

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Luka adalah terputusnya kontinuitas suatu jaringan oleh karena adanya cedera atau pembedahan. Luka dan penyembuhannya mempengaruhi jutaan manusia di seluruh dunia, terutama dari segi masalah kesehatan dan masalah pembiayaannya. Luka akut dalam keadaan normal sembuh dengan cara yang sangat berurutan dan efisien, ditandai dengan empat proses yang berbeda, namun terjadi dalam suatu fase yang saling tumpang tindih, yang bertujuan untuk mengembalikan jaringan yang rusak menjadi normal kembali, proses ini dikenal sebagai tahap penyembuhan luka, yang terdiri atas: hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodelling*. Proses ini bertujuan untuk mempercepat penyembuhan luka dan pengembalian integritas kulit, gangguan pada proses ini akan menimbulkan penyembuhan luka yang tidak normal yang berkepanjangan dan bisa berkembang menjadi luka kronis (Diegelman, 2004; Rajan dan Murray, 2008). Gangguan pada proses ini akan menimbulkan penyembuhan luka yang tidak normal yang berkepanjangan dan bisa berkembang menjadi luka kronis (Rajan dan Murray, 2008).

Luka akut pasca insisi/operasi apabila tidak berhasil sembuh dengan normal dapat berlanjut berkembang menjadi luka kronis yang menyebabkan gangguan yang berat pada pasien, bukan hanya mengganggu aktivitas pasien, namun juga memiliki dampak ekonomi yang signifikan berkaitan dengan besarnya biaya yang perlu dikeluarkan untuk penanganannya, namun juga akibat penurunan produktivitas yang diakibatkan oleh morbiditasnya, terutama nyeri. Menurut Sen (2009), jumlah penderita luka kronis di Amerika Serikat mencapai 6.5 juta pasien dengan biaya tahunan sebesar 25 miliar dolar Amerika. Timbulnya nyeri kronis merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan berbagai hal, antara lain: teknik pembedahan, faktor psikososial, genetik, proses sensitisasi sentral yang diakibatkan oleh pembedahan dan dipertahankan oleh kondisi perifer terutama inflamasi (Katz dan Seltzer, 2009; Wulff *et al.*, 2012).

Proses inflamasi setelah insisi bedah akan dipertahankan melalui pelepasan mediator inflamasi oleh sel *resident* di jaringan perifer, termasuk sel mast, dan dari banyak mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast, histamin dan serotonin telah terbukti memicu terjadinya inflamasi dan menimbulkan rangsang *nociception* selama periode pasca operasi (Yasuda, *et al.*, 2013). Beberapa tahun terakhir ini peranan sel mast pada penyembuhan luka di kulit mulai dipertanyakan. Telah diketahui bahwa sel mast banyak ditemukan pada luka kronis dan mengindikasikan keterlibatan sel mast pada proses penyakit inflamasi kulit kronis (Harvima dan Nilsson, 2011).

Studi eksperimental menciptakan dogma bahwa inflamasi diperlukan untuk membangun homeostasis kulit setelah terjadi cedera, dan beberapa tahun terakhir informasi tentang beberapa bagian spesifik dari turunan sel inflamasi dan kelompok Sitokin menyusun inflamasi yang berkaitan dengan perbaikan jaringan. Akhir-akhir ini dogma tersebut dilawan dan banyak yang mempertanyakan validitas kepentingan inflamasi sebagai awal penyembuhan jaringan secara efisien, hal tersebut dibenarkan dalam model eksperimental, inflamasi telah diperlihatkan sebagai penunda penyembuhan dan meningkatkan bekas luka. Lebih jauh lagi, inflamasi kronik, adalah ciri utama luka yang tidak kunjung sembuh, merupakan predisposisi perubahan jaringan ke pertumbuhan kanker, dengan demikian pemahaman yang lebih detil dalam mekanisme pengendalian respon inflamasi selama perbaikan dan bagaimana inflamasi mengendalikan hasil proses penyembuhan akan berfungsi sebagai tonggak terapi pada perbaikan jaringan patologis (Eming, *et al.*, 2007).

Fibroblas adalah komponen seluler primer dari jaringan ikat dan sumber sintesis utama dari matrik protein misalnya kolagen. Tidak hanya kolagen, fibroblas juga mensintesis, elastin, glikosaminoglikan, proteoglikan dan glikoprotein multiadhesif. Fibroblas merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural. (Junqueira, 2007). Substansi hasil proliferasi fibroblas yang paling berperan dalam penyembuhan luka adalah kolagen. Kolagen adalah komponen kunci dari penyembuhan luka, protein utama *matriks ekstraseluler* yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut dan sebagai rangka struktural pada jaringan. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke-3 setelah luka, meningkat sampai minggu ke-3. Kolagen terus menumpuk sampai tiga bulan. (Braiman-Wiksmann, *et al.*, 2007; Bret, 2008; Chen, *et al.*, 2015; Eipstein, *et al.*, 1999).

Eksperimen telah menunjukkan bahwa sel mast mempengaruhi aktivitas dari fibroblas yang berperan dalam deposisi kolagen dan *remodelling* saat fase proliferasi dan *remodelling* penyembuhan luka. Keterlibatan sel mast dimulai dari tahapan inflamasi, terkait dengan peran nya dalam meningkatkan respon inflamasi akut yang akan memicu mediator mediator pro inflamasi. Sel mast juga memproduksi sitokin yang dapat menstimuli proses proliferasi fibroblas, yang pada kondisi tertentu dapat menyebabkan peningkatan sintesis kolagen dan meningkatkan resiko pembentukan jaringan parut. (Harvima dan Nilsson, 2011 ; Wulff dan Wilgus, 2013).

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk melihat proses penyembuhan luka pada tingkat seluler dan molekuler, tetapi penelitian tentang terapi yang efektif untuk mengoptimalkan penyembuhan luka dan mencegah pembentukan parut masih jarang. Beberapa penelitian pada hewan coba membuktikan bahwa ketotifen berperan dalam mempercepat penyembuhan melalui degranulasi sel mast. Penelitian pengaruh ketotifen pada penyembuhan luka dengan objek penelitian manusia sampai dengan saat ini belum pernah dilaporkan. (Wulff dan Wilgus, 2013 ; Khurana *et al*, 2011)

Ketotifen mampu mengurangi dreganulasi sel mast dan mengurangi pelepasan histamin, protease sel mast, myeloperoxidase, leukotriens, PAF dan bermacam-macam prostaglandin. Ketotifen juga menghambat agregasi polimorfonuklear serta mengurangi respon inflamasi dan mempercepat migrasi fibroblas di fase proliferasi. Fibroblas yang berperan sebagai elemen utama proses perbaikan akan memproduksi kolagen yang berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler. (Sayeed, *et al.*, 2011).

Ketotifen adalah anti histamin non kompetitif H1 generasi kedua dan stabilisator sel mast. Fungsi ketotifen antara lain mencegah terjadinya pelepasan histamin dan leukotrien dari basofil dan jaringan parut, merupakan antagonis histamin pada reseptor H1, mampu menghambat ambilan kalsium, dapat memblokade reaksi anafilaktik kulit pasif, dan untuk mencegah asma baik yang disebabkan oleh obat atau yang disebabkan oleh alergen. (Sayeed, 2013). Sediaan ketotifen dijual dalam bentuk garam asam fumarat. Saat ini sediaan Ketotifen yang tersedia dalam bentuk tetes mata yang digunakan untuk pengobatan konjungtivitis alergi dan mata gatal karena alergi. Sediaan oral digunakan untuk mencegah serangan asma. (Sayeed, *et al.*, 2011).

## **B. Rumusan Masalah**

Adakah perbedaan pengaruh pemberian ketotifen terhadap jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen pada penyembuhan luka insisi tikus wistar?

## **C. Tujuan Penelitian**

Mengetahui perbedaan jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen pada tikus wistar yang diberikan ketotifen oral dosis 0.3 mg/kg dibandingkan plasebo pada penyembuhan luka insisi tikus wistar.

## **D. Manfaat Penelitian**

### 1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumbangan teori bahwa ketotifen sebagai sel mast stabilisator memiliki pengaruh terhadap jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen pada penyembuhan luka insisi pada tikus wistar.

### 2. Manfaat klinis

Oleh karena penelitian ini adalah penelitian tingkat I pada hewan coba, manfaat pada pelayanan kesehatan secara langsung belum dapat dirasakan.

### 3. Manfaat bidang kedokteran keluarga

Memberikan referensi bagi dokter keluarga tentang pengaruh ketotifen oral dosis 0.3 mg/kg terhadap jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen pada penyembuhan luka insisi tikus wistar.