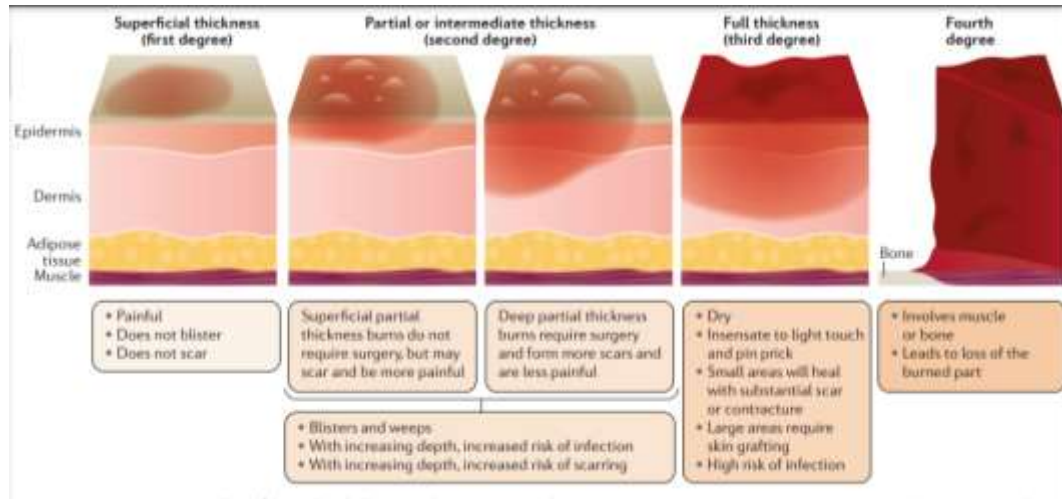
##### **2.1.1 Klasifikasi Luka Bakar**

###### **A. Klasifikasi berdasarkan derajat luka bakar**

1. Derajat I (superficial) hanya terjadi di permukaan kulit (epidermis). Manifestasinya berupa kulit tampak kemerahan,

nyeri, dan mungkin dapat ditemukan bulla. Luka bakar derajat I biasanya sembuh dalam 3 hingga 6 hari dan tidak menimbulkan jaringan parut saat remodeling

2. Derajat II (partial thickness) melibatkan semua lapisan epidermis dan sebagian dermis. Kulit akan ditemukan bulla, warna kemerahan, sedikit edem dan nyeri berat. Bila ditangani dengan baik, luka bakar derajat II dapat sembuh dalam 7 hingga 20 hari dan akan meninggalkan jaringan parut
3. Derajat III (full thickness) melibatkan kerusakan semua lapisan kulit, termasuk tulang, tendon, saraf dan jaringan otot. Kulit akan tampak kering dan mungkin ditemukan bulla berdinding tipis, dengan tampilan luka yang beragam dari warna putih, merah terang hingga tampak seperti arang. Nyeri yang dirasakan biasanya terbatas akibat hancurnya ujung saraf pada dermis. Penyembuhan luka yang terjadi sangat lambat dan biasanya membutuhkan donor kulit
4. Derajat IV empat melibatkan cedera pada jaringan yang lebih dalam, seperti otot atau tulang, sering menghitam dan sering menyebabkan hilangnya bagian yang terbakar. (1)



Gambar 2.1. Derajat Luka bakar (1)

Pada tingkat pertama dan kedua derajat luka bakar ringan, penyembuhan spontan adalah tujuan utama. Tingkat dua luka bakar ringan sembuh dari epitel folikel rambut sisa, yang berada banyak dalam dermis superfisial. Penyembuhan selesai dalam waktu 5-7 hari dan bekas luka hampir kurang. Di tingkat dua dalam dan luka bakar tingkat tiga, penyembuhan secara sekunder, yang melibatkan proses epithelisasi dan kontraksi, inflamasi (reaktif), proliferasi (reparatif) dan pematangan (renovasi) merupakan tiga fase dalam penyembuhan luka. Proses ini sama untuk semua jenis luka, yang membedakan adalah durasi dalam setiap tahap. (1)

### 2.1.2. Fase penyembuhan luka

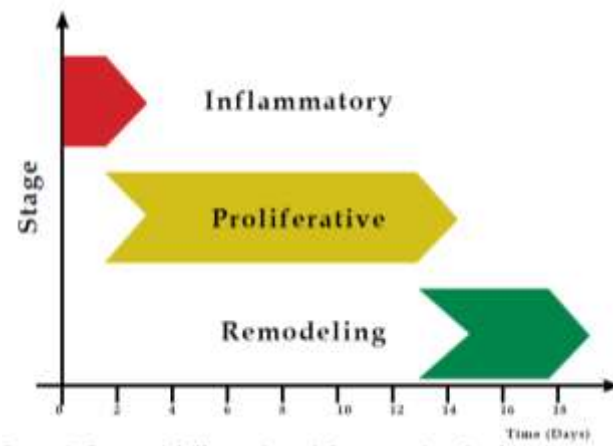
Pada prinsipnya, tiga zona dapat diidentifikasi di lokasi cedera kulit:

- A. Zona koagulasi: zona ini membatasi area nekrosis. Hal ini ditandai dengan kerusakan jaringan yang ireversibel pada saat cedera.
- B. Zona stasis: terletak berdekatan dengan zona koagulasi, area ini mengalami kerusakan tingkat sedang yang terkait dengan kebocoran vaskular, peningkatan konsentrasi vasokonstriktor serta reaksi inflamasi lokal yang mengakibatkan gangguan perfusi jaringan. Tergantung pada lingkungan luka, zona ini dapat bertahan atau berlanjut menjadi nekrosis.
- C. Zona hiperemia: sekunder akibat vasodilatasi yang diinduksi peradangan, zona ini ditandai dengan peningkatan suplai darah dengan jaringan sehat tanpa bahaya besar untuk kematian. (12)

#### 2.1.2.1 Tahap Inflamasi

Pada respon inflamasi vaskuler, lesi pada pembuluh darah mengalami kontraksi dan terjadi koagulasi mengakibatkan maintenance integritas pembuluh darah. Koagulasi terdiri dari agregasi trombosit dan platelet pada jaringan fibrin, mengandalkan spesifik factor selama aktivasi dan agregasi pada sel sel ini. Jaringan fibrin, sebagai tambahan untuk membangun Kembali homeostasis dan pembentukan pertahanan melawan invasi mikro organisme, mengatur matriks sementara yang dibutuhkan saat sel bermigrasi, dimana memulihkan fungsi kulit sebagai pertahanan protektif, memelihara integritas kulit. Hal ini juga memungkinkan sel bermigrasi ke lingkungan mikro lesi dan stimulasi proliferasi fibroblast. Respon sel pada tahap inflamasi di karakteristikkan dengan masuknya leukosit di area luka. Dalam keadaan normal, respon sel dibentuk dalam

waktu 24 jam pertama dan dapat memanjang hingga 2 hari. Aktivasi cepat sel imun di jaringan juga terjadi. Sel Mast, sel gamma-delta, dan sel Langerhans yang mensekresi kemokin dan sitokin. Inflamasi sel memainkan peran penting dalam penyembuhan luka dan berkontribusi pada pelepasan enzim lisosom dan Reactive Oxygen Species (ROS), yang melakukan peran penting dalam membersihkan puing puing sel yang telah mati.(12)



Gambar 2.3. Fase penyembuhan Luka(1)

#### 2.1.2.2 Tahap Proliferatif

Ketika respons akut hemostasis dan inflamasi mulai pulih, perancah diletakkan untuk memperbaiki luka melalui angiogenesis, fibroplasia, dan epitelisasi. Tahap ini ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi, yang terdiri dari lapisan kapiler, fibroblast, makrofag, dan susunan kolagen, fibronectin, dan asam hialuronat yang longgar. Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblast. Fase ini berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai kira-kira akhir minggu ke tiga. Apabila tidak ada

kontaminasi atau infeksi yang bermakna, fase inflamasi berlangsung pendek. Setelah luka berhasil dibersihkan dari jaringan mati dan sisa material yang tidak berguna, dimulailah fase proliferasi. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi dibentuk dari tiga tipe sel yang memainkan peranan yang penting dalam pembentukan jaringan granulasi, yaitu fibroblast, makrofag dan sel endothelial. Sel-sel ini membentuk ekstraseluler matrik (ECM) dan pembuluh darah baru, yang secara histologis merupakan bahan untuk jaringan granulasi. Fibroblast muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke 3 dan mencapai puncak pada hari ke 7. Peningkatan jumlah fibroblast pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. (13)(2) (12)

Fibroblast berasal dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi, menghasilkan mukopolisakarida, asam amino glisin, dan prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. Pertumbuhannya disebabkan oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit. Fibroblast juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen ini berupa glikoprotein berantai tripel, unsur utama matriks luka ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke 3 setelah luka, meningkat sampai minggu ke 3. Kolagen terus menumpuk sampai tiga bulan. Fibroblast juga menyebabkan matriks fibronectin, asam hialuronik dan glikosaminoglikan. Pada fase ini, serat-serat dibentuk dan dihancurkan untuk penyesuaian diri dengan tegangan pada luka yang cenderung mengerut. Sifat ini bersama dengan sifat kontraktile miofibroblast, menyebabkan tarikan pada tepi luka. Pada akhir fase ini, kekuatan regangan luka mencapai 25% jaringan normal. (2)

Sitokin merupakan stimulan potensial untuk pembentukan formasi baru pembuluh darah termasuk basic fibroblast growth faktor

(FGF2), asidic FGF2 (aFGF2), transforming growth factor  $\alpha$ - $\beta$  (TGF $\alpha$ - $\beta$ ) dan epidermal fibroblast growth factor (eFGF2). FGF2 pada percobaan *invivo* merupakan substansi poten dalam neovaskularisasi. Proses tersebut terjadi dalam luka, sementara itu pada permukaan luka juga terjadi restorasi integritas epitel. Reepitelisasi ini terjadi beberapa jam setelah luka. Epitel tepi luka yang terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses migrasi hanya terjadi ke arah yang lebih rendah atau datar. Proses ini baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka. Dengan tertutupnya permukaan luka, proses fibroplasia dengan pembentukan jaringan granulasi juga akan berhenti dan mulailah proses pematangan dalam fase penyudahan. Proses reepitelisasi sempurna kurang dari 48 jam pada luka sayat yang tepinya saling berdekatan dan memerlukan waktu lebih panjang pada luka dengan defek lebar (14)

### 2.1.2.3 Tahap Remodeling

Fase remodeling adalah bagian yang paling lama dalam penyembuhan luka dan pada manusia berkisar pada hari ke 21 hingga 1 tahun. Sekali luka telah terisi jaringan granulasi dan setelah migrasi keratinosit yang telah mengalami reepithelisasi, proses remodeling terjadi. Walaupun durasi remodeling yang lama dan hubungannya yang jelas sangat tampak, fase ini masih jauh dari pemahaman tentang penyembuhan luka. Pada fase ini terjadi proses pematangan yang terdiri atas penyerapan kembali jaringan yang berlebih, pengerutan sesuai dengan gaya gravitasi, dan akhirnya perupaan kembali jaringan yang baru terbentuk. Fase ini dapat berlangsung berbulan-bulan dan dinyatakan berakhir kalau semua tanda radang sudah lenyap. Tubuh

berusaha menormalkan kembali semua yang menjadi abnormal karena proses penyembuhan. Edema dan sel radang diserap, sel muda menjadi matang, kapiler baru menutup dan diserap kembali, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut sesuai dengan regangan yang ada .(15)(16)

Pada manusia, remodeling ditandai oleh dua proses yaitu kontraksi luka dan remodeling kolagen. Proses kontraksi luka dihasilkan oleh miofibroblast, yang mana fibroblast dengan intraseluler aktin mikrofilamen mampu mendorong pembentukan dan kontraksi matriks. Miofibroblast menghubungkan luka melalui interaksi spesifik secara utuh dengan matriks kolagen (Lawrence, 1998; Nazzal et al., 2019). Beberapa growth factor yang menstimulasi sintesis kolagen dan molekul jaringan ikat yang lain juga merangsang sintesis dan aktivasi dari metalloproteinase, enzim yang mendegradasi komponen ECM ini. Matriks metalloproteinase termasuk interstitial collagenases (MMP-1,-2 dan -3) yang membelah menjadi kolagen tipe I, II dan III; gelatinases (MMP-2 dan 9), yang merubah kolagen tidak berbentuk sebaik fibronectin; stromelysin (MMP-3, 10,dan 11), yang beraksi pada berbagai komponen ECM, termasuk proteoglycans, laminin, fibronectin dan kolagen tak berbentuk; dan keluarga ikatan membrane MMPs. MMPs diproduksi oleh fibroblast, makrofag, neutrofil, sel synovial, dan beberapa sel epitel. Sekresinya dipicu oleh growth factor (PDGF, FGF2), sitokin (IL-1, TNF), dan fagositosis dalam makrofag dan di hambat oleh TGF- $\beta$  dan steroid. Enzim kolagen membelah kolagen di bawah kondisi fisiologis. Mereka disintesis secara tersembunyi (procollagenase) yang diaktivasi secara kimiawi, seperti radikal bebas diproduksi selama oksidasi leukosit, dan enzim proteinase (plasmin). Sekali dibentuk, enzim kolagen yang diaktivasi secepatnya dihambat oleh golongan jaringan spesifik penghambat enzim metalloproteinase, yang diproduksi oleh hamper seluruh sel mesenkimal, hal ini mencegah



aksi enzim protease yang tidak terkontrol. Serat kolagen membentuk bagian utama dari jaringan ikat dalam perbaikan dan penting untuk membangun kekuatan penyembuhan luka .(2)

Akumulasi jaringan kolagen tergantung tidak hanya peningkatan sintesis kolagen namun juga penurunan degradasi. Ketika jahitan diangkat dari luka, biasanya di akhir minggu pertama, kekuatan luka  $\pm$  10% dari kulit normal. Kekuatan luka segera meningkat hingga 4 minggu kemudian, melambat hingga kira-kira tiga bulan setelah dilakukan luka insisi dan tensile strength mencapai kira-kira 70% – 80% dari kulit normal. Tensile strength pada luka yang lebih rendah mungkin berlangsung seumur hidup. Pemulihan tensile strength merupakan hasil dari sintesis kolagen lebih dari degradasi kolagen selama 2 bulan pertama penyembuhan dan selanjutnya dari modifikasi struktur serat kolagen setelah sintesis kolagen.(14)

## 2.2. Tinjauan Khusus Propolis

### 2.2.1. Gambaran Umum Propolis

Propolis (getah lebah) adalah produk sarang lebah yang dibuat oleh lebah dari spesies *Apis mellifera*, menggunakan zat resin yang dikumpulkan dari berbagai tanaman. Zat ini dicampur dengan enzim - glikosidase dari air liur mereka, dicerna sebagian, dan ditambahkan ke lebah lilin untuk membentuk produk akhir. Kata "propolis" berasal dari bahasa Yunani, dimana "pro" yang berarti pertahanan dan kata "polis", yang berarti kota atau komunitas atau sarang lebah, memiliki peran penting dalam melindungi, memperkuat, dan memperbaiki sarang.(17)

Propolis berfungsi untuk menutup lubang dan retakan serta untuk merekonstruksi sarang lebah. Hal ini juga digunakan untuk menghaluskan permukaan bagian dalam sarang lebah, mempertahankan suhu internal sarang (35 ° C), mencegah pelapukan dan invasi oleh predator. Setiap penyerang dibungkus dengan propolis dan mati karena asfiksia, kemudian tubuh diawetkan, yang mencegah pembusukan sarang lebah. Propolis juga merupakan penghalang bagi jamur dan ragi, bakteri, virus, dan hujan. Selanjutnya, propolis mengeraskan dinding sel dan berkontribusi pada lingkungan internal yang aseptik.(18)

Propolis terutama terdiri dari resin (50%), lilin (30%), minyak atsiri (10%), serbuk sari (5%), dan senyawa organik lainnya (5%), di antaranya adalah senyawa fenolik, ester, flavonoid, terpen , aldeyda aromatik dan alkohol. komposisi ini berbeda secara signifikan dengan asal botani dan geografis dan bergantung pada kondisi iklim, medan, ketersediaan air, dan faktor lingkungan lainnya.(17)

Penemuan terbaru menyatakan bahwa propolis pada kologi lebah madu memainkan peran penting pada level imunitas koloni disbanding pertahanan ,elawan parasite dan pathogen.(19). Dua belas

jenis flavonoid, yaitu, pinocembrin, acacetin, chrysin, rutin, luteolin, kaempferol, apigenin, myricetin, catechin, naringenin, galangin, dan quercetin; dua asam fenolik, asam caffeic dan asam sinamat; dan satu turunan stilben yang disebut resveratrol. Flavonoid merupakan salah satu senyawa alami yang tersebar luas pada tumbuhan yang disintesis dalam jumlah sedikit (0,5-1,5%) dan dapat ditemukan hampir pada semua bagian tumbuhan. Flavonoid mempunyai komposisi 90% Diosi dan 10% hespiridin, dimana mempunyai efek meningkatkan vaskularisasi dan proteksi pada endotelium vaskular. Dari hasil studi klinik dan eksperimen flavonoid dapat meningkatkan vaskularisasi dan menurunkan oedem. Pada penelitian terbaru membuktikan bahwa flavonoid mempunyai efek antiinflamasi, antioksidan. Kandungan flavonoid juga diyakini mempunyai manfaat dalam proses penyembuhan luka. Propolis juga mengandung vitamin penting, seperti vitamin B1, B2, B6, C, dan E serta mineral bermanfaat seperti magnesium (Mg), kalsium (Ca), kalium (K), natrium (Na), tembaga (Cu), seng. (Zn), mangan (Mn), dan besi (Fe). Beberapa enzim, seperti suksinat dehidrogenase, glukosa-6-fosfatase, adenosin trifosfatase, dan asam fosfatase, juga terdapat dalam propolis. (10)

Propolis dan ekstraknya memiliki banyak aplikasi dalam mengobati berbagai penyakit karena sifat antiseptik, anti-inflamasi, antioksidan, antibakteri, antimikotik, antijamur, antiulkus, antikanker, dan imunomodulator.(20)

Pada penelitian terbaru membuktikan bahwa flavonoid mempunyai efek antiinflamasi, antioksidan Kandungan flavonoid juga diyakini mempunyai manfaat dalam proses penyembuhan luka . Efek antioksidan ditunjukkan dari kandungan yang terdapat dalam flavonoid yaitu adanya caffeic acid phenetyl ester (CAPE) yang merupakan antioksidan tingkat tinggi.(21) (22)

Propolis banyak digunakan dalam produk dermatologis seperti krim dan salep. Penggunaannya dalam produk perawatan kulit

didasarkan pada antialergi, anti-inflamasi, sifat antimikroba, dan tindakan promotif pada sintesis kolagen. Sebuah studi baru-baru ini membandingkan efek propolis dan obat konvensional silver sulfadiazine menunjukkan bahwa propolis terutama menurunkan aktivitas radikal bebas dalam penyembuhan dasar luka yang mendukung proses perbaikan. Propolis juga menunjukkan metabolisme kolagen positif pada luka selama proses penyembuhan dengan meningkatkan kandungan kolagen jaringan.(23)

## **2.2. Tinjauan khusus asap cair tempurung kelapa**

Pohon kelapa (*Cocos nucifera* L., *Arecaceae*) adalah tanaman yang berasal dari negara-negara Asia Tenggara dan banyak ditanam dan digunakan di negara-negara tropis seperti Indonesia, namun pemanfaatan kelapa di Indonesia kurang diminati masyarakat nasional(24) Tempurung kelapa diketahui mengandung selulosa, hemiselulosa dan lignin, yang memungkinkan tempurung kelapa dapat digunakan sebagai asap cair dengan pirolisis (25). Asap cair kelapa mengandung senyawa fenolik yang diketahui memiliki kemampuan anti inflamasi dalam penyembuhan luka, seperti 2- metoksifenol (guaiakol), fenol, 4-etil-2-metoksifenol (EMP), asam askorbat dan flavonoid (Surboyo et al., 2019a). Fenol dan guaiacol dapat menurunkan ekspresi pro-inflamasi sitokin seperti tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) dan interleukin 1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) oleh mengikat spesies oksigen reaktif (ROS) dan menghambat oksida nitrat (NO), dan mereka mengurangi sintesis prostaglandin E2 dengan menghambat siklooksigenase (26). Asap cair tempurung kelapa juga mempromosikan penyembuhan luka dengan meningkatkan proliferasi fibroblas dan kolagen (27)

Sebuah penelitian yang menguji pemberian topikal asap cair tempurung kelapa terhadap ekspresi fibroblast, VEGF , dan FGF2 dengan metode imunohistokimia pada luka ulkus akibat trauma pada rongga mulut, ditemukan peningkatan ekspresi fibroblast, VEGF , dan FGF2 pada hari ke

tujuh pemberian dibandingkan dengan pemberian topical Benzylamine hydrochloride dan air suling . (11). Asap cair tempurung kelapa juga mampu mengikat radikal bebas dan menghambat radikal superoksida, yang mempengaruhi produksi sitokin pro-inflamasi dan proangiogenik, dan dapat menstabilkan jumlahnya HIF-1 $\alpha$ , yang berperan dalam meningkatkan produksi VEGF.(28)(29)

Sebuah penelitian oleh Riskia dkk menyatakan bahwa Secara makroskopis dan mikroskopis didapatkan bahwa pemberian asap cair dosis bertingkat berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka bakar pada kelinci(30)

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Meircurius dkk menyatakan bahwa Asap cair tempurung kelapa memiliki efek signifikan pada penyembuhan luka ulkus diabetes pada tikus dengan dosis 1x sehari (26)

### **2.3. Tinjauan khusus Transforming Growth Factor Beta (TGF $\beta$ )**

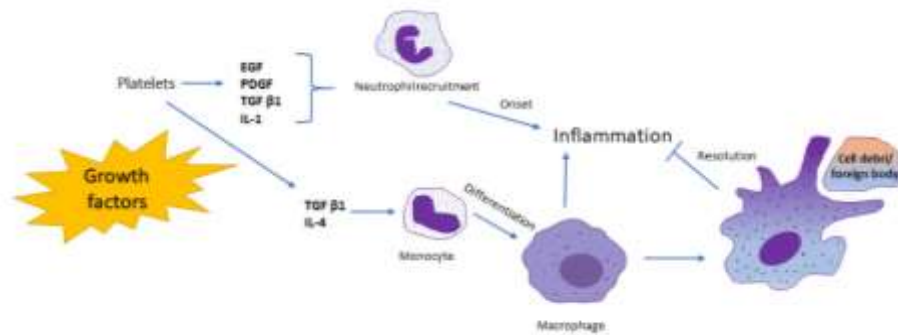
TGF- $\beta$  superfamily pada manusia terdiri atas 33 jenis protein yang memainkan peran signifikan pada pensinyalan seluler dimediasi oleh regulasi homeostasis jaringan di organisms multiseluler.(31) TGF- $\beta$  merupakan sitokin multifungsi yang memodulasi proliferasi, pertumbuhan, diferensiasi, adesi dan kelangsungan hidup sel, selain itu juga berperan dalam produksi protein matriks ekstraselular. TGF- $\beta$  merupakan protein sekresi yang terdiri dari tiga isoform yakni TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 dan TGF- $\beta$ 3. TGF- $\beta$ 1, merupakan anggota utama dari kelompok ini yang telah banyak diketahui perannya. TGF- $\beta$  merupakan superfamili protein yang dikenal sebagai faktor pengatur transformasi beta superfamili, yang meliputi inhibins, aktivin, dan hormon anti-mullerian. TGF- $\beta$  adalah faktor pertumbuhan multifungsi yang penting, yang memiliki sifat immunomodulator dan fibrogenik.(32) Platelet, makrofag, neutrophil, fibroblast dan beberapa tipe sel lainnya memproduksi TGF- $\beta$  . Inilah kunci dari sitokin yang menginisiasi jalur pensinyalan intraseluler dengan

mengikat reseptor serine threonine kinase yang mempengaruhi transkripsi gen yang merupakan produk dari semua fase penyembuhan luka. Signal TGF- $\beta$  melewati reseptor transmembrane serine threonine kinase kemudian menginduksi cross fosforilasi pada 2 tipe reseptor yang memfasilitasi pengikatan reseptor intraseluler yang meregulasi protein Smad. (33)

TGF- $\beta$  terlibat dalam sejumlah proses penyembuhan luka yaitu proses inflamasi, menstimulasi angiogenesis, proliferasi fibroblast, sintesis dan deposit kolagen dan remodeling matriks ekstraseluler. Menariknya, pada Luka kronik menunjukkan hilangnya pensinyalan TGF- $\beta$ (6)

### 2.3.1. Mekanisme TGF beta pada penyembuhan luka

Segera setelah terjadinya luka, trombosit berkumpul di lokasi luka untuk membentuk sumbat fisik untuk menutup aliran darah bebas dari pembuluh yang rusak. Bekuan fibrin dan lingkungan mikro luka melepaskan mediator pro-inflamasi dan faktor lain yang merekrut neutrofil ke lokasi luka untuk membersihkan kotoran dan infeksi luka, jika ada, dan memulai fase inflamasi. Fase inflamasi lanjut ditangani oleh makrofag yang signifikan dalam membersihkan jaringan luka apoptosis termasuk leukosit defensif, suatu tindakan yang menghasilkan resolusi inflamasi yang mutlak penting untuk migrasi sel proliferaatif. EGF, faktor pertumbuhan epidermis; PDGF, faktor pertumbuhan turunan trombosit; TGF $\beta$ , mengubah faktor pertumbuhan ; IL1(interleukin 1); IL4 (interleukin 4).(14)



Gambar 2.4. Mekanisme TGF beta pada penyembuhan luka tahap Inflamasi

TGF- $\beta$ 1 meningkatkan angiogenesis dengan mempromosikan sel progenitor endotel untuk memfasilitasi suplai darah ke lokasi luka. TGF- $\beta$ 1 memainkan peran utama dalam diferensiasi myofibroblast yang merupakan target ampuh untuk mengobati bekas luka hipertrofik dan keloid. TGF  $\beta$ 1 memiliki banyak peran dalam tubuh termasuk diferensiasi seluler, regulasi ketebalan dan penyembuhan luka. Khususnya pada luka bakar, TGF 1 telah dikaitkan dengan produksi kolagen dan pembentukan bekas luka selama proses jaringan parut

#### 2.4. Peran Flavonoid Dalam Penyembuhan Luka

Sejumlah senyawa biologis yang terkandung dalam propolis dan asap cair tempurung kelapa terlibat dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid sebagai salah satu komponen biologi pada propolis dan asap cair tempurung kelapa telah banyak diteliti berperan sebagai antioxidant, anti inflamasi, dan antimicroba. (34,35)

Pada fase awal penyembuhan luka, neutrofil adalah sel imun pertama yang direkrut ke dalam jaringan yang terluka, Sel ini memainkan peran sentral dalam membunuh mikroba dan mendorong penyembuhan luka. (13)(12) Neutrofil mengendalikan patogen yang menyerang dengan memproduksi

berbagai zat antimikroba—reaktif spesies oksigen (ROS), peptida antimikroba, dan protease antimikroba—dan dengan memfagositnya dengan bantuan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET). Pada fase ini, flavonoid dapat mencegah kerusakan akibat radikal bebas dengan berbagai cara. Salah satu caranya adalah pemusnahan langsung radikal bebas. Flavonoid dioksidasi oleh radikal, menghasilkan radikal yang lebih stabil dan kurang reaktif. Dengan kata lain, flavonoid menstabilkan ROS dengan bereaksi dengan senyawa reaktif radikal. Jumlah ROS yang berlebih mengganggu keseimbangan oksidan-antioksidan. Hal ini tidak hanya meningkatkan jalur pensinyalan yang mengatur sekresi sitokin/kemokin proinflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) dan MMP, tetapi juga terlibat dalam penuaan dini fibroblas.<sup>75,76</sup> Hal ini berkontribusi lebih lanjut ke kronisitas luka karena fibroblas tua menghasilkan peningkatan kadar protease (termasuk MMP 2, 3, dan 9), dan lebih sedikit protease inhibitor.

Siklooksigenase dan lipoksigenase berperan penting sebagai mediator inflamasi. Keduanya terlibat dalam pelepasan asam arakidonat, yang merupakan titik awal respons peradangan. Neutrofil yang mengandung lipoxygenase menghasilkan senyawa kemotaktik dari asam arakidonat. Senyawa fenolik terbukti menghambat jalur siklooksigenase dan 5-lipoksigenase.<sup>(36)</sup> Penghambatan ini mengurangi pelepasan asam arakidonat.<sup>(37)</sup> Mekanisme yang tepat dimana flavonoid menghambat enzim ini belum jelas. Quercetin, khususnya, menghambat aktivitas siklooksigenase dan lipoksigenase, sehingga mengurangi pembentukan metabolit inflamasi ini.<sup>(38)</sup>

Neutrofil juga mengeluarkan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan, Sitokin yang dilepaskan oleh neutrofil selama apoptosis bersifat kemotaktik untuk monosit, yang mulai tiba pada 5 hingga 6 jam pasca cedera. Monosit ini berdiferensiasi menjadi makrofag, yang dapat bertahan selama beberapa minggu di lokasi luka. Makrofag mengalami perubahan fenotipik selama proses penyembuhan, yang membantu mentransisikan lingkungan mikro luka



dari keadaan proinflamasi menjadi keadaan proresolusi. Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) memainkan peran dalam perubahan fenotip makrofag pro-inflamasi (M1) menjadi makrofag anti inflamasi (M2). Peran TGF-  $\beta$  ini semakin diperkuat oleh flavonoid. Sehingga fase inflamasi tidak berkepanjangan. Selain itu, konversi makrofag dari fenotip proinflamasi menjadi antiinflamasi sangat penting untuk penyembuhan luka. Jika konversi fenotipik ini tidak terjadi dapat menyebabkan perkembangan luka kronis.(39,40)

Makrofag proinflamasi juga mengeluarkan mediator inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-17 dan IL-1 $\beta$ , ROS, dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), yang memiliki efek negatif pada lingkungan mikro luka pada konsentrasi tinggi.(41) Oksida nitrat bereaksi dengan radikal bebas, sehingga menghasilkan peroksinitrit yang sangat merusak. Flavonoid digunakan sebagai antioksidan dengan jalan memusnahkan langsung radikal bebas sehingga tidak dapat lagi bereaksi dengan oksida nitrat, hal ini menghasilkan lebih sedikit kerusakan (16). (42)

Penyembuhan luka dipromosikan oleh faktor-faktor transkripsi erythroid 2 terkait faktor 2 (Nrf2) dan faktor transkripsi faktor nuklir kappa B (NF- $\kappa$ B) melalui efek anti-inflamasi dan antioksidannya atau melalui sistem kekebalan tubuh. Nrf2 mengatur peradangan terkait perbaikan dan melindungi terhadap akumulasi ROS yang berlebihan, sedangkan Nf- $\kappa$ B mengaktifkan respon imun bawaan, proliferasi sel, dan migrasi sel dan memodulasi ekspresi matriks metaloproteinase, sekresi, dan stabilitas sitokin dan faktor pertumbuhan untuk penyembuhan luka.(43) Senyawa bioaktif, flavonoid,meningkatkan aktivasi Nrf2. Nrf2 berfungsi sebagai sinyal pertahanan di bawah tekanan oksidatif dan melindungi sel dengan menurunkan ROS . Flavonoid menghambat ekspresi faktor nuklir kappa B (NF- $\kappa$ B) dan mengurangi tingkat mediator inflamasi seperti prostaglandin E2 (PGE2), leukotriene B4 (LTB-4), interleukin 1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF -), interleukin 6 (IL-6), dan interferon (IFN).(44)

Peran sebagai antimikroba yang dimiliki oleh flavonoid juga menjadi penunjang dalam mempercepat penyembuhan luka. Beberapa virus yang dilaporkan dihambat oleh aktivitas flavonoid adalah virus herpes simpleks, virus pernapasan syncytial, virus parainfluenza, dan adenovirus. Quercetin dilaporkan menunjukkan kemampuan antiinfeksi dan antireplikasi.(43) Flavonoid juga telah diidentifikasi sebagai senyawa polifenol yang mampu memperlihatkan aktivitas antibakteri melalui berbagai mekanisme. Menurut berbagai penelitian, flavonoid dapat menekan sintesis asam nukleat, fungsi membran sitoplasma, dan metabolisme energi pada bakteri.(45) Flavonoid dapat memperpendek masa penyembuhan luka dengan mempengaruhi pemecahan kolagen dan aktivitas MMP-2 setelah terapi 24 jam. Flavonoid juga mempercepat angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi mRNA VEGF-c, Ang-1/Tie-2, TGF-, dan Smad-2/3.(40)

Jalur pensinyalan TGF- $\beta$  mengontrol sejumlah fungsi biologis, seperti pembelahan sel, proliferasi, kematian, plastisitas, dan migrasi . Jalur ini terkait dengan berbagai proses penyembuhan luka, termasuk inflamasi, promosi angiogenesis, peningkatan pertumbuhan fibroblas, sintesis dan deposisi kolagen, dan remodeling matriks ekstraseluler baru. Hesperidin, quercetin, glycitin, naringin, dan genistein adalah flavonoid yang dikaitkan dengan penyembuhan luka melalui jalur ini.(46)