

BAB I PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Penyembuhan luka adalah salah satu proses paling kompleks dalam fisiologi manusia.^{1,11} Berbagai reaksi dan jalinan sel dengan perantara dilibatkan di mana prosesnya terbagi dalam fase-fase. Fase peradangan memiliki tujuan menghilangkan tissue mati dan menghalau terjadinya infeksi.^{1,11} Fase proliferasi memiliki karakteristik adanya pembentukan tissue granulasi yang dibarengi dengan kompleksitas tissue fibroblas, makrofag dan pembuluh darah baru dalam longgarnya tissue penyangga. Fase kedua yang terjadi mulai hari ke – 8 hingga ke – 21 pascaluka. Fase ini ditandai dengan adanya epitelialisasi dan sekaligus memberikan refleksi dalam proses merawat luka agar mencapai kondisi luka yang tertutup epitel.^{1,11} Maturasi merupakan fase paling akhir dengan karakteristik berupa pembentukan dan degradasi kolagen yang seimbang. Minimal terdapat 3 prasyarat kondisi lokal yang harus dipenuhi untuk melangsungkan penyembuhan luka secara normal, diantaranya: 1) seluruh tissue yang berada di bagian cedera atau luka dan sekelilingnya diharuskan vital, 2) tidak ada benda asing, 3) tidak dibarengi kontaminasi ekksesif ataupun infeksi.^{1,7,11}

Tandur kulit atau tandur kulit adalah salah satu pilihan model terapi dalam menyembuhkan luka yang mengalami perkembangan pesat. Pertama – tama tandur kulit mulai diaplikasikan di India pada 2000 tahun yang lalu tapi tidak berkembang sampai abad ke-19. Tandur kulit mulai dikenalkan di dunia barat pada permulaan abad ke 19. Perubahan pada penggunaan alat dan metode banyak terjadi sepanjang 100 tahun terakhir.^{4,7,13}

Tercatat tahun 2012, kejadian luka bakar di Amerika Serikat mencapai lebih dari 410.000, 40.000 diantaranya butuh dirawat di rumah sakit. Penelitian mengungkapkan bahwa luka bakar dialami oleh lebih dari 1 juta manusia di India tiap tahun. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan tahun 2015, trauma luka bakar menempati posisi ke-6 pada luka atau cedera yang bukan disengaja dengan jumlah 7,7%.^{2,55,56} Data di Indonesia, luka bakar mencapai 195.000 kematian setiap tahun dan menduduki peringkat ke – 9 secara keseluruhan untuk orang berusia 5 – 14 tahun diperkirakan 41.575 kematian. Peringkat 15 pada rentang usia 0 – 4 tahun dan 15 – 29 tahun dengan kematian mencapai 62.655 kematian dan 47.067 kematian. Hal ini menjadikan luka bakar cedera ke – 7 di dunia, jumlah kematian adalah 5% dari semua luka bakar.^{2,55,56} Sejumlah 103 pasien harus menjalani perawatan di unit luka bakar RSUP Sanglah Denpasar, Bali. Kebanyakan luka bakar disebabkan oleh api, lainnya disebabkan oleh listrik, air panas, minyak dan juga zat-zat kimia. Tindakan tandur kulit dilakukan pada 48 pasien dari total 103 orang yang mengalami luka bakar tersebut.

Tandur kulit merupakan salah satu langkah sistematis dalam proses pembedahan yang dilaksanakan secara intensif. Langkah tersebut memberikan output yang sangat baik jika diaplikasikan sesegera mungkin setelah terluka dan trauma.^{2,3,54} Tandur kulit adalah salah satu metode yang dilakukan karena luka tidak bisa ditutup secara primer. Sukses tidaknya tindakan tandur kulit juga ditentukan dari perawatan pra-operatif dan post-operatif selama proses berlangsung.^{1,7,11}

Tandur kulit memerlukan vaskularisasi yang cukup untuk bisa bertahan sebelum dan setelah terjalin korelasi erat dengan tissue resipien. Sesudah kulit

dilepaskan dari donor, terjadi perubahan kulit menjadi pucat dikarenakan terputusnya dari suplai pembuluh darah di mana akan terjadi kontraksi kapiler pada *graft* dan sel darah merah terperas keluar. Perubahan warna *graft* perlahan akan tampak merah muda seperti ketika terdapat sirkulasi setelah *graft* ditempelkan ke resipien. Sel darah merah yang berpindah secara pasif dan bebas ke dalam kapiler *graft* merupakan akibat hal itu terjadi. Efek kapiler berlangsung dalam durasi 12 jam pertama. Nutrisi pada tandur kulit dimulai dengan proses sirkulasi plasmatik di mana terjadi proses imbibisi plasma/serum dan oksigen ke dalam *graft*.^{1,11}

Kulit yang telah dilakukan *graft* secara pasif menyerap nutrisi secara spon lalu akan menjadi oedem tahap demi tahap dan beratnya bertambah sampai dengan 40%. Setelah periode penyerapan nutrisi, terjadi hubungan kapiler dari resipien ke *graft*. Anastomosis kapiler resipien dengan *graft* (revaskularisasi) terjadi mulai 22 jam dan menetap 72 jam selepas penempelan *graft*. Beberapa syarat tandur kulit yang baik diantaranya vaskularisasi yang baik, nutrisi yang adekuat, kontak yang akurat antara tandur kulit dengan resipien serta imobilisasi.^{12,13}

Tingkat kegagalan tandur kulit ditentukan beberapa hal yaitu terbentuknya hematoma dibawah tandur kulit, pergeseran tandur kulit, daerah resipien yang kurang vital, infeksi, dan kesalahan teknik operator. Penelitian terdahulu mengemukakan bahwa kegagalan tandur kulit dapat karena; 1) kurangnya asupan nutrisi dan darah; pemakaian nikotin, nutrisi yang tidak efisien, penyakit vaskular kolagen, 2) kontak *graft* dengan dasar luka yang buruk; pergerakan *graft* yang berlebih (aktivitas, trauma, kurang imobilisasi) hematoma, seroma, 3) infeksi;

immunosupresi, diabetes, penyakit sistemik, perawatan luka yang tidak baik, 4) teknik dokter: *defatting* tidak sempurna, tegangan terlalu tinggi sebab ukuran tidak pas.^{16,17}

Peran penting dalam menyembuhkan luka tandur kulit dimainkan oleh sistem imunitas. Interaksi makrofag sebagai *chemoattractant* berfungsi aktif sebagai pemanggil sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-10 untuk menciptakan kaskade penyembuhan dengan memacu VEGF atau *Vascular endothelial growth factor* supaya terstimulus dan memastikan bahwasanya ketersediaan fibroblas mampu membentuk kolagen yang nantinya berfungsi untuk melekatkan donor. Sel-sel yang memiliki peran untuk menghindari terjadi infeksi pada saat menyembuhkan luka adalah makrofag dan limfosit, sebagai sistem pertahanan tubuh.^{1,11,16}

Unsur antioksidan dan nutrisi berperan krusial pada proses menyembuhkan perlukaan pada tandur kulit.^{1,4,11} Efektivitas *Zinc* dan *omega 3* dalam membantu menyembuhkan luka sudah diketahui dan dikenal mekanismenya.^{4,17}

Dewasa ini terjadi peningkatan *trend* minum kopi di kalangan masyarakat dengan konsumsi 4,6 juta karung (@ 60kg) atau 300.000 ton per tahun pada 2017.⁵⁴ Kandungan kafein *caffeine* (*1,3,7-trimethylxanthine*) pada kopi yang berfungsi sebagai antioksidan seringkali disebutkan berperan penting dalam menyembuhkan luka.^{1,4,11} Hal ini yang mendasari penelitian ini untuk mengetahui lebih lanjut mengenai peran *caffeine* pada proses penyembuhan luka khususnya pada kasus tandur kulit.

Penelitian sebelumnya merefleksikan bahwasanya *caffeine* mempunyai tata urutan sistemik sebagai antagonis *adenosine-receptor A2* di mana mampu melakukan induksi penyembuhan luka dengan menyumbang angiogenesis. Selain itu, kajian lainnya menemukan jika *caffeine* menyebabkan proses luka tertutup menjadi lambat dengan suatu mekanisme penghalauan epitelialisasi dan penekanan proliferasi sel melalui efek anti inflamasi di mana saat proses menyembuhkan luka dibutuhkan beberapa penghubung inflamasi guna merangsang macam-macam *vascular endothelial growth factor*.^{4,11,19}

Perbedaan hasil penelitian ini menjadi hal yang ingin diketahui lebih lanjut mengenai efek *caffeine* dalam proses penyembuhan luka tandur kulit autolog melalui media tikus *Sprague-Dawley*. Hal tersebut yang menjadi dasar pemikiran untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna pada proses tandur kulit dalam hal ini pada tikus percobaan *Sprague Dawley* dilihat dari segi imunitas dan akseptabilitas tissue tandur kulit. Sebelum pelaksanaan penelitian, telah dilakukan uji coba perlakuan tandur kulit autolog pada subjek hewan coba tikus *Sprague Dawley* untuk memastikan penelitian dapat berjalan dengan baik.

Dosis *caffeine* yang akan dilakukan: Dosis rendah, sedang dan tinggi pada manusia adalah pada 3, 6 dan 9 miligram per kilogram berat badan (mg/kg). Dosis manusia 19, 37 dan 56 mg. Dosis equivalen pada hewan didapat dengan pengkalian 0,162 dengan dosis equivalen manusia (*Human Equivalent Dose*) atau dibagi dengan 6,2.^{49,50}

Penelitian ini menggunakan metode pengecatan *Hematoxylin Eosin staining* untuk melihat tingkat akseptabilitas *caffeine* ditinjau dari jumlah makrofag tissue sebagai *chemoattractant*, perhitungan lainnya yang ingin diangkat

dalam penelitian ini adalah melalui jumlah limfosit darah tepi serta monosit darah tepi melalui pemeriksaan *Differential count* darah.

1.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dijelaskan, dirumuskan masalah-masalah sebagai berikut.

- 1.2.1. Apakah terdapat perbedaan jumlah makrofag tissue pada *tandur kulit* tikus *Sprague Dawley* yang diberikan *caffeine* dosis tinggi, dosis sedang, dosis rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan *caffeine*?
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan jumlah limfosit darah tepi dalam pemeriksaan darah *differential count* pada *tandur kulit* tikus *Sprague Dawley* yang diberikan *caffeine* dosis tinggi, dosis sedang, dosis rendah, dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan *caffeine* ?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum yang hendak dicapai dalam penelitian ini yaitu untuk mengungkap bukti terkait efek *caffeine* bertingkat terhadap jumlah sel inflamasi pada proses menyembuhkan luka *tandur kulit autologus* tikus *Sprague Dawley*.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.3. Membuktikan adanya perbedaan jumlah makrofag tissue pada tikus *Sprague Dawley* yang diberikan *caffeine* dosis rendah, dosis sedang, dosis tinggi dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan *caffeine*.

1.3.4. Membuktikan adanya perbedaan jumlah limfosit darah tepi pada tikus *Sprague Dawley* yang diberikan *caffeine* dosis rendah, dosis sedang, dosis tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberikan *caffeine*.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pemikiran dalam mengambil kebijakan mengenai regulasi proses penyembuhan pasien – pasien dengan kasus tandur kulit.

1.4.2 Penelitian ini diharapkan menjadi referensi calon peneliti di perguruan tinggi untuk melakukan penelitian yang berkaitan dengan proses penyembuhan tandur kulit.

1.4.3 Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan oleh masyarakat dalam proses perawatan dan penyembuhan tandur kulit.

1.5. ORISINALITAS

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya, karena pada penelitian sebelumnya menggunakan kopi dan digunakan sebagai topikal pada luka laserasi. Penelitian ini metode menggunakan *caffeine* dilakukan secara per oral serta bukan pada penyembuhan luka biasa melainkan pada kasus *full thickness tandur kulit autologus* tikus *Sprague Dawley*. Variabel yang diteliti yaitu jumlah perbedaan jumlah sel makrofag tissue, sel limfosit dan monosit pada pemeriksaan darah.

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Ojeh N, Stojadinovic O, Pastar I, Sawaya A	<i>The effect of Caffeine on Wound Healing</i> yang diterbitkan oleh <i>Interational Wound Journal</i> pada tahun 2014.	<i>Caffeine</i> mempunyai mekanisme sebagai antagonis <i>adenosine receptor</i> yakni bisa melakukan induksi penyembuhan luka dengan aktivasi fibroblast dalam <i>wound closure</i> . ⁷
Diaz-Munoz M, Salin-Pascual R	Purine molecules as hypnogenic factors role of ademonsine, ATP, and caffeine yang diterbitkan oleh <i>Cent Nerv Syst Agents Med Chem</i> pada 2010.	<i>Caffeine</i> sebagai antioksidan memiliki efek meningkatkan kontraksi kulit pada full thickness injury, mempercepat maturasi serta intesis kolagen. ²⁰
Leibovich SJ, Chen JF, Pinhal-Enfield G	Synergistic up-regulation of vascular endothelial growth factor expression in murine macrophages by adenosine A(2A) receptor agonists and endotoxin yang diterbitkan oleh <i>Am J Pathol</i> pada tahun 2010	<i>Caffeine</i> mempunyai mekanisme sebagai antagonis <i>adenosine receptor</i> yang bisa melakukan induksi penyembuhan luka dengan menambah makrofag. ¹⁷
Hashimoto t, Schmidt P, Yang CS, Dong Z	Caffeine inhibit cells proliferation by G0/G1 phases arrest in JB6 cell yang diterbitkan oleh <i>Cancer Res</i> pada tahun 2004	<i>Caffeine</i> dapat memperlambat proliferasi sel malalui tahapan G0/G1 pada sel uji coba JB6. ²¹
Joaquim A. Ribeiro, Ana M. Sebastião	Caffeine and adenosine dalam <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> 20 yang terbit pada tahun 2010	<i>Caffeine</i> mempunyai mekanisme sebagai antagonis <i>adenosine receptor</i> A2 yang bisa melakukan induksi penyembuhan luka dengan mengaktifkan vaskular. ¹⁸
Montesinos MC, Desai A, Chen JF, Yee H, Schwarzschild MA,	Adenosines promotes wound healings and mediates angiogenesis in respons to tissue injury via occupancy of A(2A) receptor yang diterbitkan oleh <i>Am J Pathol</i> pada tahun 2009	<i>Caffeine</i> mempunyai mekanisme sebagai antagonis <i>adenosine receptor</i> A2 meningkatkan kolagen dalam proses penyembuhan luka. ³⁴
Barcelos RP, Souza MA, Amaral GP, Stefanello ST, Bresciani G, Fighera MR	Caffeine intake may modulate inflammation markers in trained rats yang diterbitkan oleh <i>Nutrients</i> pada tahun 2014.	Penggunaan <i>caffeine</i> jangka panjang dapat memodulasi petanda inflamasi pada tikus percobaan. ²⁴
Feoktistov I, Goldstein AE, Ryzhov S, Zeng D, Belardinelli L	Differential expressions of adenosine receptors in human endothelial cell: roles of A2B receptors in angiogenic factor regulations yang diterbitkan oleh <i>Circ Res</i> pada tahun 2012	<i>Caffeine</i> mempunyai mekanisme sebagai antagonis <i>adenosine receptor</i> yang bisa melakukan induksi penyembuhan luka dengan menambah angiogenesis dan memproduksi ECM. ¹⁹
Cronstein BN et al	Adenosine receptors and fibrosis: a translational reviews yang diterbitkan oleh <i>F1000 Biol</i> pada tahun 2011	<i>Caffeine</i> mempunyai mekanisme sebagai antagonis <i>adenosine receptor</i> yang bisa melakukan induksi penyembuhan luka dengan menambah angiogenesis. ¹⁵
Li H, Jin SY, Son	Caffeine induced endothelial	<i>Caffeine</i> bisa memperlambat

HJ, Seo JH, Jeong GB.	cells death and the inhibitions of angiogenesis yang diteritkan oleh <i>Anat Cell Biol</i> pada tahun 2013	proliferasi sel saat penyembuhan luka berlangsung. ²²
Motegi T, Katayama M, Uzuka Y, Okamura Y	Evaluations of Anticancer Effects and Enhanced Doorubicyn Cytotoxicity of Xanthine Derivatives Use Canine Hemangiosarcoma Cell Line yang diterbitkan oleh Res Vet Science pada tahun 2013.	<i>Caffeine</i> sebagai derivat Xanthine menghalau proliferasi sel dalam penyembuhan luka pada sisi yang sama. ²⁹
Da Rocha Lapa F, Macedo-Junior SJ, Luiz Cerruti M, Santos ARS	Pharmacology of Adenosine Receptor and Their Signalling Roles in Immunity and Inflammations. yang diterbitkan dalam Jurnal Pharmacology and Therapeutic Journal pada tahun 2014	<i>Caffeine</i> mempunyai mekanisme sebagai antagonis <i>adenosine receptor A2</i> dan mempercepat <i>wound healing</i> . ³⁷
Laplante AF, Germain L, Auger FA, Moulin V	Mechanisms of Wound Reepithelizations: Hints from A Tissue Engineer Reconstructed Skin to Long-Standing Question yang diterbitkan dalam FASEB pada tahun 2011.	Pembatasan konsumsi <i>caffeine</i> pada tikus uji coba bisa mengurangi nilai sitokin pro-inflamasi tanpa mengakibatkan stress oksidatif. ²⁶

Penelitian ini adalah penelitian mengenai efektivitas *caffeine*. Perbedaan dari penelitian sebelumnya dimana penggunaannya secara topikal pada luka laserasi, sedangkan tujuan penelitian ini meneliti efek menggunakan *caffeine* per oral pada proses penutupan area perlukaan tandur kulit autolog tikus *Sprague-Dawley* ditinjau dari jumlah sel makrofag tissue, limfosit darah tepi.