

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit memiliki peran penting dalam melindungi tubuh dari berbagai ancaman seperti infeksi, suhu yang ekstrim, dan radiasi sinar matahari. (Arfani, 2021; Butarbutar & Chaerunisaa, 2021) Akan tetapi, kulit sangat rentan terhadap kerusakan, seperti luka yang ditimbulkan oleh cedera. Luka merupakan kondisi dimana terjadi kerusakan fungsi pelindung kulit yang disertai hilangnya kontinuitas jaringan epitel dengan atau tanpa kerusakan jaringan lain seperti otot, tulang dan saraf, yang disebabkan oleh beberapa faktor yaitu tekanan, sayatan dan luka akibat operasi. (Anita, 2021; Butarbutar & Chaerunisaa, 2021) Pada beberapa kasus, luka pada kulit akan sembuh dengan sendirinya tanpa penanganan dokter. Namun, kondisi tertentu seperti luka yang terlalu besar atau terlalu dalam, menyebabkan kulit akan kehilangan kemampuannya untuk menyembuhkan diri sendiri. (Anita, 2021; Salsabillah, 2021)

Proses penyembuhan luka melalui beberapa tahap yaitu penghentian perdarahan (hemostasis), peradangan (inflamasi), pembangunan jaringan baru, dan penguatan jaringan. Proses ini terjadi dan saling berhubungan antara sel inflamasi, epitel, endotel, trombosit, dan fibroblas yang berinteraksi untuk memperbaiki kerusakan jaringan. Adanya suatu luka memicu munculnya sitokin dan faktor pertumbuhan untuk merangsang respon inflamasi dengan menarik sel-sel inflamasi ke area luka. Dalam tahap tersebut berperan faktor-faktor pertumbuhan (*growth factor*) seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan IL6 (interleukin 6). IL-6 merupakan mediator proinflamasi yang muncul ketika terjadi reaksi inflamasi akibat adanya luka. Kemunculan VEGF menunjukkan bahwa luka mengalami penyembuhan dari fase inflamasi hingga fase proliferasi. VEGF merupakan faktor angiogenik yang berfungsi membentuk pembuluh darah baru pada jaringan luka.

Perawatan untuk semua jenis luka tergantung pada jenis dan kondisi pasien. Misalnya, luka sayatan atau luka akibat benda tajam harus segera diobati berapapun ukurannya, karena luka sekecil apapun dapat mengakibatkan terjadinya infeksi terutama pada kondisi daya tahan tubuh yang melemah. Bahkan garukan akibat rasa gatal juga dapat menyebabkan luka yang harus segera diobati untuk mencegah terjadinya infeksi (Dogan, 2019; Lei et al., 2019). Perawatan luka yang segera dan tepat sangat penting untuk mencegah kehilangan *air trans-epidermal* dan infeksi mikroba untuk mempercepat waktu penyembuhan luka (Bagchi, Das, & Roy, 2020; Lei et al., 2019; Shukla, Sharma, Gupta, & Yashavarddhan, 2019).

Dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran, saat ini tersedia berbagai metode perawatan luka, termasuk pembalut luka, perawatan terapeutik, dan pengobatan (Islam, Islam, Rahman, Rahman, & Khan, 2021; Tort et al., 2020). Oleh karena itu, pemilihan metode untuk jenis luka tertentu diperlukan

untuk penyembuhan yang lebih cepat. Beberapa jenis metode dressing konvensional diantaranya yaitu: kain kasa, plester, serat, perban alami atau sintetis, dan kapas. Akan tetapi, bahan tersebut dapat memberikan lingkungan yang lembab ke daerah yang terluka sehingga saat ini diganti dengan metode *dressing* modern dengan formulasi lebih baik (Boateng, 2020; Lei et al., 2019; Li, Sun, & Wu, 2022). Dressing modern dirancang tidak hanya untuk melindungi daerah yang terluka dari infeksi eksternal tetapi juga untuk menjaga agar luka tetap terhidrasi dan mempercepat penyembuhan (Boateng, 2020; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

Aquadest diketahui sebagai cairan yang efektif untuk irigasi luka, mudah didapatkan, murah dan aman untuk irigasi luka. Aquadest adalah air yang telah melalui berbagai proses penyaringan untuk menghilangkan kontaminan. Proses penyulingan pada aquadest dapat menghilangkan patogen yang ditularkan melalui air (Riza & Bukit, 2022). Namun saat ini, sebagian besar pembalut luka modern yang dikomersialkan adalah berbahan dasar polimer sintetis. Saat ini, berbagai biomaterial alami seperti gelatin juga sering menjadi alternatif utama penggunaannya dalam pengobatan luka (Tanaka, Nagate, & Matsuda, 2005; Tort et al., 2020; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

Gelatin merupakan biomaterial alami yang sangat kompatibel karena menyerupai matriks ekstraseluler jaringan tubuh manusia. Gelatin dianggap sebagai biomaterial yang fleksibel dan stabil, sehingga dapat dipilih sebagai bahan berbagai produk medis yang bersifat implant (Li et al., 2022; Liu et al., 2022; Mubarokah, 2019). Jaipan et. al menyatakan bahwa gel bioadhesive berbasis gelatin menjadi prioritas utama penyembuhan luka karena biaya produksinya yang lebih rendah, tingkat penyembuhan yang lebih cepat, dan aplikasi yang mudah (Anugrah, Sari, & Sinulingga, 2022; Hanifatunnisa, 2020; Kardikadewi, 2019). Studi oleh (Islam et al., 2021), menunjukkan bahwa gelatin yang dikemas dalam bentuk gelatin-based instant gel-forming volatile spray memiliki dampak positif terhadap penyembuhan luka. Aplikasi gelatin juga berpengaruh terhadap peningkatan kadar growth faktor yang mempercepat penyembuhan luka. (Dianti, 2018; Kardikadewi, 2019; Tanaka et al., 2005)

Pada penelitian ini, peneliti ingin mengetahui efektivitas terapi gelatin terhadap penyembuhan luka pada tikus Wistar melalui pemberian gelatin spray yang dibandingkan dengan aquadest.

1.2 Teori

1.2.1 Tinjauan umum luka

Luka adalah suatu keadaan dimana rusaknya kontinuitas jaringan kulit normal, struktur anatomi dan fungsinya yang meliputi jaringan epitel dengan atau tanpa kerusakan jaringan lain seperti otot, tulang dan saraf akibat proses patologis yang berasal dari lingkungan internal maupun eksternal dan mempengaruhi organ tertentu (Abdullah, 2022; Mustamu, Mustamu, & Hasim, 2020; Nasution, 2020).

Penampilan luka dapat sangat bervariasi tergantung pada lokasi luka, mekanisme cedera, kedalaman cedera, waktu timbulnya cedera (akut vs kronis), dan sterilitas luka, serta beberapa faktor lainnya (Herman & Bordoni, 2020).

Luka dapat diklasifikasikan secara umum menjadi 2 yaitu luka akut dan kronis. Kedua jenis luka selanjutnya dapat dikategorikan berdasarkan penyebab cedera, tingkat keparahan/kedalaman luka, dan sterilitas dasar luka. Luka akut selanjutnya dapat diklasifikasikan menjadi luka terbuka dan tertutup. Luka terbuka adalah cedera dimana integritas kulit terganggu dan jaringan di bawahnya terbuka. Sebaliknya, luka tertutup adalah cedera yang jaringan di bawahnya telah rusak namun kulit di atasnya masih utuh (Herman & Bordoni, 2020). Beberapa diantaranya yaitu:

1. Sayatan atau luka sayatan, disebabkan oleh benda bersih dan bermata tajam seperti pisau, silet, atau pecahan kaca.
2. Laserasi, luka tidak beraturan seperti robekan yang disebabkan oleh trauma benda tumpul. Laserasi dan sayatan mungkin tampak linier (beraturan) atau berbentuk bintang (tidak teratur).
3. Abrasi (goresan), luka dangkal yang menyebabkan lapisan kulit paling atas (epidermis) terkelupas. Abrasi seringkali disebabkan oleh terjatuh pada permukaan yang kasar seperti aspal, kulit pohon atau beton.
4. Avulsi, cedera dimana struktur tubuh terlepas secara paksa dari titik masuk normalnya; jenis amputasi yang ekstremitasnya ditarik, bukannya dipotong. Jika digunakan untuk merujuk pada avulsi kulit, istilah 'degloving' terkadang juga digunakan sebagai sinonim.
5. Luka tusuk, disebabkan oleh benda yang menusuk kulit, seperti serpihan, paku, pisau, atau gigi tajam.
6. Luka tembus, disebabkan oleh adanya benda seperti pisau yang masuk dan keluar dari kulit.
7. Luka tembak, disebabkan oleh peluru atau proyektil serupa yang masuk atau menembus tubuh. Mungkin ada dua luka, satu di tempat masuk dan satu lagi di tempat keluar, yang umumnya disebut sebagai "*through-and-through*".
8. Luka kritis, termasuk luka bakar besar yang sudah terbelah. Luka ini dapat menyebabkan perubahan hidroelektrolitik dan metabolik yang serius termasuk kehilangan cairan, ketidakseimbangan elektrolit, dan peningkatan katabolisme.

Luka berdasarkan gambaran derajat luka oleh (Andriani, 2018; Mubarakah, 2019) dijabarkan sebagai berikut:

1. Stadium I: Luka superfisial (non blancing erithema) yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.
2. Stadium II: Luka (partial thickness) yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis. Tandanya adalah abrasi, blister atau lubang yang dangkal.
3. Stadium Luka III: (full thickness) yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang mendasarinya.

4. Stadium IV:Luka (full thickness) yang telah mencapai lapisan otot. tendon. dan tulang dengan adanya destruksi kerusakan yang luas.

1.2.2 Penyembuhan luka

Secara fisiologis, tubuh dapat memperbaiki kerusakan jaringan kulit sendiri yang dikenal dengan penyembuhan luka (Febrianti, Tahir, & Yusuf, 2019; Primadina, Basori, & Perdanakusuma, 2019). Penyembuhan luka adalah respon organisme terhadap kerusakan jaringan atau organ dan usaha untuk mengembalikannya ke keadaan homeostatis sedemikian rupa sehingga tercapai stabilitas fisiologis jaringan atau organ dimana terjadi reorganisasi jaringan kulit yang disebabkan oleh pembentukan jaringan fungsional epitel yang menutupi luka (Arrochman et al., 2020; Bagchi et al., 2020; Boateng, 2020; Mardiyantoro, Munika, Sutanti, Cahyati, & Pratiwi, 2018). Sifat penyembuhan semua luka adalah sama, dengan variasi tergantung pada lokasi luka, tingkat keparahan luka dan luasnya luka. Selain itu, penyembuhan luka dipengaruhi oleh kemampuan sel dan jaringan untuk beregenerasi (Iacob et al., 2020; Tort et al., 2020; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020). Metode penyembuhan luka didasarkan pada jenis atau metode penyembuhannya, yaitu penyembuhan luka primer (*primary intent*), sekunder (*secondary intent*) dan tersier (*tertiary intent atau delay primary intent*) (Al-Nimry, Dayah, Hasan, & Daghmash, 2021; Liu et al., 2022; Masson-Meyers et al., 2020).

1. Penyembuhan luka primer (*primary intention*)

Penyembuhan luka secara primer merupakan luka yang ditutup dengan merapatkan kembali luka dengan menggunakan alat bantu agar bekas luka (scar) tidak ada atau minimal, contohnya: luka sayatan, luka robekan, dan luka operasi yang dapat sembuh dengan alat bantu berupa jahitan, stapler, tape eksternal, atau lem perekat kulit. Menutup luka dengan cara ini memiliki risiko infeksi yang rendah serta tidak ada kekhawatiran tepi luka akan terpisah (dehiscing) akibat ketegangan pada garis sayatan, meninggalkan bekas luka minimal, dan membantu penyembuhan luka lebih cepat.

2. Penyembuhan luka sekunder (*secondary intention*)

Pada penyembuhan luka sekunder, proses penyembuhan memerlukan proses granulasi (pertumbuhan sel), kontraksi, dan epitelisasi (penutupan epidermis) untuk menutup luka karena kulit mengalami kehilangan banyak jaringan. Pada luka dengan proses penyembuhan sekunder ini, jika tidak dilakukan jahitan akan memungkinkan luka akan terbuka kembali dan kemungkinan terjadinya nekrosis (mati) sangat besar. Waktu penyembuhan luka sekunder dapat berlangsung sangat lambat. Seringkali penyembuhan luka dapat terhenti pada salah satu fase penyembuhan luka terutama pada luka yang parah atau kronis.

3. Penyembuhan luka tersier (*delayed primary*)

Penyembuhan luka tersier sering disebut dengan intensi primer tertunda dan digunakan ketika ada kebutuhan untuk menunda penutupan luka. Proses penyembuhan luka secara tersier ini terjadi apabila pada proses penyembuhan luka

secara primer mengalami infeksi benda asing sehingga penyembuhannya terlambat, contohnya: luka operasi yang terinfeksi. Dengan jenis penutupan ini, ada jangka waktu yang direncanakan dimana lapisan permukaan luka dibiarkan terbuka. Jika situasinya memungkinkan, nantinya lapisan-lapisan ini ditutup dengan cara yang mirip dengan apa yang dilakukan dengan intensi primer, namun dalam kasus ini, prosesnya lebih lama. Selain itu, penyembuhan luka tersier mungkin termasuk menutup dasar luka dengan menggunakan cangkok kulit, penutup kulit, atau pengganti kulit.

Berdasarkan waktu penyembuhannya, luka dapat dibagi menjadi dua yaitu luka akut dan luka kronis. (Masson-Meyers et al., 2020)

1. Penyembuhan luka akut adalah proses penyembuhan yang terdiri dari fase-fase yang berdasarkan interaksi tingkat molekuler, seluler, dan matriks ekstraseluler yang akan terjadi suatu penutupan luka dalam waktu beberapa hari hingga minggu.
2. Penyembuhan luka kronis ketika proses penyembuhan tidak terjadi seperti yang diharapkan dan luka terhenti pada fase inflamasi atau terdapat ketidakseimbangan antara metaloproteinase (MMP) dan penghambat jaringan metaloproteinase (TIMP) yang terkait, terutama selama fase pembentukan jaringan. Penyembuhan luka kronis dapat terjadi akibat hipoksia jaringan lokal, kolonisasi / infeksi bakteri, cedera iskemia yang berulang, serta perubahan seluler dan sistemik.

(Bagchi et al., 2020; Dogan, 2019; Liu et al., 2022; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020) membagi proses penyembuhan luka dibagi dalam empat fase:

1. Fase hemostatis

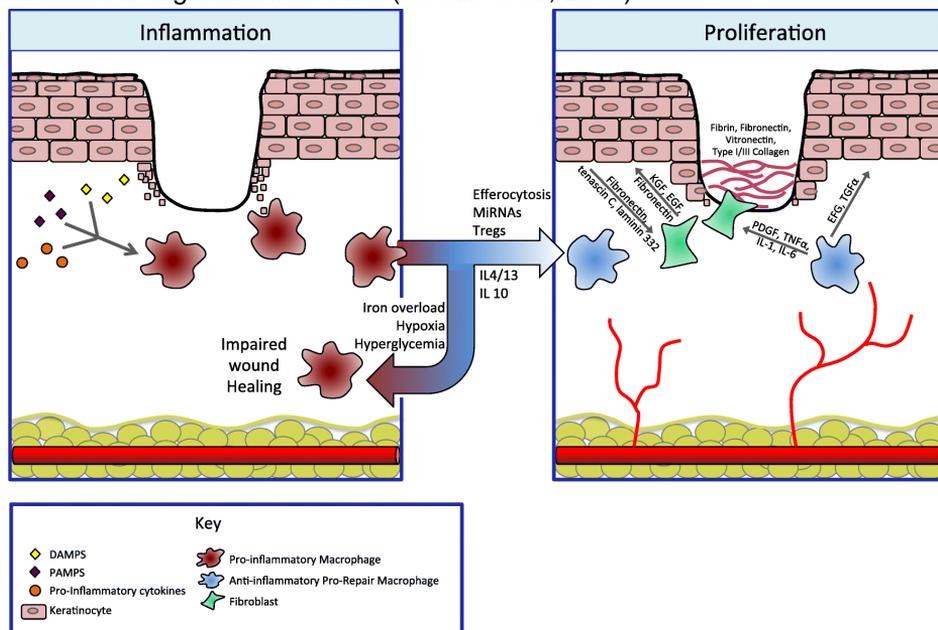
Fase hemostasis terjadi segera setelah perlukaan. Fase ini bertujuan menghentikan perdarahan. Platelet merupakan bagian utama yang berperan dalam fase ini. Platelet akan membentuk agregat dan mengalami degranulasi, sehingga terjadi formasi pembekuan darah. Platelet akan mensekresikan beberapa macam sitokin dan *growth factor*. Terjadinya aktivasi platelet yang disertai adanya eritrosit dan fibrin akan membentuk fibrin plug yang mengisi area luka. Fibrin plug akan mengering dan membentuk scrub yang berfungsi melindungi luka, mencegah kehilangan darah dalam jumlah banyak, serta barrier terhadap infeksi bakteri.

2. Fase Inflamasi

Fase inflamasi disebut juga fase pertahanan yang dimulai segera pada saat perlukaan yang biasanya berlangsung empat sampai enam hari. Fase inflamasi memiliki karakteristik yaitu rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), dolor (nyeri), dan *functio laesa* (ketidakmampuan). Fase ini bertujuan menghilangkan debris patogen dan menyiapkan daerah luka untuk membentuk jaringan baru. Pada fase sebelumnya, platelet mengalami degranulasi yang akan mengeluarkan sitokin *growth factor*. Sitokin dan *growth factor* akan memicu respon inflamasi dengan cara menarik sel inflamasi ke daerah luka yaitu neutrofil dan makrofag (Primadina et al., 2019). Terdapat dua proses utama pada fase ini, yaitu respon vaskuler dan respon inflamasi. Respon vaskuler diawali dengan respon hemostatic tubuh selama 5 detik

pasca luka. Sekitar jaringan yang luka mengalami iskemia yang merangsang pelapisan histamine dan vasoaktif yang menyebabkan vasodilatasi, pelepasan trombosit, reaksi vasodilatasi dan vasokonstriksi, dan pembentukan lapisan fibrin. Respon inflamasi adalah reaksi non spesifik tubuh dalam mempertahankan atau memberi perlindungan terhadap benda asing yang masuk kedalam tubuh. Fase inflamasi ditandai dengan adanya nyeri, bengkak, panas, kemerahan dan hilangnya fungsi jaringan. Tubuh mengalami aktifitas biokimia dan bioseluler, dimana reaksi tubuh memperbaiki kerusakan sel kulit, leukosit memberikan perlindungan dan membersihkan makrofag (Shukla et al., 2019).

Peristiwa hemostasis termasuk dalam respon vaskular, yang merupakan tahapan pencegahan hilangnya darah. Hemostasis terdiri dari tahapan konstriksi pembuluh darah, pembentukan sumbatan platelet, pembentukan bekuan darah sebagai hasil bekuan darah, dan pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah untuk menutup pembuluh darah yang rusak/ berlubang. Bekuan darah tersusun atas fibrin, fibronectin, vitronektin, trombospondin, eritrosit, dan platelet. Bekuan darah berfungsi sebagai pelindung sementara untuk luka dan bertindak sebagai transportasi sel inflamasi serta sebagai penghasil sitokin atau growth factors. Platelet merupakan salah satu penghasil sitokin, yang bertindak sebagai perantara aktivasi makrofag dan kemotaksis (Shukla et al., 2019).



Gambar 1. Reaksi inflamasi-proliferasi.

Selama fase inflamasi, makrofag pro inflamasi mendominasi. Mereka diaktifkan oleh sinyal bahaya seperti pola molekuler terkait patogen (PAMPs) dan pola molekuler terkait bahaya (DAMPs) serta sitokin pro-inflamasi. Peradangan yang terus-menerus menyebabkan luka yang tidak dapat disembuhkan. Biasanya, makrofag bertransisi ke fenotip anti-inflamasi sebagai respons terhadap sinyal seperti apoptosis dan engulfment neutrofil (eferositosis) serta sinyal imun lokal lainnya. Makrofag anti-inflamasi yang bersifat pro-penyembuhan ini bertanggung

jawab atas resolusi peradangan jaringan dan berkontribusi pada angiogenesis dan perbaikan jaringan. Selama fase proliferasi, pembuluh darah baru dan jaringan granulasi terbentuk dan keratinosit mengalami epitelisasi ulang. Makrofag pro-perbaikan mengirimkan sinyal ke fibroblas dan keratinosit itu sendiri. Ke keratinosit, mereka melepaskan faktor pertumbuhan epidermal (EGF) dan transformasi faktor pertumbuhan- α (TGF- α), yang mendorong proliferasi dan migrasi keratinosit. Melalui faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), TNF- α , IL-1, dan IL-6, makrofag pro-perbaikan memberi sinyal pada fibroblas untuk meletakkan jaringan granulasi, yang terdiri dari fibrin, fibronektin, dan juga kolagen. Selanjutnya, fibroblas merangsang proliferasi dan migrasi keratinosit melalui faktor pertumbuhan keratinosit (KGF), EGF, dan fibronektin. Keratinosit sendiri juga mengaktifkan fibroblas dalam umpan balik melalui produksi fibronektin, tenascin C, dan laminin

332

Bekuan darah di sekitar jaringan luka mengeluarkan sitokin *pro-inflammatory* dan *growth factors*, seperti TGF- β , PDGF, FGF, and EGF. Setelah perdarahan terkontrol, sel inflamatori bermigrasi ke dalam luka (kemotaksis) dan mengadakan fase inflamasi. Trombin merupakan mediator awal dan penting dalam bekuan darah yang dikeluarkan oleh platelet. Trombin berfungsi sebagai clot formation dan berperan dalam proses inflamasi karena menstimulasi sitokin pro-inflammatory, seperti CCL2, IL-6, dan IL-8 dan sitokin inflamatory, seperti IL-6, IFN- γ , IL-1 β , dan TNF- α (Andriani, 2018; Ayulian, 2018; Febrianti et al., 2019; Hana Nurul, 2022; Tanaka et al., 2005).

IL-6 memiliki peran penting di dalam proses regulasi terhadap infiltrasi leukosit, angiogenesis, dan akumulasi kolagen. Angiogenesis memiliki faktor seperti FGF- 1 dan FGF-2 ketika terjadi hipoksia jaringan. FGF-2 bekerja dengan menstimulasi sel endotelial untuk melepaskan aktivator plasminogen dan prokolagenase. Aktivator plasminogen akan mengubah plasminogen menjadi plasmin dan prokolagenase untuk mengaktifkan kolagenase, lalu akan terjadi digesti konstituen membran dasar. Ekspresi kolagenase menghasilkan proses perbaikan jaringan pada matriks ekstraselular dan juga memiliki peran penting dalam menginisiasi migrasi keratinosit dalam proses penyembuhan luka (Bagchi et al., 2020).

Interleukin-6 (IL-6) termasuk dalam salah satu kelompok sitokin pro-inflamasi sehingga sitokin ini berpeluang untuk dijadikan indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah. IL-6 beredar dalam bentuk multiple glycosylated dengan ukuran bervariasi antara 22-27 kDa. Peningkatan kadar IL-6 serum dapat menyebabkan penurunan regulasi produksi NO dengan menghambat endothelial nitric oxide synthase (eNOS) sehingga memfasilitasi pembentukan trombus dan akibatnya meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler. Peningkatan kadar penanda inflamasi berhubungan dengan disfungsi endotel dan untuk mengidentifikasi pasien dengan kondisi yang lebih parah (Ika Surya Cahyani, Dewi Sarihati, & Sri Arjani, 2020; Rose-John, 2020).

Kadar interleukin-6 meningkat pada pasien dengan obesitas dan resistensi insulin serta berkorelasi baik dengan IMT. Interleukin-6 terutama disekresi oleh adiposit terutama dari jaringan adiposa visceral, yang menghasilkan dua sampai tiga

kali lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan adiposa subkutan. Produksi interleukin-6 meningkat oleh jaringan adiposa selama obesitas. Peningkatan asam lemak dan interleukin-6 melalui sirkulasi hati menghasilkan peningkatan akumulasi lipid hati, hal ini berkontribusi terhadap perkembangan lesi aterosklerotik oleh efek parakrin, autokrin, dan endokrin (Ika Surya Cahyani et al., 2020; Rose-John, 2020).

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi kuat yang dihasilkan oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag yang teraktivasi, sel T, sel endotel, dan sel otot polos untuk merangsang respon kekebalan tubuh selama infeksi, telah diakui sebagai penanda potensial terkait dengan kejadian penyakit kardiovaskuler. Selain itu, IL-6 juga mempengaruhi tindakan beragam seluler, termasuk efek pada trombosit, endotelium, faktor metabolisme, dan koagulasi. Interleukin-6 memainkan peran penting dalam proses ruptur atau erosi plak aterosklerotik dan kadar IL-6 serum yang meningkat selama peristiwa ini. Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki kisaran aktivitas biologi yang luas sehingga tidak spesifik untuk menunjukkan parameter penyakit tertentu. Peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan kerusakan jaringan dan inflamasi yang terjadi. Secara umum IL-6 berhubungan dengan IL-1 dan TNF- α , yang artinya ketiga sitokin ini dapat saling berkoordinasi pengeluarannya dari monosit aktif, terutama di daerah inflamasi sehingga sering disebut sitokin proinflamasi (proinflammatory-cytokine) (Ika Surya Cahyani et al., 2020).

Menurut Siagian, nilai normal kadar interleukin-6 dalam serum adalah < 4 pg/ml. Jika kadar interleukin-6 dalam serum adalah ≥ 4 pg/ml dapat dikatakan meningkat. Hal ini menandakan bahwa telah terjadi suatu proses inflamasi. Peningkatan IL-6 juga memiliki efek yang merugikan seperti meningkatkan suhu tubuh dan dalam peningkatan kronis IL-6 menyebabkan kerusakan jaringan yang ditandai dengan terjadinya proses inflamasi dan peningkatan produksi leukosit. Kadar IL-6 dalam serum dapat meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada usia 65- 74 tahun, kadar IL-6 rata – rata adalah 1,4 pg/ml pada laki – laki dan 1,1 pg/ml pada wanita. Pada usia diatas 85 tahun, kadar IL-6 rata – rata pada laki – laki adalah 3,5 pg/ml dan 2,1 pg/ml pada wanita. Peningkatan kadar IL-6 terkait usia diakibatkan stimulasi produksi IL-6 terkait peningkatan jumlah radikal bebas oksigen. Penyebab lainnya adalah adanya gangguan regulasi normal pada ekspresi gen yang mengatur produksi IL-6 (Ika Surya Cahyani et al., 2020).

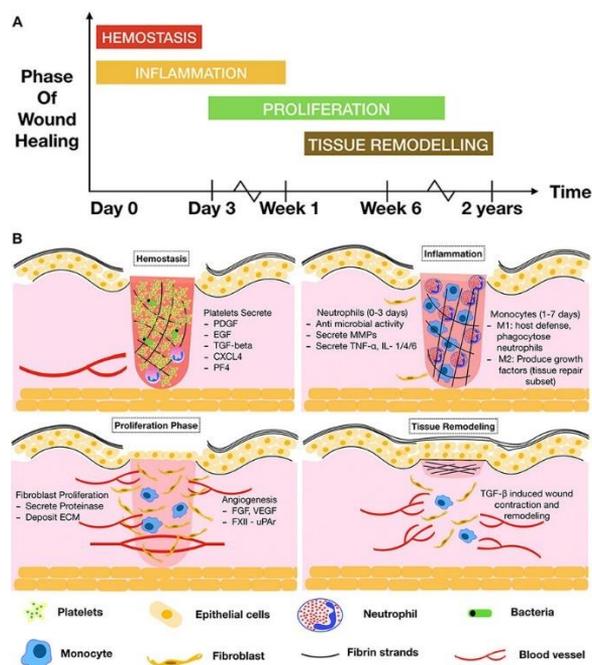
3. Fase Proliferasi

Fase ini disebut juga fase fibroblastik ataupun regeneratif. Tujuan dari fase ini adalah mengisi luka dengan jaringan yang baru (jaringan granulasi) dan memperbaiki integritas dari kulit. Fase proliferasi terjadi pada hari ke-5 sampai hari ke-7 setelah 3 hari penutupan luka sayat. Fase ini ditandai dengan pengeluaran makrofak dan neutrofil sehingga area luka dapat melakukan sintesis dan remodelling pada matriks sel ekstraselular. Fase ini meliputi angiogenesis, sintesis kolagen, kontraksi luka dan reepitelisasi. Angiogenesis ditandai dengan tumbuhnya pembuluh darah baru oleh sel endotelial. Fibroblas dalam fase ini berperan dalam memproduksi kolagen. Ketika luka sudah terisi oleh jaringan granulasi, tepi luka akan saling menarik (kontraksi) sehingga ukuran luka mengecil. Fase akhir dalam proliferasi

adalah epitelisasi. Selama fase ini, keratinosit akan bermigrasi dari tepi luka yang kemudian membelah dan akhirnya mampu menutup luka. (Revilla, 2019; Riefma, 2021; Yun et al., 2010).

4. Fase Remodeling

Fase ini terjadi paling lama yaitu beberapa bulan atau tahun setelah perlukaan. Fase remodeling terjadi pada hari ke-8 hingga satu sampai dua tahun. Fase ini melibatkan keseimbangan antara sintesis kolagen dan degradasinya. Pada fase ini terjadi proses pembentukan jaringan kolagen pada kulit untuk penyembuhan luka. Jaringan kolagen ini akan membentuk jaringan fibrosis atau bekas luka dan terbentuknya jaringan baru. Sitokin pada sel endothelial mengaktifkan faktor pertumbuhan sel dan vaskularisasi pada daerah luka. Penguatan jaringan bekas luka dengan aktifitas remodeling kolagen dan elastin pada kulit sangat berperan pada fase ini. Gejala biasanya berupa rasa gatal dan penonjolan epitel di permukaan kulit, sehingga memerlukan perlindungan terhadap kulit. Pada fase ini kekuatan kulit (tensile strength) sudah mencapai 80% dari kekuatan kulit sebelum terjadinya luka. Metabolisme luka pada fase ini sudah mulai menurun sehingga angiogenesis juga mengalami penurunan. (Ayulian, 2018; Masson-Meyers et al., 2020; Sachraswaty, 2020).



Gambar 2. Fase penyembuhan luka

(A) Garis waktu yang menggambarkan fase penyembuhan luka yang berurutan namun tumpang tindih yaitu hemostasis (merah), peradangan (kuning), proliferasi keratinosit, angiogenesis (hijau) dan remodeling (coklat). **(B)** Kontribusi sel hematopoietik terhadap penyembuhan luka (Mo et al., 2022).

1.2.3 Growth faktor

Growth factor termasuk dalam kelompok protein yang dapat menstimulasi pertumbuhan jaringan secara spesifik dan memiliki peranan penting dalam mempromosikan diferensiasi sel dan pembelahan sel. Growth faktor secara umum berperan pada fase proliferasi (Anugrah et al., 2022; Dianti, 2018). Bafico dan Aronson menjelaskan klasifikasi growth factor secara umum dibagi menjadi *platelet-derived growth factor family*, *vascular endothelial growth factor family*, *fibroblast growth factor family*, *transforming growth factor- β family*, *hepatocyte growth factor family*, *neutrophin family*, *the ephrin family*, dan *Angiopoietin* (Kardikadewi, 2019).

Proses regenerasi sel dan jaringan saat penyembuhan luka melibatkan proliferasi sel yang diregulasi oleh faktor-faktor pertumbuhan dan bergantung pada keutuhan matriks ekstraselular. Secara umum dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. *Growth factors* pada penyembuhan luka (Andriani, 2018).

Growth faktor	Sumber sel	Peran primer pada penyembuhan luka
PDGF	Platelet Fibroblas Makrofag Sel endotel <i>Vascular smooth muscle cells</i>	Menarik fibroblas, neutrofil, monosit dan sel otot polos secara kemotaksis ke daerah luka.
VEGF	Sel endotel Platelet Fibroblas Makrofag Keratinocytes	Menstimulasi (limfa) angiogenesis. Meningkatkan migrasi dan proliferasi sel endotel.
EGF	Platelet Fibroblas Makrofag	Menstimulasi proliferasi dari keratinosit, fibroblas, dan vascular endotelial cells.
TGF- α	Platelet Makrofag Keratinocytes	Menginduksi angiogenesis.
IGF	Fibroblas Makrofag Neutrofil Hepatocytes	Promosi dalam reepitelisasi. Menstimulasi proliferasi sel fibroblas.
bFGF	Fibroblas Makrofag Endothelial cells	Berperan sebagai mitogen untuk fibroblas. Menginduksi angiogenesis Menstimulasi Pembentukan jaringan granulasi, remodeling matriks, dan reepitelisasi.

KGF	Fibroblast	Berperan sebagai mitogen untuk sel epitel.
-----	------------	--

Peranan faktor pertumbuhan dalam proses penyembuhan luka sangat penting. Fungsi dari faktor pertumbuhan, yaitu FGF-1 dan FGF-2 berperan dalam proses angiogenesis dan proliferasi sel fibroblas dan epitel, IGF berperan sebagai faktor yang mempercepat proliferasi sel, KGF/ FGF-7 berperan dalam proliferasi keratinosit, PDGF berperan sebagai faktor yang mempercepat gerakan fibroblast secara kemotaksis, proliferasi, dan kontraksi, TGF- α dan EGF berperan dalam re-epitelisasi, TGF- β berperan sebagai faktor yang mempercepat gerakan fibroblast secara kemotaksis, deposisi matriks ekstraselular, mensekresikan protease inhibitor, dan VEGF berperan untuk mengatur permeabilitas pembuluh darah dan angiogenesis.(Dianti, 2018)

Selain faktor pertumbuhan, komponen yang aktif dalam proses penyembuhan luka adalah sitokin. Salah satu jenis sitokin yang terlibat, yaitu interleukin (IL). Peranan IL-1 sebagai agen proinflammatory, IL-4 untuk meningkatkan sintesis kolagen, dan IL-6 sebagai stimulator inflamasi, angiogenesis, dan deposisi kolagen. Selain sitokin, terdapat beberapa jenis faktor pertumbuhan lainnya, yaitu activin yang berperan dalam reepitelisasi, angiopoitein sebagai stimulator angiogenesis, dan granulocyte macrophage colony stimulating factor yang berperan dalam diferensiasi makrofag.(Dianti, 2018)

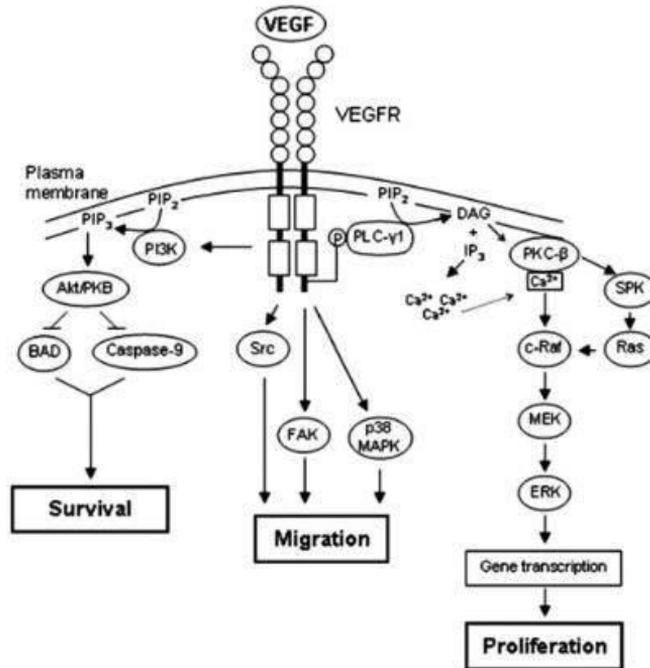
FGF-2 atau basic FGF (bFGF) merupakan salah satu dari 23 keluarga FGF pada mamalia. Fibroblast growth factors (FGFs) merupakan kelompok polipeptida yang berperan dalam beberapa proses selular fisiologis tubuh, seperti proliferasi sel, migrasi, diferensiasi, mitogenesis, angiogenesis, embriogenesis, dan penyembuhan luka. FGF-2 merupakan pemegang peran penting dalam proses penyembuhan luka karena berfungsi sebagai pendorong proliferasi fibroblas, menginduksi neurovaskularisasi, dan meningkatkan sintesis kolagen. FGF-2 adalah salah satu growth factor yang dihasilkan oleh makrofag dan fibroblas. FGF-2 muncul sejak perlukaan hingga mencapai puncaknya pada hari ke-5 sampai 8.(Dianti, 2018)

FGF-2 dikode oleh gen FGF-2 yang ditranslasikan kedalam 5 protein isoform yang berbeda. FGF-2 disekresikan melalui sebuah mekanisme yang terjadi di membran plasma. FGF-2 mempunyai reseptor FGF, yaitu FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, dan FGFR-4. Pada luka fase akut, FGF- 2 mengalami peningkatan karena berperan dalam pembentukan jaringan granulasi, re-epitelisasi, dan remodeling jaringan. Selain itu, FGF-2 berperan dalam regulasi sintesis dan deposisi komponen matriks ekstraselular, meningkatkan pergerakan keratinosit, mempercepat migrasi fibroblas, dan sebagai perangsang produksi kolagen. Namun, kadar FGF-2 akan menurun pada fase luka kronik. Selain itu, FGF-2 berperan penting dalam regulasi pembentukan tulang karena semakin tinggi FGF-2 maka sel osteoblas juga meningkat.(Dianti, 2018)

1.2.4 Vaskular Endotelial Growth Factor (VEGF).

Vaskular Endotelial Growth Factor (VEGF) merupakan salah satu faktor angiogenesis yang pertama diidentifikasi dan dipercaya sebagai regulator terpenting pada proses angiogenesis normal maupun patologis. VEGF merupakan homodimerik glikoprotein dimana sekitar 20% struktur asam aminonya homolog dengan Platelet Derived Growth Factor (PDGF). VEGF diproduksi oleh berbagai macam tipe sel dalam suatu proses penyembuhan luka, yaitu sel endotelial, sel fibroblas, sel otot polos, platelet, neutrofil, dan makrofag. Pada manusia VEGF berikatan dengan 2 reseptor tirosinkinase, yaitu reseptor Flt-1 dan KDR pada permukaan sel endotelial dan pembuluh darah yang sudah matang dalam suatu proses penyembuhan luka serta akan menginduksi fosforilasi dan memicu migrasi dari sel endotelial dan proses angiogenesis VEGF akan menginduksi pergerakan membran sel endotelial, proses kemotaksis, dan proliferasi dari sel endotelial. VEGF merupakan faktor pertumbuhan angiogenik paling kuat, menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru. Efek fisiologis termasuk meningkatnya angiogenesis, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan vasodilatasi. VEGF selain berperan dalam angiogenesis juga terlibat dalam pembentukan jaringan granulasi bersama dengan growth factor lain seperti PDGF dan TGF- β (Andriani, 2018; Dreyer, Kjaergaard, Ding, & Qin, 2020; Uccelli et al., 2019).

Salah satu peran dari VEGF yang penting dalam proses penyembuhan luka adalah menstimulasi angiogenesis. Proses angiogenesis dari penyembuhan luka melibatkan berbagai proses seperti vasodilatasi, degradasi membran sel basal, migrasi sel endotel, dan proliferasi sel endotel. Kemudian akan terjadi pembentukan pipa – pipa kapiler darah serta diikuti oleh pembentukan anastomosis paralel dari kapiler dan akhirnya terjadi pembentukan membran sel basal yang baru (Andriani, 2018; Dreyer et al., 2020; Uccelli et al., 2019).



Gambar 3. Peranan VEGF Dalam Proses Kaskade Angiogenesis (Uccelli et al., 2019).

VEGF memberikan efeknya pada sel endotelial dengan berikatan dan mengaktifasi reseptor tirosin kinase yang berada pada permukaan sel. VEGF A mampu berikatan dengan banyak reseptor termasuk VEGF reseptor 1 (VEGFR-1) dan VEGF reseptor 2 (VEGFR-2). VEGFR-1 berikatan dengan ligan VEGF dengan daya tarik yang sangat tinggi, sedangkan VEGFR-2 menunjukkan perlekatan yang kuat dari aktivitas tirosin kinase. VEGFR-2 dipercaya memerankan peranan yang lebih penting dibandingkan reseptor lainnya dalam mengontrol fungsi sel endotel dan mengatur proses angiogenesis melalui suatu proses kaskade angiogenesis. Setelah berikatan dengan VEGF, sisa fosforilasi tirosin pada VEGF akan menyebabkan perangsangan aktivasi dari protein kinase B, dimana berfungsi untuk menghambat apoptosis, dan akan mengaktifasi mitogen activated protein kinase (MAPK), yang berfungsi untuk merangsang terjadinya proses proliferasi. Selain itu, aktivasi dari Src kinase, focal adhesi kinase, dan p38 MAPK akan menyebabkan terjadinya proses migrasi sel. (Uccelli et al., 2019)

Dalam proses suatu penghantaran sinyal VEGF akan terjadi suatu ikatan antara VEGF – VEGFR, yang akan menyebabkan proses dimerisasi dan autofosforilasi dari VEGFR. Fosforilasi VEGFR akan menggerakkan aktivasi PI3K dan fosforilasi dari Akt. Bentuk aktif dari Akt. Akan menghentikan proapoptotic molecules BAD dan caspase – 9, yang kemudian akan menyebabkan sel-sel menjadi bertahan. Sinyal VEGF juga akan mengaktifasi beberapa kinase yang akan menyebabkan terjadinya proses migrasi sel, termasuk Src, FAK, dan p38 MAPK.

Aktivasi pathway yang banyak ini akan diikuti oleh fosforilasi VEGFR yang menyebabkan penghantaran sinyal MAPK (fosforilasi dari MEK/ERK), yang kemudian akan menstimulasi proliferasi sel – sel (Dreyer et al., 2020; Uccelli et al., 2019).

1.2.5 Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin-6 dikenal sebagai *interferon-beta2* (IFN- β 2) dan *plasmacytoma growth factor* (PGF). Interleukin-6 merangsang hepatosit untuk memproduksi *acute phase protein* (APP) dan bersama *cerebro spinal fluid* (CSF) merangsang progenitor di sumsum tulang untuk memproduksi neutrophil. Interleukin-6 merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast yang memproduksi antibodi dalam imunitas spesifik dengan mensintesis protein fase akut dalam hati, menginduksi proliferasi sel pembentuk antibodi. Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi pleiotropik yang berperan memodulasi proses proliferasi, diferensiasi dan maturasi progenitor hematopoetik serta berperan dalam aktifitas metabolik selular (Kang, Tanaka, Narazaki, & Kishimoto, 2019).

Efek dari IL-6 yang tidak langsung berupa menginduksi ekspresi reseptor untuk sitokin lain atau bekerja sama dengan sitokin lain dalam merangsang sel (sinergisme), dan mencegah ekspresi reseptor atau produksi sitokin (antagonisme). Sifat umum pada IL-6 antara lain pleiotropi yaitu mempunyai lebih dari satu efek terhadap beberapa jenis sel), fungsi autokrin (autoregulasi), dan fungsi parakrin yaitu dapat meregulasi sel yang letaknya tidak jauh. Interleukin-6 disekresikan oleh sel T, makrofag, osteoblast, pembuluh darah, sel-sel otot halus dalam tunika media (Rose-John, 2020).

Interleukin-6 memiliki fungsi sebagai sitokin proinflamasi dan anti inflamasi yang disekresikan sel T dan makrofag. Peran proinflamasi interleukin-6 terjadi pada proses kronis, yang banyak tampak pada penyakitpenyakit autoimun, contohnya psoriasis, rheumatoid arthritis, lupus, kusta dan yang lainnya. Peningkatan kadar interleukin-6 terjadi pada kondisi peradangan kronis, infeksi akut bakterial maupun viral, kondisi bakterimia, sehingga kedua peran interleukin-6 tersebut menyebabkan peningkatan dari kadar IL6 (Rose-John, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Lin et al terhadap tikus putih, IL-6 berperan dalam proses penyembuhan luka. IL-6 memiliki peran penting di dalam proses regulasi terhadap infiltrasi leukosit, angiogenesis, dan akumulasi kolagen. Angiogenesis memiliki faktor seperti FGF-1 dan FGF-2 ketika terjadi hipoksia ringan. FGF-2 bekerja dengan menstimulasi sel endotelial untuk melepaskan aktivator plasminogen dan prokolagenase. Aktivator plasminogen akan mengubah plasminogen menjadi plasmin dan prokolagenase untuk mengaktifkan kolagenase, lalu akan terjadi digesti konstituen membran dasar. Ekspresi kolagenase menghasilkan proses perbaikan jaringan pada matriks ekstraselular dan juga memiliki peran penting dalam menginisiasi migrasi keratinosit dalam proses penyembuhan luka (Lin et al., 2021)

Peptida interleukin-6 terdiri dari 212 asam amino dengan gen yang terletak

pada kromosom 7p21 dengan jumlah 5 ekson dan 4 intron. Interleukin-6 disekresikan oleh berbagai protein heterogen dengan berat molekul 19-70 kD, dengan bentuk isoform yang dominan berkisar 23-30 kD. Polipeptida interleukin-6 berikatan dengan protein pembawa yang berbeda contohnya albumin dan soluble interleukin-6 reseptor. Reseptor interleukin-6 terdiri dari 2 molekul transmembrane, yaitu interleukin-6R dan signal transducing subunit. Peran pleiotropik IL-6 ini baik sebagai agen proinflamasi dan anti inflamasi berkaitan dengan jalur klasik, yaitu IL-6. IL-6 secara normal diregulasi secara ketat dan diekspresikan dalam jumlah yang sangat sedikit, kecuali pada kondisi infeksi maupun trauma. Peran ganda dari IL-6 dapat disederhanakan menjadi peran anti inflamasi interleukin-6 terjadi pada proses inflamasi akut yang ditandai dengan peranan dari Th2. Peningkatan asam lemak dan interleukin6 melalui sirkulasi hati menghasilkan peningkatan akumulasi lipid hati, hal ini berkontribusi terhadap perkembangan lesi aterosklerotik oleh efek parakrin, autokrin, dan endokrin (Kang et al., 2019).

1.2.6 Parameter Penyembuhan luka

- 1 **Laju penyembuhan luka.** Penutupan luka yang permanen dan sempurna adalah tujuan akhir dari tatalaksana luka. Pada praktik klinis, cara terbaik untuk menilai progresi penyembuhan luka dilihat dari perubahan area permukaan luka. Luas permukaan luka terkadang diperkirakan dari diameter luka dan lebarnya menggunakan mistar/penggaris sebagai satuan luas persegi diameter luka atau, dalam perkiraan yang lebih baik, sebagai luas elips. Metode yang lebih akurat didasarkan pada penelusuran kontur luka menggunakan film transparan dan kemudian mengukur luas penelusuran, dengan menghitung jumlah kotak dalam penelusuran setelah menempatkan film pada kotak yang dicetak. Dalam metode yang lebih maju, area penelusuran tersebut diukur dengan tablet planimetri seperti perangkat Visitrak, atau perangkat lunak ponsel pintar. Perangkat yang lebih khusus untuk pengukuran area luka menggunakan dua sinar laser untuk kalibrasi dimensi linier dan menganalisis hingga kontur kelengkungan kulit. Sistem pencitraan 3D paling canggih memberikan analisis geometri luka yang lebih detail, namun penggunaannya dalam praktik klinis tidak umum karena biaya tinggi dan pengukuran yang memakan waktu (Foltynski et al., 2015).
- 2 **Analisis luka menggunakan perangkat lunak dan gambar atau foto.** Metode pengukuran luas luka menggunakan perangkat lunak planimetri (atau perangkat lunak grafis dengan fungsi yang sesuai) dan foto digital populer karena mudah dilakukan dan murah. Luka difoto dengan penggaris atau spidol dengan dimensi yang diketahui ditempatkan pada kulit dekat tepi luka dan gambar ditransfer ke komputer dan dibuka dalam perangkat lunak planimetri. Penggaris atau spidol digunakan untuk kalibrasi dimensi linier pada gambar. Setelah batas luka dilacak secara manual dengan mouse komputer, luas luka dihitung dan ditampilkan. Perangkat lunak gratis untuk pengukuran area luka dapat diunduh dari situs Internet National Institutes of Health. Pengukuran luas luka dengan software planimetri mempunyai akurasi terbaik apabila pada saat pengambilan

foto sudut antara sumbu optik lensa dan bidang luka tepat. Dalam kebanyakan kasus, hal ini tidak terjadi, karena ketika kamera dipegang di tangan, sulit untuk mengaturnya pada sudut yang tepat terhadap bidang di mana luka berada (Foltynski et al., 2015).

- 3 **Analisis histopatologi.** Penilaian keadaan histologis penyembuhan luka penting dalam praktik klinis. Secara klinis, tempat terbaik untuk melakukan analisis ini adalah pada tepi luka karena pada area ini dapat dilakukan perbandingan antara area luka dengan kulit sehat di sekitarnya. Evaluasi histologis harus mencakup komponen dasar proses penyembuhan termasuk angiogenesis, peradangan, fibroplasia dan pemulihan matriks jaringan ikat, kontraksi dan remodeling luka, epitelisasi dan diferensiasi (Gupta & Kumar, 2015). Beberapa komponen histopatologi yang dinilai pada luka adalah leukosit (makrofag, sel mast, limfosit, dan neuron), pembuluh darah, fibroblas, dan kolagen. Komponen leukosit ini digunakan untuk menilai stadium peradangan. Angiogenesis dinilai dengan mengevaluasi pembuluh darah. Evaluasi terhadap serabut kolagen penting dilakukan karena orientasi dan susunan kolagen berperan penting dalam fase regenerasi dan jika terjadi gangguan dapat menyebabkan terbentuknya jaringan parut setelah luka tertutup (Masson-Meyers et al., 2020). Tascilar et al., menggunakan sistem penilaian histologis Abramov untuk menunjukkan efektivitas pemberian N-asetil sistein dalam mengurangi efek negatif radioterapi pada penyembuhan luka insisional. Sistem penilaian histologis Abramov mencakup penilaian semikuantitatif peradangan akut dan kronis, jumlah jaringan granulasi, tingkat pematangan fibroblas, jumlah deposisi kolagen dan tingkat reepitelisasi dan neovaskularisasi. Teknik tambahan seperti pewarnaan khusus dan imunohistokimia selain pemeriksaan mikroskopis cahaya dapat membantu dalam penilaian akurat komponen penyembuhan luka. Misalnya, pewarnaan trikrom Masson digunakan untuk menunjukkan keberadaan kolagen dalam penyembuhan luka. Selain itu, berbagai penanda imunohistokimia juga digunakan untuk menunjukkan komponen penyembuhan luka, seperti antiloricrin untuk diferensiasi epitel, CD31 untuk angiogenesis dan antibodi terhadap ligan dan reseptor sitokin. Beberapa peneliti telah mempelajari apoptosis menggunakan uji pengikatan Annexin V-FITC dan TUNEL Assay (Gupta & Kumar, 2015).
- 4 **Metode imunologis.** Selama penyembuhan luka, terjadi komunikasi antara sel dan sel dengan matriks ekstraseluler. Komunikasi antar sel dicapai melalui sitokin dan faktor pertumbuhan, keduanya menginduksi perbaikan endogen melalui sinyal yang dikirim ke sel untuk memperbaiki kerusakan jaringan. Molekul pensinyalan ini dapat diidentifikasi melalui beberapa teknik, seperti imunohistokimia dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Uji immunosorben terkait-enzim (ELISA) adalah metode penangkapan antigen (atau antibodi) target dalam sampel menggunakan antibodi (atau antigen) tertentu, dan deteksi/kuantifikasi molekul target menggunakan reaksi enzim dengan substratnya. Metode ini dapat digunakan untuk melihat komponen yang berperan penting pada proses penyembuhan luka, seperti sitokin dan faktor pertumbuhan

yang berasal dari jaringan atau kultur sel. Beberapa komponen yang paling sering dinilai pada proses penyembuhan luka seperti sitokin pro inflamasi TNF- α , IL-6, IL-1 β , IFN- γ , sitokin anti inflamasi IL-10, EGF, PDGF, TGF- β 1, VEGF, dan FGF. Kadar dari TNF- α , IL-1 dan IL-6 ditemukan lebih tinggi pada luka yang tidak sembuh dibandingkan pada luka yang telah sembuh. Sebuah studi menemukan kadar IL-1 9,200 U/mL (1,300 – 48,000 U/mL) pada luka yang tidak sembuh dan 2,700 U/mL (400 – 14,000 U/mL) pada luka yang sembuh. Hal ini juga serupa ditemukan pada kadar TNF- α dan IL-6, dimana kedua sitokin ini didapatkan kadar yang lebih tinggi pada luka yang tidak sembuh (Masson-Meyers et al., 2020).

1.2.7 Terapi Gelatin

Gelatin adalah polimer alami yang dapat diperoleh dari col yang tidak larut melalui hidrolisis. Gelatin terdiri dari prolin, glisin dan hidroksiprolin. Gelatin terbukti biokompatibel dengan jaringan manusia, fleksibel, stabil dan dapat dimodifikasi untuk bertindak sebagai dasar perancah. Karena hal tersebut, gelatin banyak digunakan dalam industri farmasi dalam berbagai sediaan obat termasuk untuk penyembuhan luka.(Ayulian, 2018; Gaspar-Pintilieșcu, Stanciu, & Craciunescu, 2019) Gelatin mengandung asam amino glisin yang membuatnya dapat melekat pada jaringan tubuh manusia.(Islam et al., 2021).

Gelatin dapat berpenetrasi ke sel membran dan menjadi molekul aktif yang berfungsi sebagai agen hemostatik untuk menginisiasi penyembuhan luka (Dianti, 2018; Kardikadewi, 2019). Gelatin juga dapat mengabsorpsi eksudat yang terdapat pada area luka dan membuat lingkungan yang mendukung dimulainya fase-fase penyembuhan luka (Gaspar-Pintilieșcu et al., 2019). Pada fase proliferasi, gelatin merangsang migrasi dari sel-sel terutama fibroblast pada situs luka. Gelatin dapat berinteraksi dengan adiposit, keratinosit, sel punca serebelum, serta pre-osteoblas karena strukturnya yang menyerupai matriks ekstraseluler. Hal tersebut membuat gelatin dapat merangsang pembentukan jaringan baru dan memberi kekuatan mekanis pada struktur sekitar jaringan luka.(Anugrah et al., 2022; Dianti, 2018; Hanifatunnisa, 2020; Kardikadewi, 2019).

Gelatin mampu merangsang epitelisasi, granulasi, dan pembentukan jaringan baru dan sering dikombinasikan dengan polimer lain seperti kitosan dan asam hialuronat untuk meningkatkan atau memodifikasi sifat biologis atau mekanik (Anugrah et al., 2022). Choi dkk. menyelidiki efek penyembuhan luka dari gelatin alginat sebagai bahan pembalut luka dengan kemampuan dan menunjukkan hasil yang menjanjikan (Mubarokah, 2019). Studi lain menunjukkan efektivitas gelatin memainkan peran penting pada proses penyembuhan luka. Kemampuannya dalam membantu proses pembentukan jaringan granulasi, meningkatkan reepitelisasi, serta angiogenesis. Selain itu, gelatin juga dapat menunjukkan efek antimikrobial jika digabung dengan PEG dan DEE. Hasil penelitian Arrochman dkk. menyimpulkan bahwa sediaan modern dressing berbahan gelatin dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Arrochman et al., 2020). Hasil serupa diperoleh dari penelitian

Salsabilah yang menyimpulkan, terapi gel berbahan gelatin efektif dalam mempercepat penyembuhan luka pada penderita diabetes (Salsabillah, 2021).

Studi *in vivo* yang dilakukan oleh Hsu et al., (2019), Nikpasand et al., (2019), dan Jang et al., (2017) menunjukkan pembentukan jaringan granulasi yang tebal, peningkatan re-epitelisasi dan pembentukan pembuluh darah tanpa adanya efek sitotoksik yang dikonfirmasi melalui uji CCK-8. gelatin asli menunjukkan daya rekat yang baik terhadap fibroblas dan viabilitas sel dari 72 jam hingga 7 hari. Atas dasar tersebut, gelatin saat ini dapat menjadi salah satu modalitas terapi yang digunakan sebagai perawatan luka.

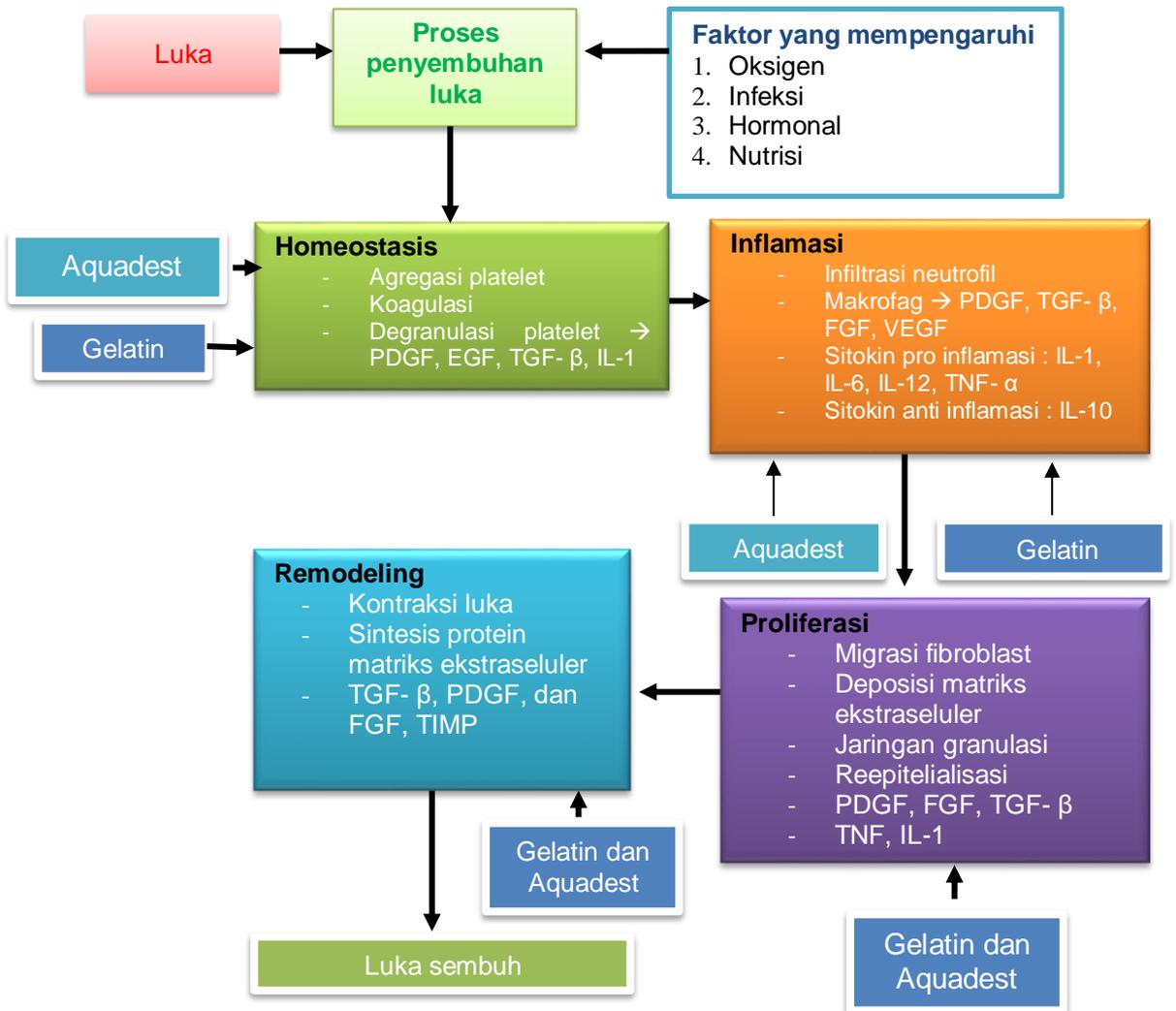
1.2.8 Aquadest sebagai perawatan luka

Aquadest adalah air mineral yang telah diproses dengan cara destilasi (disuling) sehingga diperoleh air murni (H₂O) yang bebas mineral. Adapun cara untuk mendapatkan aquadest menggunakan metode destilasi (disuling) dengan cara ini menunjukkan proses pemisahan suatu campuran kimia menjadi komponen-komponen penyusunnya dengan cara dipanaskan hingga mencapai titik didihnya, kemudian uapnya didinginkan hingga menjadi zat cair kembali. Penyulingan disini bertujuan untuk menghilangkan kandungan mineral dalam air, sehingga diperoleh air yang murni (Kosasih, Dzaky, & Zikri, 2019).

Aquadest biasanya digunakan dalam berbagai keperluan, salah satunya yaitu untuk penyembuhan luka (Kosasih et al., 2019). Aquadest adalah air yang telah melalui berbagai proses penyaringan untuk menghilangkan kontaminan. Diketahui bahwa aquadest dapat mengeliminasi patogen yang ditularkan melalui air. Aquadest merupakan cairan yang efektif untuk irigasi luka, mudah didapatkan, murah dan aman untuk irigasi luka (Sari, Kanedi, Yulianty, & Emawati, 2019).

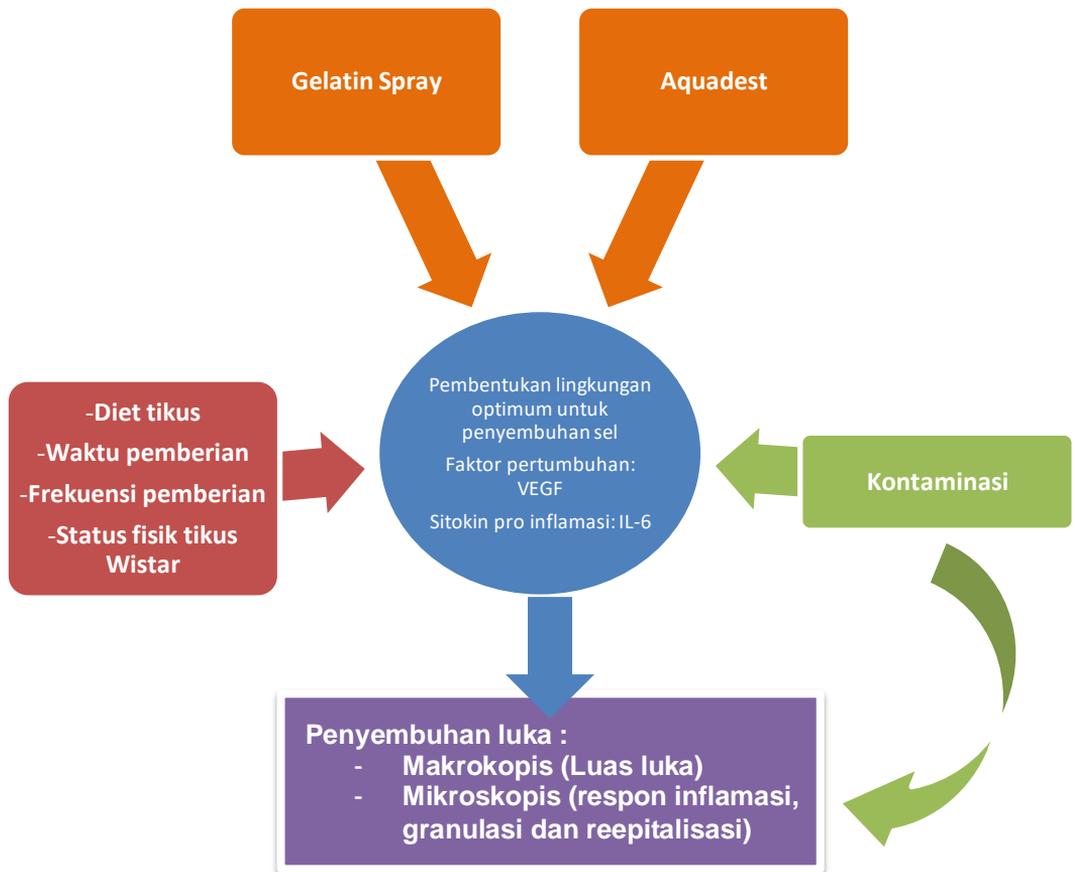
Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Riza dan bukit untuk membandingkan efektifitas antara larutan saline, aquadest, dan air mineral terhadap penyembuhan luka didapatkan hasil aquadest cukup efektif dalam penyembuhan luka dengan indikator hidrasi luka yang baik, tidak terjadi infeksi, meskipun penyembuhan luka sedikit lebih lama (Riza & Bukit, 2022).

1.3 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

1.4 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

	Variabel antara
	Variabel kontrol
	Variabel bebas
	Variabel tergantung
	Variabel perancu

1.5 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian masalah pada latar belakang di atas, maka disusun perumusan masalah yaitu:

1. Bagaimana diameter luka pada proses penyembuhan luka tikus Wistar yang diberi spray gelatin dibandingkan dengan pemberian aquadest ?
2. Bagaimana respon inflamasi proses penyembuhan luka tikus Wistar yang diberi spray gelatin dibandingkan dengan pemberian aquadest?
3. Bagaimana reepitelisasi pada proses penyembuhan luka tikus Wistar yang diberi spray gelatin dibandingkan dengan pemberian aquadest?
4. Bagaimana vaskularisasi pada proses penyembuhan luka tikus Wistar yang diberi spray gelatin dibandingkan dengan pemberian aquadest?
5. Bagaimana kadar IL-6 dan *vascular endothelial growth* (VEGF) pada proses penyembuhan luka tikus Wistar yang diberi spray gelatin dibandingkan dengan pemberian aquadest ?
6. Bagaimana perbandingan efektifitas terapi spray gelatin dan aquadest sebagai terapi penyembuhan luka ?

1.6 Tujuan Penelitian

1.6.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas terapi gelatin spray dan aquadest terhadap penyembuhan luka pada tikus wistar.

1.6.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan diameter luka secara makroskopis pada tikus Wistar setelah hari ke-2, 7 dan 14 pada tikus Wistar yang diaplikasikan spray gelatin, dibandingkan dengan pemberian aquadest
2. Mengetahui respon inflamasi, reepitalisasi dan vaskularisasi dengan menggunakan pemeriksaan histopatologi pada luka hari ke-0 dan setelah hari 2, 7 dan 14 pada tikus Wistar yang diaplikasikan spray gelatin dibandingkan dengan pemberian aquadest
3. Mengetahui kadar IL-6 dan VEGF pada luka hari ke-2, 7 dan 14 pada tikus Wistar yang diaplikasikan spray gelatin dibandingkan dengan pemberian aquadest.
4. Mengetahui perbandingan efektifitas terapi spray gelatin dan aquadest sebagai terapi penyembuhan luka.

1.7 Hipotesis Penelitian

1. Pemeriksaan makroskopis (perubahan diameter luka) setelah pemeberian spray gelatin lebih baik dibandingkan aquadest terhadap penyembuhan luka tikus wistar.
2. Pemeriksaan mikroskopis (respon inflamasi, reepitalisasi dan vaskularisasi) setelah pemeberian spray gelatin lebih baik dibandingkan aquadest terhadap penyembuhan luka tikus wistar.
3. Kadar hasil IL-6 dan VEGF pada aplikasi spray gelatin untuk penyembuhan luka tikus wistar lebih baik dibandingkan dengan aquadest.
4. Efektivitas spray gelatin lebih baik dibandingkan aquadest terhadap penyembuhan luka tikus wistar

1.8 Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritik

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat secara teoritis kepada peneliti berupa wawasan, pengetahuan serta acuan dalam pengembangan penelitian di bidang kedokteran, khususnya dermatologi, venereologi dan Estetika dalam efektivitas spray gelatin dan aquadest terhadap penyembuhan luka.

2. Manfaat metodologi

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat secara metodologis yaitu pembuktian penyembuhan luka dengan berdasarkan efektivitas terapi perbandingan antara spray gelatin dan aquadest.

3. Manfaat aplikatif

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat secara aplikatif dalam aspek tatalaksana penyembuhan luka yang lebih efektif.