

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam patologi sehari-hari, luka tetap menjadi masalah klinis yang menantang, dengan komplikasi awal dan lanjut yang sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Luka didefinisikan sebagai kerusakan atau gangguan terhadap struktur dan fungsi anatomi normal. Hal tersebut dapat berupa kerusakan intergritas epitel kulit atau bisa lebih dalam lagi, dan dapat meluas ke jaringan subkutan dengan kerusakan pada struktur lain seperti tendon, otot, pembuluh, saraf, organ parenkim dan bahkan tulang.¹ Luka dapat terjadi kapan saja dan di mana saja dan dapat disebabkan oleh trauma tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, ataupun gigitan hewan.² Data Riskesdas pada tahun 2013 menyebutkan berberapa macam tipe luka berdasarkan penyebabnya, dan luka robek menempati posisi ketiga (23,2%) setelah luka memar dan lecet (70,9%) dan luka terkilir (27,5%).³ Luka juga dapat diklasifikasikan berdasarkan faktor-faktor seperti sifat cedera yang menyebabkan luka, waktu (akut atau kronis), kedalaman cedera pada kulit dan jaringan dibawahnya dan tingkat kontaminasi luka.⁴

Kerusakan pada kulit akan menjadi pintu masuk bakteri yang kemudian menyebabkan peradangan dan infeksi secara lokal atau sistemik (septicemia). Luka yang lebih dari 10% luas permukaan tubuh dapat menyebabkan hilangnya cairan ekstraseluler yang berpotensi mengancam nyawa.⁴ Dampak dari luka yang tidak tertangani dengan baik dapat menyebabkan waktu, tenaga dan biaya yang dikeluarkan lebih besar daripada luka yang tertangani dengan baik. Luka yang berkepanjangan tersebut juga dapat menurunkan kualitas hidup. Oleh karena itu, tujuan utama penanganan luka adalah untuk mencapai penyembuhan secepat mungkin

dengan cara yang paling sederhana, dengan tujuan sekunder untuk mengurangi pembentukan bekas luka yang dihasilkan.⁴

Setelah terjadi luka, hal berikutnya yang terjadi yaitu proses penyembuhan luka. Terlepas dari kenyataan bahwa proses perbaikan dimulai segera setelah cedera terjadi dan bahwa semua luka melalui fase penyembuhan yang sama. Selain itu, ada perbedaan antara jaringan dalam hal waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan regenerasi. Luka yang benar-benar sembuh didefinisikan sebagai luka yang telah kembali ke struktur anatomis normal, fungsi dan penampilan jaringan dalam jangka waktu yang wajar. Kebanyakan luka biasanya merupakan hasil dari luka sederhana. Namun, beberapa luka tidak sembuh secara tepat waktu dan teratur. Beberapa faktor sistemik dan lokal dapat memperlambat penyembuhan luka dengan menyebabkan gangguan pada proses perbaikan yang seimbang, yang mengakibatkan luka kronis dan tidak sembuh.¹ Luka dan penyembuhan luka dapat terjadi di semua jaringan dan organ tubuh. Meskipun proses penyembuhan berlangsung secara kontinyu, tetapi tetap dibagi menjadi beberapa fase untuk membantu memahami proses fisiologis yang terjadi di luka dan jaringan di sekitarnya. Penyembuhan adalah proses kompleks yang melibatkan interaksi terkoordinasi antara beragam imunologi dan sistem biologis yang melibatkan kaskade dari peristiwa yang diatur secara hati-hati dan tepat yang berkorelasi dengan munculnya berbagai jenis sel di dasar luka selama fase yang berbeda dari proses penyembuhan.¹

Fase penyembuhan luka dapat dibagi menjadi sebagai berikut: fase inflamasi, fase proliferasi dan sintesis elemen-elemen yang membentuk matriks ekstraseluler, dan fase remodeling.⁵ Neutrofil dan pembentukan pembuluh darah baru terjadi pada fase inflamasi. Neutrofil diaktifkan dan direkrut ke luka dalam beberapa menit. Mereka memiliki peran pembersihan yang penting dan membunuh mikroorganisme yang menyerang melalui beberapa strategi, termasuk semburan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sel-sel yang terinduksi oleh

neutrofil akan juga terpengaruh oleh aspek-aspek perbaikan, seperti resolusi bekuan fibrin dan provisional ekstraseluler matriks (ECM), promosi angiogenesis, dan reepitelisasi.⁶

Pembentukan pembuluh darah baru yang disebut sebagai angiogenesis juga terjadi sejak fase inflamasi. Angiogenesis merupakan bagian yang penting dari perbaikan luka yang berhasil yang melibatkan pertumbuhan kapiler luka yang diikuti dengan invasi mereka ke lokasi kerusakan. Setelah beberapa hari, jaringan mikrovaskular terlihat di seluruh luka dan menyediakan nutrisi dan oksigen ke jaringan yang sedang tumbuh dan membantu dalam pembentukan matriks luka sementara yang dikenal sebagai jaringan granulasi.⁶

Berbagai macam modalitas pengobatan telah digunakan untuk meningkatkan penyembuhan luka seperti obat-obatan, prosedur bedah, terapi fisik, terapi oksigen hiperbarik, dan modalitas fisik seperti laser dan gelombang kejut. Modalitas yang ideal dipilih dalam tatalaksana berdasarkan faktor pasien, jenis luka, terapi sebelumnya, dan preferensi dokter.⁷ Saat ini banyak obat-obatan baik kimia atau herbal yang digunakan pada luka. Salah satu obat kimia yang banyak digunakan di pasaran adalah povidon iodine yang merupakan antiseptik eksternal dengan spectrum mikrobisidal untuk pencegahan dan perawatan terhadap infeksi topikal yang berhubungan dengan operasi, luka sayat, lecet dan mengurangi iritasi mukosa ringan. Disamping itu, bahan tersebut dapat menyebabkan dermatitis kontak, menyebabkan iritasi, gatal bahkan eritema pada kulit, dan juga memiliki efek toksikogenik terhadap fibroblas dan leukosit, serta menghambat migrasi neutrofil dan menurunkan sel monosit. Oleh sebab itu, perlu dicari alternatif lain untuk penyembuhan luka yang bersifat aman, efektif dan mudah didapat.

Pemanfaatan tanaman herbal sebagai alternatif pengobatan luka dapat dilihat dari hasil Riskesdas pada tahun 2013, dimana dari jumlah sampel 294.969 rumah tangga, didapatkan bahwa 26,4% melakukan pengobatan sendiri tanpa bantuan medis. 15,7% diantaranya menggunakan obat tradisional.³ Di Indonesia sendiri, ada banyak tanaman obat yang digunakan

masyarakat untuk penyembuhan luka, tanaman obat tersebut antara lain adalah daun jambu biji, binahong, daun dewa, tempuyung, daun mangkokan, buah nanas, bawang putih, bawang merah, daun seledri (*Apium graveolens* (Linn.)), dan lain sebagainya.³

Berdasarkan dari serangkaian penelitian terdahulu tentang aktivitas farmakologi dari daun *Apium graveolens* (Linn.), diketahui tumbuhan ini memiliki kandungan senyawa berupa asam caffeic, asam coumaric, asam ferulic, apigenin, luteolin, tannin, saponin, dan kaempferol.⁸ *Apium graveolens* (Linn.) yang sering kita kenal sebagai seledri merupakan tumbuhan yang sangat mudah kita temukan di Indonesia dan sering digunakan sebagai bahan masakan, ternyata dapat pula menjadi tanaman herbal. Kandungan senyawa dalam daun *Apium graveolens* (Linn.) seperti flavonoid dapat berfungsi anti oksidan dan anti inflamasi yang kuat dan diduga mampu mempercepat proses penyembuhan luka serta mempercepat proses epitelisasi melalui kemampuannya dalam mengurangi lama masa proses inflamasi, serta memproduksi faktor kolagen I yang bertanggung jawab dalam proses penutupan luka. Flavonoid ditemukan sebagai senyawa bioaktif yang ditemukan di sejumlah tanaman obat yang digunakan sebagai agen penyembuhan luka dalam pengobatan tradisional.⁸ Banyak penelitian juga menyebutkan efek *Apium graveolens* (Linn.) sebagai antiinflamasi, antifungal, antibakterial, antihelmintik, antiseptic, menurunkan tekanan darah dan kadar kolesterol,^{9,10} namun penelitian tentang *Apium graveolens* (Linn.) terhadap parameter penyembuhan luka (seperti jumlah neutrofil dan angiogenesis) belum pernah dilakukan sebelumnya.

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti berniat untuk melakukan penelitian perintis mengenai pengaruh pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah neutrofil dan angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*.

1.2 Rumusan Masalah

Dari hal-hal yang telah dikemukakan di atas maka dapat kami rangkum beberapa permasalahan yaitu:

1.2.1 Masalah Umum

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah neutrofil dan angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*?

1.2.2 Masalah Khusus

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah neutrofil pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*, jika dibandingkan dengan diberikan krim tanpa ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) dan dengan diberikan krim gentamisin 0,1%?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*, jika dibandingkan dengan diberikan krim tanpa ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) dan dengan diberikan krim gentamisin 0,1%?
3. Apakah terdapat perbedaan pada jumlah neutrofil pada luka insisi tikus *Sprague Dawley* yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 50% dengan yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 70%?
4. Apakah terdapat perbedaan pada jumlah angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley* yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 50% dengan yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 70%?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah neutrofil dan angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah neutrofil pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*, jika dibandingkan dengan diberikan krim tanpa ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) dan dengan diberikan krim gentamisin 0,1%.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*, jika dibandingkan dengan diberikan krim tanpa ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) dan dengan diberikan krim gentamisin 0,1%.
3. Mengetahui perbedaan jumlah neutrofil pada luka insisi tikus *Sprague Dawley* yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 50% dengan yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 70%.
4. Mengetahui perbedaan jumlah angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley* yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 50% dengan yang diberikan krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 70%.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan dan acuan mengenai tanaman herbal yang dapat digunakan dalam penyembuhan luka.

2. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi referensi calon peneliti di perguruan tinggi untuk melakukan penelitian yang berkaitan dengan penggunaan tanaman herbal untuk mempercepat proses penyembuhan luka.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi terobosan baru serta dapat diaplikasikan oleh masyarakat dalam proses perawatan dan penyembuhan luka.
4. Hasil Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lanjutan mengenai efek ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap penyembuhan luka.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena penelitian ini merupakan penelitian perintis mengenai efektivitas *Apium graveolens* (Linn.) terhadap peningkatan jumlah neutrofil dan angiogenesis pada penyembuhan luka insisi pada tikus.

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil	Metode
Sipailiene A, Venskutonis R, Sarkinas A, Cypiene V, Baser KHC, Franz G, et al. ¹¹	Composition and Antimicrobial Activity of Celery (<i>Apium graveolens</i>) Leaf and Root Extracts Obtained with Liquid Carbon Dioxide.	Bagian akar dan daun seledri mempunyai efek antimikroba. Dan efek antimikroba ditemukan lebih tinggi pada bagian daunnya.	Studi post test. Studi eksperimental secara in-vitro.
Lewis DA, Tharib SM, Veitch GBA. ¹²	The Anti- inflammatory Activity of Celery <i>Apium graveolens</i> L. (Fam. Umbelliferae).	Seledri mempunyai kandungan senyawa dengan aktivitas antiinflamasi.	Studi pre-post test. Studi eksperimental secara in-vivo.
Mišić D, Zizovic I, Stamenić M, Ašanin R, Ristić M, Petrović SD, et al. ¹³	Antimicrobial activity of celery fruit isolates and SFE process modeling.	<i>Supercritical Fluid Extraction</i> (SFE) dari buah seledri memiliki aktivitas antimikroba lebih tinggi dibandingkan minyak hidrodistiled.	Studi post test. Studi komparasi secara in-vitro.
Mencherini T, Cau A, Bianco G, Della Loggia R, Aquino RP, Autore G. ¹⁴	An extract of <i>Apium graveolens</i> var. <i>dulce</i> leaves: structure of the major constituent, apiin, and its anti- inflammatory properties.	Aktivitas ekstrak seledri diperoleh secara in-vivo menunjukkan kemampuan antiinflamasi topikal dari ekstrak daun seledri untuk memperbaiki peradangan. Hasil ini sesuai dengan penelitian terbaru tentang flavonoid sebagai agen anti-inflamasi dan antioksidan	Studi pre-post test. Studi eksperimental secara in-vivo