

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang dapat digunakan sebagai bahan baku obat, diantaranya adalah daun sirsak (*Annona muricata*, Linn). Daun sirsak mengandung beberapa bahan kimia antara lain alkaloid, minyak esensial, acetogenin, dan flavonoid yang bersifat antioksidan.<sup>i</sup> Moqhadamtousi SZ (2015), telah membuktikan bahwa salep ekstrak etil asetat daun sirsak dosis 5% dan 10% mampu menyembuhkan luka dengan epitelisasi yang baik pada kulit tikus.<sup>ii</sup> Pada penelitian tersebut menunjukkan aktivitas antioksidan dan kadar MDA (*malondialdehyde*) pada jaringan luka. Proses penyembuhan luka memerlukan faktor pertumbuhan, salah satunya adalah VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), tetapi belum diketahui apakah krim ekstrak etanol daun sirsak mampu sebagai antiinflamasi dan angiogenesis dengan memeriksa ekspresi TNF- $\alpha$  (*Tumor Nekrosis Factor- $\alpha$* ) dan VEGF, dengan studi eksperimen kulit mencit BALB/c yang dipapar UVB akut.

Berdasarkan hasil Survei Wawancara Kesehatan Nasional, prevalensi kulit terbakar sinar matahari; 18,5% orang dewasa di Amerika Serikat mengalami satu kasus dalam setahun; 9,7% mengalami dua kasus kulit terbakar sinar matahari dalam setahun; dan 8,0% mengalami lebih atau sama dengan tiga kasus kulit terbakar sinar matahari dalam setahun.<sup>iii</sup> Data tersebut menunjukkan bahwa orang dewasa kulit putih non-Hispanik mengalami sengatan sinar matahari lebih sering daripada orang Indian Amerika (Alaska Asli), Hispanik kulit putih, Asia

(Kepulauan Pasifik), atau kulit hitam. Kejadian kulit terbakar sinar matahari sering dijumpai di Amerika Serikat dimana masyarakat sering berjemur saat musim panas, lebih sering terjadi pada kalangan pria daripada kalangan wanita, lebih umum di antara kelompok usia yang lebih muda, dan yang memiliki kulit sensitif serta tidak memakai tabir surya.<sup>iv</sup> Demikian juga di Indonesia, yang memiliki dua musim, kejadian kulit terbakar sinar matahari sering dijumpai.

Penggunaan ekstrak daun sirsak dalam penyembuhan luka sudah banyak dilakukan. Paarakh P.M (2009) meneliti aktivitas penyembuhan luka menggunakan ekstrak *Annona muricata*, Linn dengan metode *open wound* untuk jangka waktu 12 hari, dan menunjukkan penurunan area luka yang ditandai, sedangkan peran VEGF sebagai faktor pertumbuhan tidak diteliti lebih lanjut.<sup>v</sup> De Sousa OV (2010) meneliti aktivitas antinociceptive dan antiinflamasi ekstrak etanol daun *Annona muricata*, Linn yang diselidiki pada model hewan, dan menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak dapat menjadi sumber zat aktif dengan aktivitas antinociceptive dan antiinflamasi pada tikus wistar jantan. Dalam penelitian ini, ekstrak etanol daun sirsak diberikan secara per oral dan dioleskan secara topikal.<sup>vi</sup> Menurut penelitian Pratama A.J (2016), kombinasi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*, Linn) dan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki potensi penyembuhan luka yang lebih baik, tetapi keterikatan antara mekanisme penghambatan TNF- $\alpha$  dan peran VEGF dalam proses angiogenesis, belum dilakukan penelitian lebih lanjut.<sup>vii</sup> Menurut penelitian Syauta (2016), aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun sirsak mampu menghambat produksi TNF- $\alpha$ , tetapi belum melihat keterkaitan VEGF dalam proses angiogenesis.<sup>viii</sup>

Gavamukulya Y (2014) menunjukkan bahwa *Annona muricata*, Linn adalah antioksidan baru yang menjanjikan dan belum melihat adanya keterkaitan dengan faktor pertumbuhan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan dan meredam radikal bebas serta menghambat oksidasi pada sel sehingga mengurangi terjadinya kerusakan sel. Penelitian Lovina (1989) antioksidan dalam kaitannya dengan antiinflamasi, melaporkan adanya hubungan antara kemampuan menangkap radikal oksigen dengan aktivitas sebagai antiinflamasi. Semakin tinggi daya tangkap radikal oksigen maka semakin kuat aktivitas antiinflamasinya. Sehingga perlu penelitian lanjutan tentang penggunaan ekstrak etanol daun sirsak untuk penyembuhan luka dengan menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$  pada kondisi kulit mencit BALB/c yang di papir UVB akut dan merangsang peningkatan ekspresi VEGF.

Reaksi kulit yang terbakar akibat paparan sinar UVB akut menyebabkan luka bakar derajat I, eritema pada kulit berwarna kemerahan sampai coklat karena vasodilatasi dermal dan infiltrasi leukosit. Namun demikian, beberapa kasus dapat timbul luka bakar derajat II, dimana terjadi kerusakan epidermis dan lapisan atas dermis, berupa reaksi inflamasi disertai proses eksudasi, terdapat bula dan nyeri karena ujung saraf sensorik teriritasi. Efek langsung paparan UVB akut terhadap endotel pembuluh darah terjadi pelepasan mediator inflamasi dan sekresi substansi vasoaktif dari sel mast. Proses paparan UVB akut terjadi pelepasan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , dan IL-6, mengaktifasi sitokin dibagian epidermis, sedangkan dibagian dermis terjadi migrasi dan penangkap sel inflamasi, makrofag yang berasal dari sitokin mengaktifkan sel endotelial membentuk formasi kapiler. Peran krim ekstrak

etanol daun sirsak pada kondisi kulit mencit BALB/c yang terpapar sinar UVB akut, dengan cara memanfaatkan kandungan flavonoid yang mempunyai efek antiinflamasi dan antioksidan. Sebagai antiinflamasi, dengan meningkatkan jumlah sel makrofag non aktif menjadi makrofag aktif ke daerah eritema. Makrofag ini berfungsi untuk membersihkan bakteri dan debris dari daerah luka, serta merangsang faktor pertumbuhan seperti PDGF, TGF, EGF, FGF, yang diperlukan untuk proliferasi sel fibroblas dan merangsang migrasi fibroblas ke daerah luka. Fibroblas akan memicu VEGF yang berpengaruh terhadap permeabilitas pembuluh darah, reepitelisasi, dan angiogenesis membentuk formasi kapiler. Kemudian sebagai antioksidan, krim ekstrak etanol daun sirsak bekerja dengan cara menghambat reaksi oksidatif yang berlebihan dari proses inflamasi maupun metabolisme sel pada luka. Mencegah terjadinya reaksi fotooksidasi akibat pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berupa radikal hidroksi dengan cara mendonorkan ion hidrogen dan bertindak sebagai scavenger radikal bebas secara langsung. Kondisi demikian, merangsang VEGF untuk mengikat reseptor VEGF pada sel endotel sehingga memicu Tirosin Kinase Pathway menuju angiogenesis. Berdasarkan hal tersebut di atas maka penelitian ini bertujuan untuk melanjutkan penelitian sebelumnya mengenai efek antiinflamasi, angiogenesis dan antioksidan ekstrak etanol daun sirsak, sehingga perlu diketahui pengaruh krim ekstrak etanol daun sirsak dalam pengobatan kulit yang terbakar sinar matahari pada hewan coba yang dipaparan UVB akut dari sumber lampu, dengan melihat ekspresi TNF- $\alpha$  dan VEGF pada mencit BALB/c.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian krim ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*, Linn) berpengaruh terhadap penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  dan peningkatan ekspresi VEGF pada kulit mencit BALB/c yang mengalami eritema akibat paparan sinar UVB akut?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh krim ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*, Linn) topikal terhadap penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  dan peningkatan ekspresi VEGF pada kulit mencit BALB/c yang mengalami eritema akibat paparan sinar UVB akut

### 1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1. Untuk membuktikan perbedaan efek pemberian krim ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*, Linn) berbagai dosis (2.5%, 5%, 10%) terhadap penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  pada kulit mencit BALB/c yang dipapar sinar UVB akut.

1.3.2.2. Untuk membuktikan perbedaan efek pemberian krim ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*, Linn) berbagai dosis (2.5%, 5%, 10%) terhadap peningkatan ekspresi VEGF pada kulit mencit BALB/c yang dipapar sinar UVB akut.

## 1.4 Originalitas Penelitian

**Tabel 1.1 Originalitas Penelitian**

No	Penulis, tahun	Judul	Kesimpulan
1	Paarakh PM, Chansouria J.P.N, Khosa R.L, 2009	Wound Healing Activity of <i>Annona muricata</i> , Linn Extract	Aktivitas penyembuhan luka ekstrak alkohol kulit batang <i>Annona muricata</i> , Linn menunjukkan penurunan area luka
2	<a href="#">Moghadamtousi SZ</a> , <a href="#">Rouhollahi E</a> , <a href="#">Hajrezaie M</a> , <a href="#">Karimian H</a> , <a href="#">Abdulla MA</a> , <a href="#">Kadir HA</a> , 2015	<i>Annona muricata</i> , Linn leaves accelerate wound healing in rats via involvement of Hsp70 and antioxidant defence.	Salep yang mengandung EEAM (ekstrak etil asetat daun <i>Annona muricata</i> , Linn) menunjukkan potensi penyembuhan luka yang menjanjikan terhadap model luka eksisi pada tikus.
3	Syauta Gloria Agita, Dian Ratih Laksmiawati, Hesty Utami, 2016	Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak ( <i>Annona muricata</i> , Linn) Melalui Penghambat TNF- $\alpha$ dan IL-1 $\beta$ Kultur Sel RAW 264.7	Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak daun sirsak 75 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml, dan 10 $\mu$ g/ml mampu menghambat produksi TNF- $\alpha$ secara berurutan 29.29%, 46.83%, dan 36.51% serta menghambat produksi IL-1 $\beta$ pada konsentrasi yang sama secara berurutan 17.71%, 21.60%, dan 19.60% secara signifikan.
4	Maria Estela K, Fransisca Prameshinta H, Edi Dharmana, RA Kisdjamiatun, 2016	Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak ( <i>Annona muricata</i> , Linn) Dalam Menurunkan Kadar TNF- $\alpha$ dan Meningkatkan Kadar NO Uji Coba Pada Mencit Swiss	Hasil penelitian menunjukkan bahwa 200 mg/KgBB/hari ekstrak daun sirsak menurunkan kadar TNF- $\alpha$ pada mencit yang diinokulasi dengan plasmodium berghei ANKA, kadar TNF- $\alpha$ dan NO menunjukkan adanya korelasi.

		Yang Diinokulasi Plasmodium Berghei.	
5	Chan Pit Foong; Roslida Abdul Hamid, 2012.	Evaluation of anti-inflammatory activities of ethanolic extract of <i>Annona muricata</i> , Linn leaves	ekstrak etanol daun <i>Annona muricata</i> , Linn (AML) memiliki aktivitas anti-inflamasi dan anti-rematik yang dapat dimediasi dengan menekan sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$ dan IL-1 $\beta$ secara signifikan
6	<u>Shobhan Gaddameedhi, Christopher P. Selby, Michael G. Kemp, Rui Ye, and Aziz Sancar</u> , 2015	The Circadian Clock Controls Sunburn Apoptosis and Erythema in Mouse Skin	Hasil penelitian menunjukkan bahwa karsinogenesis kulit dipengaruhi oleh waktu paparan radiasi UV selama siklus sirkadian, tingkat respons eritema lebih besar pada kelompok AM dibandingkan kelompok PM, terutama setelah dosis 400 dan 500 J / m <sup>2</sup> radiasi UV. Sensitivitas tikus terhadap sengatan matahari dikendalikan pada saat paparan sinar UV, dan sensitivitas ini sebagai fungsi sirkadian menyamakan sensitivitas tikus terhadap perkembangan kanker kulit yang diinduksi radiasi UV, sehingga respon terbesar terjadi setelah eksposur AM awal.
7	Yahaya Gavamukulya , Faten Abou-Elella, Fred Wamunyokoli, Hany AEl-Shemy, 2014	Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water	Hasil penelitian menunjukkan bahwa <i>Annona muricata</i> , Linn adalah antioksidan baru yang menjanjikan dan agen antikanker

		leaves extracts of <i>Annona muricata</i> , <i>Linn</i> (Graviola)	
8	Yingfang Fan MD, Jae Hoon Jeong MD, Ga Young You MS, Ji Ung Park MD, Tae Hyun Choi, MD., PhD, and Sukwha Kim MD., PhD, 2015	An Experimental Model Design for Photoaging	Hasil menunjukkan bahwa setelah 2 minggu disinari UV, papula eritematosa muncul pada kulit punggung atas dan bawah binatang, dan setelah 6 minggu iradiasi UV, kerutan yang sangat dalam dan jelas berkembang di kulit punggung binatang. Iradiasi UV berhenti menyebabkan keriput meningkat sampai minggu ke 10. Keriput kulit tidak berubah pada kelompok tikus yang tidak terkena iradiasi UV
9	Bao P., <a href="#">Kodra A</a> , <a href="#">Tomic-Canic M</a> , <a href="#">Golinko MS</a> , <a href="#">Ehrlich HP</a> , <a href="#">Brem H</a> . 2009	The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing	VEGF merupakan faktor pertumbuhan endotel vaskular yang merangsang penyembuhan luka melalui angiogenesis
10	Hoeben A.N.N., 2004	Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis	VEGF adalah inducer angiogenesis dan limfangiogenesis karena merupakan mitogen yang sangat spesifik untuk sel endotel. Transduksi sinyal melibatkan pengikatan reseptor tirosin kinase dan menghasilkan proliferasi sel endotel, migrasi, dan pembentukan pembuluh baru.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat teoritis**

- a. Dapat dipakai untuk menjawab pengaruh krim ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*, Linn) terhadap penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  dan peningkatan ekspresi VEGF pada kulit mencit BALB/c yang mengalami eritema akibat paparan sinar UVB akut
- b. Memberikan sumber pengetahuan kepada bidang ilmu kedokteran.
- c. Sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

### **1.5.2 Manfaat praktis**

Memberikan informasi tambahan kepada masyarakat mengenai manfaat dan kegunaan krim ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*, Linn) sebagai terapi alternatif untuk mempercepat penyembuhan luka akibat radiasi sinar UV akut.