Tinjauan Literatur

EFEK ASTAXANTHIN PADA ANGIOGENESIS DAN JARINGAN GRANULASI LUKA BAKAR

Dhany Prafitas Ekasari^{*✉}, Rizki Hapsari Nugraha^{*}

Abstrak

Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan dinamis. Luka bakar merupakan jenis luka yang unik karena memerlukan interaksi antara sel dan jaringan yang berbeda dengan berbagai sinyal intra-seluler dan ekstraseluler. Luka bakar menghasilkan radikal bebas yang lebih tinggi dibanding luka lain. Konsentrasi radikal bebas yang rendah diperlukan untuk memulai proses perbaikan normal. Dalam proses ini, angiogenesis sangat penting untuk penyembuhan luka bakar. Sinyal radikal bebas mengatur pembentukan pembuluh darah baru yang ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi. Antioksidan diperlukan untuk menunjang proses ini dengan menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif, sehingga kerusakan sel akan terhambat. Astaxanthin (ATX) merupakan antioksidan poten yang bersifat larut lemak. Astaxanthin memiliki aktivitas penetralan radikal bebas oksigen tunggal dan berpotensi dalam perlindungan dari peroksidasi lipid. Dosis kecil ATX dapat menurunkan kadar radikal bebas dan dosis yang lebih tinggi semakin meningkatkan penurunan regulasi ini. Peningkatan dosis ATX lebih lanjut akan mengurangi apoptosis sel di zona stasis dengan mempengaruhi jalur apoptosis yang terkait mitokondria. Peran astaxanthin ini sangat penting dimulai dari tahap inisiasi angiogenesis yang menstimulasi faktor pertumbuhan, sehingga meningkatkan jaringan granulasi. Hal tersebut didukung dengan sifat antiinflamasi dari astaxanthin, sehingga penyembuhan luka bakar lebih baik.

Kata kunci: angiogenesis, astaxanthin, jaringan granulasi, luka bakar, penyembuhan luka.

THE EFFECT OF ASTAXANTHIN ON ANGIOGENESIS AND GRANULATION TISSUE OF BURN

Abstract

Wound healing is a complex and dynamic process. A burn is a unique injury because it requires interaction between different cells and tissues with various intracellular and extracellular signals. Burn produces higher free radicals than other injuries. A low concentration of free radicals is needed to initiate the normal wound healing process. In this process, angiogenesis is crucial for burn healing. Free radical signals regulate the formation of new blood vessels which are characterized by the formation of granulation tissue. An antioxidant is needed to support this process by inhibiting oxidation reactions, binding free radicals, and molecules to inhibit further cell damage. Astaxanthin (ATX) is a potent lipid-soluble antioxidant. Astaxanthin affects quenching singlet oxygen radical and protects against lipid peroxidation. Small doses of ATX can reduce levels of free radicals and higher doses increase the antioxidant regulation. Increasing the ATX dose will further reduce cell apoptosis in the stasis zone by affecting the mitochondrial-related apoptotic pathways. The role of astaxanthin is significant from the initiation stage of angiogenesis which stimulates growth factors thereby increasing granulation tissue. This is supported by the anti-inflammatory properties of astaxanthin, so it has a beneficial effect on the healing process of burn.

Keywords: angiogenesis, astaxanthin, burn, granulation tissue, wound healing.

^{*}Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

✉ E-mail: dhanyprafita@yahoo.com

Pendahuluan

Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan dinamis yang dimulai setelah cedera dan berlanjut selama berbulan-bulan hingga terjadi proses *remodeling*.¹ Luka bakar merupakan jenis luka yang unik dan menghadirkan tantangan bagi dokter karena kedalaman dan luas luka bakar. Proses penyembuhan luka bakar sangat kompleks karena memerlukan interaksi antara sel dan jaringan yang berbeda dengan berbagai sinyal intraseluler dan ekstraseluler, yang pada akhirnya membantu mengembalikan integritas dan fungsi kulit.^{1,2}

Dibandingkan dengan penyembuhan luka lain, luka bakar menghasilkan radikal bebas yang lebih tinggi.¹ Selain itu, luka bakar ditandai dengan kerusakan mendasar ke jaringan yang mempersulit respons penyembuhan normal. Jaringan yang rusak akibat trauma selain luka bakar, sebagian besar jaringannya hidup dan disuplai oleh aliran darah yang mendasarinya, sedangkan pada jaringan yang terbakar parah, sel-sel dan pembuluh darah sering hancur.³ Dalam proses ini, angiogenesis sangat penting untuk penyembuhan luka bakar pada fase awal inflamasi, proliferasi, *remodeling* dan pematangan jaringan granulasi serta untuk kelangsungan hidup keratinosit.⁴ Sejumlah faktor mengatur angiogenesis luka, termasuk hipoksia, peradangan dan faktor pertumbuhan. Saat ini banyak dikembangkan strategi penyembuhan luka untuk menghasilkan faktor pertumbuhan ke dasar luka dan memilih intervensi yang tepat untuk meningkatkan granulasi dan penyembuhan luka.^{4,5}

Konsentrasi radikal bebas (*reactive oxygen species*, ROS) yang rendah diperlukan untuk memulai proses perbaikan normal. Dalam angiogenesis, sinyal ROS mengatur pembentukan pembuluh darah baru. Antioksidan diperlukan untuk menunjang proses ini dengan menghambat reaksi oksidasi dengan

mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif sehingga kerusakan sel akan terhambat.⁶

Target perawatan luka bakar antara lain perawatan luka dengan *dressing*, mencegah infeksi dan mencegah radikal bebas yang berkelanjutan. Perawatan luka yang saat ini sudah banyak digunakan yaitu krim yang mengandung *silver* karena dapat membantu menyembuhkan luka lebih cepat dan mencegah infeksi. Dari 26 penelitian (yang melibatkan 2.066 peserta) membandingkan krim *silver* dan yang tidak mengandung *silver*. Sebanyak 20 penelitian dilakukan pada luka bakar, sedangkan sisanya dilakukan pada jenis luka lain. Hasil penelitian menunjukkan bahwa belum cukup bukti untuk mendukung penggunaan *dressing* atau krim yang mengandung *silver* dalam proses penyembuhan luka. Mekanisme *silver sulfadiazine* lebih mengarah kepada pencegahan infeksi, namun tidak menahan radikal bebas sehingga pemberian antioksidan diperlukan pada kasus luka bakar. Pemberian antioksidan ini dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka bakar lebih maksimal.⁷

Astaxanthin (ATX) merupakan antioksidan poten yang bersifat larut lemak yang ditemukan pada organisme di lingkungan akuatik seperti udang, salmon, kepiting. Astaxanthin memiliki aktivitas penetralan radikal bebas oksigen tunggal dan berpotensi dalam perlindungan dari peroksidasi lipid 40 kali lipat lebih poten dibanding beta karoten serta 1000 kali lipat dari vitamin E.⁸ Menurut sejumlah penelitian *in vitro* dan *in vivo*, ATX melindungi terhadap kerusakan sel atau jaringan yang diinduksi stres oksidatif dan terbukti menjaga fungsi fisiologis tersebut melalui regulasi selular reduksi oksidasi (redoks).⁹ Astaxanthin juga dapat meningkatkan efek ROS dalam mengaktifkan angiogenesis fisiologis dan mengatur agar ROS berada pada tingkat yang sesuai sehingga tidak berbahaya bagi sel endotel.¹⁰

Berdasarkan latar belakang tersebut akan dibahas lebih lanjut mengenai efek antioksidan astaxanthin pada angiogenesis dan jaringan granulasi luka bakar.

Luka Bakar

Luka bakar adalah kerusakan atau hilangnya jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber panas seperti kobaran api di tubuh (*flame*), jilatan api (*flash*), terkena air panas (*scald*), tersentuh benda panas (kontak panas), akibat sengatan listrik, akibat bahan-bahan kimia, serta sengatan matahari (*sunburn*).^{2,11}

Insiden luka bakar tampaknya masih tinggi, namun sejak awal 1990-an terjadi penurunan sebesar 60% karena terdapat implementasi keselamatan, pengurangan penggunaan tembakau dan penyalahgunaan alkohol, program pendidikan dan pencegahan, perubahan pola memasak di rumah, dan penurunan pekerjaan dalam bidang industri. Meskipun beberapa profesi memiliki peningkatan risiko luka bakar, sebagian besar luka bakar terjadi di rumah. Pria berisiko lebih tinggi mengalami luka bakar. Hampir setiap 2,5 jam seseorang meninggal akibat kebakaran, membuat kemungkinan kematian terkait kebakaran di Amerika Serikat sebesar 1,5:1000.¹²

Data kejadian kasus luka bakar di Indonesia belum sepenuhnya diketahui. Berdasarkan data Unit Luka Bakar Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Saiful Anwar pada tahun 2018, terdapat 177 kasus luka bakar dengan mortalitas 13 %. Pada tahun 2019 terjadi peningkatan kasus luka bakar yaitu 181 kasus dengan mortalitas 17 % (data tidak dipublikasikan). Data dari Unit Luka Bakar Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Cipto Mangunkusumo, terdapat 203 pasien dewasa dengan luka bakar dan yang meninggal dunia sebanyak 76 orang. Data mortalitas menyebutkan hampir semua pasien pasien yang meninggal dunia termasuk kategori luka bakar derajat 2 (mengenai lapisan dermis

dalam) dan derajat 3. Penyebab kematian pada pasien luka bakar ini adalah sepsis (42,1%), kegagalan multi organ (31,6%), sindrom respons inflamasi sistemik (17,6%), dan sindroma respiratori akut (8,7%).¹³

Luka bakar dapat dibagi menjadi tiga zona berdasarkan keparahan kerusakan jaringan dan perubahan aliran darah (Gambar 1).¹⁴ Bagian tengah dari luka, yang dikenal sebagai zona koagulasi (zona kematian sel) yang terpapar panas paling besar dan paling banyak mengalami kerusakan. Denaturasi protein terjadi pada suhu di atas 41 °C (106 °F). Panas yang berlebihan menghasilkan denaturasi protein yang luas disertai degradasi dan koagulasi sehingga terjadi nekrosis jaringan.¹⁵

Di sekitar zona koagulasi merupakan zona stasis (terdapat cedera sel yang dapat membaik atau bertransformasi menjadi zona koagulasi) atau zona iskemia, yang ditandai dengan penurunan perfusi. Di zona ini, hipoksia dan iskemia dapat menyebabkan nekrosis jaringan dalam waktu 48 jam tanpa adanya intervensi. Mekanisme yang mendasari apoptosis dan nekrosis pada zona iskemik masih kurang dipahami, tetapi tampaknya melibatkan autofagi langsung dalam 24 jam pertama setelah cedera dan onset apoptosis tertunda sekitar 24 hingga 48 jam setelah luka bakar. Penelitian lain menunjukkan apoptosis aktif terjadi lebih awal 30 menit setelah luka bakar tergantung pada intensitas luka bakar. Stres oksidatif berperan dalam pengembangan nekrosis. Uji praklinis menunjukkan nekrosis berkurang dengan pemberian antioksidan sistemik. Area terluar luka bakar adalah zona hiperemia yang mendapatkan peningkatan aliran darah melalui vasodilatasi dan bagian yang dapat pulih kembali kecuali ada infeksi atau cedera lainnya.^{14,15}

Penyembuhan luka terjadi dalam tiga tahap utama yang saling tumpang tindih: (1) fase inflamasi; (2) fase proliferasi; (3) fase remodeling.

Angiogenesis penting untuk penyembuhan luka karena melibatkan pertumbuhan kapiler baru untuk membentuk jaringan granulasi (Gambar 2). Tiga sampai lima hari setelah cedera jaringan, kapiler baru menjadi terlihat di dasar luka sebagai jaringan granulasi, yang bertindak sebagai matriks untuk proliferasi pembuluh darah, migrasi fibroblas dan kolagen baru.¹⁶

Kapiler yang berproliferasi membawa oksigen dan mikronutrien ke jaringan yang berkembang dan menyingkirkan produk limbah katabolik. Pembuluh ini muncul dalam endotelium yang mensekresikan faktor parakrin untuk meningkatkan kelangsungan hidup sel yang berdekatan dengan mencegah apoptosis. Karena angiogenesis diperlukan untuk penyembuhan luka, induksi ini bermanfaat dalam banyak situasi klinis untuk mencapai penutupan luka.^{6,16} Dengan proses perkembangan kapiler, terjadi proses mencerna sel endotel dan menginvasi stroma *extracellular matrix* (ECM) setelah menembus melalui *vascular basement membrane* (VBM)

yang mendasarinya dan membentuk struktur mirip tubular yang terus meluas, bercabang, dan membentuk jaringan. Selama angiogenesis, peningkatan kapiler pada ECM terjadi oleh proliferasi sel endotel dan arah pertumbuhan dipandu oleh kemotaksis dari daerah target. Interaksi antara sel-sel endotel, faktor-faktor angiogenesis dan protein-protein ECM di sekitarnya disinkronisasi secara temporal dan spasial.^{16,17}

Angiogenesis dapat diinduksi sebagai respons terhadap cedera melalui faktor pro dan antiangiogenik yang ada di seluruh tubuh. Faktor proangiogenik terdiri dari trombin, fragmen fibrinogen, thymosin β_4 dan faktor pertumbuhan. Faktor pertumbuhan angiogenik disimpan dalam trombosit dan sel-sel inflamasi yang bersirkulasi dalam aliran darah dan tersimpan dalam ECM. Produksi faktor-faktor ini diatur oleh gen yang diekspresikan sebagai respons terhadap hipoksia dan peradangan, seperti *hypoxia-inducible factors* (HIF) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2).

Gambar 1. Mode luka bakar Jackson.¹⁵

Gambar 2. Jaringan granulasi (panah putih).¹⁷

Sebaliknya, faktor-faktor penghambat angiogenesis menekan pertumbuhan pembuluh darah. Beberapa inhibitor bersirkulasi dalam aliran darah pada level fisiologis rendah, sedangkan yang lain disimpan dalam ECM di sekitar pembuluh darah. Pertumbuhan vaskular ditekankan ketika ada keseimbangan fisiologis antara stimulator angiogenesis dan inhibitor. Segera setelah cedera, rangsangan angiogenik dilepaskan ke dasar luka dan perubahan terjadi pada regulator yang mendukung pertumbuhan vaskular.^{16,17}

Angiogenesis terdiri dari 5 tahap yaitu inisiasi, amplifikasi, proliferasi vaskular, stabilisasi vaskular dan supresi angiogenesis. Pada tahap inisiasi angiogenesis, faktor pertumbuhan fibroblast dasar (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) disimpan dalam sel utuh dan ECM dilepaskan dari jaringan yang rusak. Pendarahan dan hemostasis pada luka memicu angiogenesis. Reseptor seluler untuk faktor pertumbuhan endotel vaskuler (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) diregulasi oleh trombin pada luka. Sel-sel endotel yang terpapar trombin juga melepaskan gelatinase A (MMP-2), yang menyebabkan pelepasan lokal dari membran basal dan merupakan langkah awal yang diperlukan dari angiogenesis. Trombosit melepaskan beberapa

pa faktor pertumbuhan, termasuk *platelet-derived growth factor* (PDGF), VEGF, *transforming growth factor* (TGF- α , TGF- β), bFGF, *platelet-derived endothelial cell growth factor* (PDGF) dan angiopoietin-1 (Ang-1). Faktor-faktor ini merangsang proliferasi endotel, migrasi dan pembentukan tubular (Gambar 3).^{6,17}

Pada tahap amplifikasi angiogenesis, makrofag dan monosit melepaskan banyak faktor angiogenik termasuk PDGF, VEGF, Ang-1, TGF- α , bFGF, interleukin-8 (IL-8) dan *tumor necrosis factor* (TNF- α) ke area luka selama fase inflamasi yang memperkuat angiogenesis lebih lanjut. Beberapa faktor pertumbuhan (PDGF, VEGF dan bFGF) bersinergi untuk melakukan vaskularisasi jaringan. Protease yang memecah matriks jaringan yang rusak selanjutnya melepaskan stimulator angiogenik terikat-matriks (*matrix-bound angiogenic*). Pembelahan enzimatik menghasilkan fibrin fragmen E, yang merangsang angiogenesis secara langsung dan juga meningkatkan efek VEGF dan bFGF. Ekspresi enzim COX-2 yang dapat diinduksi selama tahap inflamasi juga mengarah pada produksi VEGF dan promotor angiogenesis lainnya.^{16,17}

Gambar 3. Keseimbangan faktor stimulasi dan inhibisi angiogenesis pada proses penyembuhan luka.¹⁶

Pada tahap proliferasi vaskular, hipoksia adalah kekuatan pendorong yang penting untuk angiogenesis luka. Ekspresi gen HIF-1 α , karena gradien hipoksia antara jaringan yang terluka dan sehat memicu produksi VEGF. *Vascular endothelial growth factor* berada di jaringan luka dan eksudat. *Vascular endothelial growth factor* juga dikenal sebagai faktor permeabilitas pembuluh darah karena meningkatkan permeabilitas kapiler. Hipoksia juga menyebabkan produksi sel endotel dari nitrat oksida (NO). Nitrat oksida meningkatkan vasodilatasi dan angiogenesis untuk meningkatkan aliran darah lokal.^{16,17}

Tahap stabilisasi vaskular diatur oleh Ang-1, tirosin kinase dengan *immunoglobulin-like and EGF-like domains 2* (Tie-2), sel-sel otot polos dan perisit. Produksi PDGF dan perekrutan sel otot polos dan perisit ke pembuluh darah yang baru terbentuk diatur dengan mengikat Ang-1 ke reseptor Tie-2 pada sel endotel teraktivasi. Defisiensi PDGF menyebabkan pembentukan pembuluh darah imatur yang kurang baik.^{16,17}

Supresi angiogenesis ditekan pada tahap akhir dari penyembuhan. Ketika hipoksia jaringan pulih, peradangan mereda, tingkat faktor pertumbuhanpun menurun pada luka. Perisit yang menstabilkan sel endotel mengeluarkan faktor penghambatan TGF- β teraktivasi yang menghambat proliferasi vaskular. Produk pemecah kolagen XVIII, endostatin muncul di sekitar VBM dan menghambat vaskularisasi luka.^{16,17}

Jaringan granulasi adalah jaringan ikat baru dan pembuluh darah mikroskopis yang terbentuk pada permukaan luka selama proses penyembuhan. Jaringan granulasi biasanya tumbuh dari dasar luka. Jaringan granulasi terdiri dari matriks seperti gel dari kolagen, asam hialuronat, dan fibronectin dalam jaringan pembuluh darah yang baru terbentuk. Jaringan granulasi pertama kali muncul berwarna merah muda pucat, kemudian menjadi merah cerah.^{18,19} Jaringan granulasi memberi makan makrofag dan fibroblas

yang telah bermigrasi ke dalam luka dan seiring penyembuhan berlanjut baik untuk membantu proses penyembuhan dan melindungi dari patogen, karena luka sering tidak memiliki penghalang kulit yang efektif untuk bertindak sebagai garis pertahanan pertama.¹⁹ Dalam angiogenesis, sel-sel endotel dengan cepat tumbuh ke dalam jaringan dari pembuluh darah yang ada dan intak kemudian bercabang secara sistematis, membentuk anastomosis dengan pembuluh lain.^{18,19}

Astaxanthin pada Luka Bakar

Astaxanthin (ATX) adalah salah satu oksikarotenoid yang secara kimiawi mirip dengan beta karoten. Kemampuan sebagai antioksidan berupa aktivitas penyingkiran oksigen tunggal yang lebih kuat dibandingkan beta-karoten, likopen, lutein.²⁰ Penelitian menyebutkan ATX adalah antioksidan karotenoid alami terkuat, 65 kali lebih kuat daripada vitamin C, 54 kali lebih kuat daripada beta karoten, dan 14 kali lebih kuat daripada vitamin E. Hal ini membuat ATX disebut sebagai "supernutrien" karena beberapa manfaat luar biasa yang jarang ditemukan pada antioksidan lain.²¹

Astaxanthin pertama kali diisolasi oleh Kuhn dan Sorensen dari lobster. *Food and Drug Administration* (FDA) telah mengizinkan pemanfaatan astaxanthin sebagai pewarna makanan dalam makanan hewan sedangkan Komisi Eropa telah menyetujui penggunaan alami astaxanthin sebagai pewarna makanan.²⁰ *Haematococcus pluvialis*, mikroalga hijau mengakumulasi ATX dalam jumlah besar dan dianggap sebagai sumber alami utama untuk konsumsi manusia. Astaxanthin ditemukan secara luas di lingkungan perairan, terutama karena ditemukan sebagai pigmen oranye di beberapa spesies laut. Saat ini, ATX adalah senyawa yang terkenal dengan penggunaan komersial di berbagai industri meliputi akuakultur, kosmetik, makanan, *nutraceuticals*, dan obat-obatan.^{22,23}

Selain bersumber dari mikroalga dan fitoplankton, ATX juga dapat ditemukan pada jamur, bakteri, ragi, salmon, ikan forel, krill, udang, udang karang dan crustasea. *Haemto-coccus pluvialis* memiliki konsentrasi ATX tertinggi (Tabel 1).²⁰ Mikroalga ini tumbuh dalam dua fase. Pada fase pertama, sel-sel mendapatkan banyak nutrisi untuk meningkatkan proliferasi sel. Pada fase berikutnya, sel-sel kekurangan nutrisi dan mendapatkan paparan sinar matahari yang intens, saat alga menghasilkan tingkat astaxanthin yang tinggi sebagai mekanisme perlindungan dari stres lingkungan. Hal tersebut menunjukkan mekanisme bertahan hidup alga dari kekurangan nutrisi dan/atau sinar matahari yang intens, maka produksi astaxanthin berfungsi sebagai perisai untuk melindungi alga. Sekitar 40 gram astaxanthin dapat diperoleh dari 1 kg alga kering.^{22,23}

Astaxanthin mengandung ikatan rangkap terkonjugasi, gugus hidroksil dan keto. Astaxanthin memiliki struktur molekul unik yang memungkinkannya untuk tetap berada di dalam dan di luar membran sel. Astaxanthin memiliki sifat lipofilik dan hidrofilik.¹⁹ Warna merah disebabkan oleh ikatan rangkap terkonjugasi di pusat senyawa. Jenis ikatan rangkap terkonjugasi ini bertindak sebagai antioksidan kuat dengan menyumbangkan elektron dan bereaksi dengan radikal bebas untuk mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil dan menghentikan reaksi berantai radikal bebas dalam berbagai macam organisme hidup. Astaxanthin menunjukkan aktivitas biologis yang lebih baik daripada antioksidan lainnya karena dapat terhubung dengan membran sel dari dalam ke luar.^{22,23}

Tabel 1. Sumber alami astaxanthin²¹

Sumber	Konsentrasi astaxanthin (ppm)
Salmon	5
Plankton	60
Krill	120
Artic shrimp	1200
Phaffia yeast	10.000
Haematococcus pluvialis	40.000

Gambar 4. Perbandingan kelompok hidroksil astaxanthin dan beta karoten.²²

Astaxanthin memiliki lebih banyak gugus hidroksil daripada xantofil lainnya, yang memungkinkannya melakukan lebih banyak aktivitas antioksidan di dalam tubuh manusia. Beta karoten terlihat serupa, kecuali untuk ujung molekul yang memiliki gugus hidroksil "O" dan "OH" (Gambar 4).²² Perbedaan kecil ini menambah perbedaan besar dalam hal kemampuan fungsional yaitu penyingkiran oksigen tunggal, menangkap radikal untuk mencegah reaksi berantai, menjaga struktur membran dengan menghambat peroksidasi lipid dan peningkatan fungsi sistem kekebalan tubuh serta regulasi ekspresi gen.²⁴

Keunggulan ATX antara lain: 1). Sifatnya laruk lemak dapat melewati sawar otak dan membawa antioksidan untuk perlindungan antiinflamasi ke otak dan sistem saraf pusat sedangkan beta karoten dan likopen tidak dapat melewati. *Grey matter* di otak terdiri dari 60% asam lemak dengan komposisi yang sangat rentan terhadap kerusakan oleh radikal bebas, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan degenerasi sel-sel saraf, 2). Dapat melewati sawar retina darah dan membawa perlindungan antioksidan dan antiinflamasi ke mata, 3). Menyebar ke seluruh tubuh secara efektif untuk membawa perlindungan antioksidan dan antiinflamasi pada tingkat aktivitas tinggi ke semua organ dan kulit, 4). Menjangkau membran sel, 5). Berikatan dengan jaringan otot, 6). Bekerja sebagai antioksidan yang sangat kuat dan cepat menghilangkan radikal bebas dan menetralkan oksigen tunggal, 7). Penyerap poten sinar ultraviolet B (UVB) yang terbukti dari alga, *Haematococcus pluvialis* yang melindungi diri dari radiasi UV yang intens dengan menciptakan peningkatan jumlah pigmen ATX yang berfungsi sebagai tabir surya alami.²⁴

Dosis ATX yang dianjurkan adalah 2-4 mg/hari. Suplemen ATX 3,6 mg per hari dapat bermanfaat bagi kesehatan. Penelitian menunjukkan bahwa pada dosis 2 mg/hari diberikan secara oral kepada manusia selama

4 minggu, terdapat pengurangan kerusakan DNA oksidatif endogen secara signifikan sekitar 40%.^{23,24} Pada pemberian topikal, konsentrasi ATX berkisar 0,01% hingga 5%.²⁵ Dalam sebuah penelitian yang menggunakan tikus menunjukkan kemampuan astaxanthin 5% mampu menekan pembentukan keriput yang diinduksi oleh UVB setelah 5 minggu. Penelitian menunjukkan, formulasi topikal oleoresin dan ekstrak alga yang mengandung astaxanthin 5% memiliki aktivitas kadar antioksidan terbaik.^{26,27}

Berdasarkan penelitian, efek penyembuhan dengan menggunakan ATX secara signifikan terlihat pada hari pertama (fase inflamasi) setelah luka.²⁸ Efek ini dimediasi dengan menekan tingkat inflamasi atau dengan mempercepat fase inflamasi. Peradangan minimal diketahui berkontribusi untuk penyembuhan luka yang lebih baik. Astaxanthin dapat berpengaruh maksimal terhadap kondisi penyembuhan luka yang disebabkan faktor berikut ini: 1). Menyeimbangkan stres oksidatif karena produksi *reactive oxygen species* (ROS) pada fase awal secara signifikan lebih tinggi untuk bertahan melawan invasi mikroorganisme dan mengirimkan sinyal antar sel yang mendukung proses peradangan. Astaxanthin meredakan dan menyingkirkan ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS) yang berlebihan. Hal ini secara signifikan menurunkan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang merupakan penanda stres oksidatif. Selanjutnya, aktivasi jalur *nuclear factor* (NF- κ B) dapat dicegah sehingga mengurangi transkripsi gen proinflamasi dan produksi sitokin proinflamasi. Produksi ROS dalam mitokondria ditemukan terlibat dalam jalur sinyal inflamasi dan efek perlindungan dari astaxanthin dapat melindungi terhadap molekul oksidatif intraseluler, 2). Efek penghambatan pada ekspresi molekul adhesi. Sumber utama ROS selama peradangan adalah NADPH oksidase dalam membran plasma neutrofil dan makrofag.

Ditemukan bahwa antioksidan menekan ekspresi molekul adhesi (*intercellular adhesion molecule/ICAM-1, vascular adhesion molecule/VCAM-1, E-selectin*) dan kemokin (interleukin 8) selama peradangan. Astaxanthin juga dapat menghambat ekspresi molekul-molekul ini yang mengarah ke penghambatan infiltrasi sel inflamasi. Selain itu, aktivitas antikomplemen juga dapat terlibat dalam penekanan peradangan.^{38,29}

Astaxanthin menekan sintesis mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF- α), prostaglandin, leukotriene dan interleukin, nitrit oksida, *cyclooxygenase-1* dan -2 (COX-1 dan COX-2). Penelitian eksperimental juga telah menunjukkan bahwa terdapat pengurangan kadar serum mediator dalam lipopolisakarida (LPS), menghambat aktivasi sel NF-k β serta aktivitas promotor nitrat oksida

sintetase dalam sel RAW264,7 yang dirangsang dengan LPS.^{38,29}

Astaxanthin meningkatkan bFGF selama fase proliferasi dan *remodeling* sehingga berpotensi signifikan untuk mengurangi ukuran luka. Faktor bFGF memiliki peran penting dalam pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi, pembentukan matriks dan *remodeling*. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa bFGF mengatur sintesis dan pengendapan berbagai komponen ECM, meningkatkan motilitas keratinosit selama reepitelisasi, mendorong migrasi fibroblas dan merangsang untuk memproduksi kolagenase. Peningkatan ekspresi bFGF mRNA pada kelompok yang diobati dengan astaxanthin selama fase awal penyembuhan luka dapat berkontribusi pada percepatan penutupan luka yang signifikan (Gambar 5).^{6,38}

Gambar 5. Mekanisme astaxanthin pada proses angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi (dimodifikasi dari berbagai sumber).^{10,28,29,30,31}

Keterangan: panah merah (menghambat), panah biru (Menginduksi).

Luka bakar merupakan energi termal yang secara langsung menghasilkan radikal bebas melalui fisis ikatan homolitik, aktivasi leukosit neutrofil polimorfonuklear (PMN), xanthine oksidase (XO) dan oksidase NADPH (Nox).¹⁰ Stres oksidatif terbukti berkontribusi terhadap peradangan lokal dan apoptosis sel jaringan pada luka bakar dan organ lainnya. Mitokondria adalah organel seluler yang sensitif terhadap ROS dan fungsi membran mitokondria dapat dirusak oleh peroksidasi lipid yang diinduksi oleh ROS, menghasilkan pelepasan Cyto C6. Lebih lanjut, sitokin inflamasi seperti TNF- α , juga dapat meningkatkan aktivitas Nox, yang mengarah pada produksi ROS. Sebagian besar ROS dapat menghabiskan enzim antioksidan endogen (seperti *superoxide dismutase*/SOD dan *glutathione peroxidase*/GPx) yang dapat mengurangi fungsi sistem pertahanan antioksidan endogen. Penelitian sebelumnya telah menemukan bahwa ROS berpartisipasi dalam penghancuran jaringan progresif di zona stasis. Oleh karena itu, stres oksidatif yang diinduksi ROS adalah target terapi potensial untuk mencegah perkembangan luka bakar. Sebagai antioksidan alami dan kuat, ATX memberikan efek perlindungan terhadap cedera jaringan dan organ dengan mengurangi stres oksidatif dan mempengaruhi aktivitas enzim antioksidan atau oksidase (XO atau Nox) yang sebaliknya berkontribusi pada produksi radikal bebas. Penelitian sebelumnya yang menyelidiki efek ATX pada cedera ginjal akut pada tikus dengan luka bakar, mengungkapkan bahwa ATX mengurangi kadar *malondialdehyde* (MDA) dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dalam jaringan ginjal setelah luka bakar dengan cara yang tergantung pada dosis.³⁰ Pemberian ATX memiliki efek yang serupa pada cedera organ lain setelah cedera traumatis yang parah. Dalam sebuah penelitian, ATX dosis sedang dan tinggi tampaknya efektif dalam memperbaiki peroksidasi lipid dan meningkatkan aktivitas SOD

dan GPx. Efeknya tergantung pada dosis dan memuncak pada 100 mg/kg. Lebih lanjut, efek ATX mungkin dimediasi oleh XO dan Nox. Kadar XO dan Nox pada luka bakar meningkat seiring waktu. Bahkan dosis kecil ATX menurunkan kadar XO dan Nox dan dosis yang lebih tinggi semakin meningkatkan penurunan regulasi ini. Data ini menunjukkan bahwa ATX mungkin melindungi terhadap perkembangan luka bakar dengan melemahkan stres oksidatif yang diinduksi ROS, suatu efek yang mungkin juga melibatkan regulasi produksi radikal bebas dengan mempengaruhi XO dan Nox.^{28,29,30}

Setelah terjadi luka bakar, beberapa faktor seperti iskemia, peradangan stres oksidatif, dan kematian sel (nekrosis atau apoptosis) berkontribusi pada prognosis luka bakar sehingga dapat terjadi perubahan progresif di zona sekitar luka bakar yang mencakup zona stasis dan hiperemia. Perubahan ini menyebabkan pendalaman atau perluasan luka awal. Serangkaian *outcome* pasca luka bakar seperti jaringan parut hipertrofik, kontraktur luka, infeksi, dan sepsis, menjadi perhatian. Dengan adanya keterkaitan luka bakar dengan stres oksidatif, apoptosis dan peradangan, ATX dinilai bermanfaat selama transformasi zona stasis.³¹ Dalam penelitian efek potensial ATX pada perkembangan luka bakar, hasil menunjukkan sebagai berikut: 1). Astaxanthin meringankan perubahan histologis luka bakar, 2). Dosis ATX secara dependen melemahkan stres oksidatif pada tahap awal luka bakar sebagai respons terhadap produksi radikal bebas dengan menghambat peroksidasi lipid dan aktivasi sistem oksidase yang bergantung pada *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen, 3). Astaxanthin dapat meredakan peradangan pada tahap awal luka bakar, dan 4). Meningkatkan dosis ATX lebih lanjut akan mengurangi apoptosis sel di zona stasis dengan mempengaruhi jalur apoptosis yang terkait mitokondria.^{29,30}

Kesimpulan

Proses penyembuhan luka bakar meliputi pemulihan jaringan vaskular dermal yaitu angiogenesis yang sangat penting untuk penyembuhan luka bakar. Angiogenesis ditandai adanya pembentukan jaringan granulasi. Tahap angiogenesis terdiri inisiasi, amplifikasi, proliferasi, stabilisasi vaskular dan supresi. Penghambatan radikal bebas mengoptimalkan proses angiogenesis yang bisa dicapai dengan pemberian antioksidan yaitu astaxanthin yang efektif tanpa menimbulkan radikal bebas baru dan bermanfaat selama transformasi zona stasis. Peran astaxanthin dimulai tahap inisiasi angiogenesis yang melibatkan bFGF serta menurunkan infiltrasi sel inflamasi sehingga perbaikan luka bakar semakin baik.

Daftar Pustaka

1. Singer AJ, Boyce ST. Burn Wound Healing and Tissue Engineering. *Journal of Burn Care & Research*. 2017; 38(3):1-13.
2. Gibran NS, Wiechman S, Meyer W. American Burn Association Consensus Statements. *Journal of Burn Care & Research*. 2013; 34:361–385.
3. Jose LF, Chan RK. The Burn Wound Microenvironment. *Advances In Wound Care*. 2014; 5(3):1-13.
4. Busuioc RJ, Mogoşanu GD, Popescu FC, Lascăr I, Pârvănescu H, Mogoantă L. Phases of The Cutaneous Angiogenesis Process in Experimental Third-Degree Skin Burns: Histological and Immunohistochemical Study. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2013; 54(1):163–171.
5. Liapakis I, Anagnostoulis S, Karayiannakis A, Korkolis D, Lambropoulou M, Matarasso A., et al. Burn Wound Angiogenesis is Increased by Exogenously Administered Recombinant Leptin in Rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2009; 23(2):118-124.
6. Pries AR, Secomb TW. Making Microvascular Networks Work: Angiogenesis, Remodeling, and Pruning. *Physiology*. 2014; 29:446–455.
7. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical Silver for Preventing Wound Infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; 3:1-2.
8. Singh KN, Patil S, Barkate H. Protective Effects of Astaxanthin on Skin: Recent Scientific Evidence, Possible Mechanisms, and Potential Indications. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019; 00:1–6.
9. Fakhri S, Abbaszadeh F, Dargahi L, Jorjani M, Astaxanthin: A Mechanistic Review on its Biological Activities and Health benefits. *Pharmacol Res*. 2018; 136:1-20. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.012.
10. Fang Q, Guo S, Zhou H, Han R, Wu P, Ha C. Astaxanthin Protects against Early Burn-Wound Progression in Rats by Attenuating Oxidative Stress-Induced Inflammation and Mitochondria-Related Apoptosis. *Scientific Reports*. 2017; 7:1-12.
11. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller AS, & Leffell D. Thermal Injuries. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th Edition. New York: McGraw-Hill. 2011.
12. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael et al. Burns. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9th Edition. New York: McGraw-Hill. 2019.
13. Pujisriyani, Wardhana A. Epidemiology of Burn Injuries in Cipto Mangunkusumo Hospital from 2009 to 2010. *Jurnal Plastik Rekonstruksi*. 2012; 1:1-5.
14. Singer AJ, SA McClain, BR Taira, JL Guerriero, W Zong. Apoptosis and Necrosis in the Ischemic Zone Adjacent to Third Degree Burns. *Academic Emergency Medicine*. 2008; 15: 549-554.

15. Rose LF, Chan RK. The Burn Wound Microenvironment. *Advances in Wound Care*. 2014; 5(3):1-13.
16. Honnegowda TM, Kumar P, Udupa EGP, Kumar S, Kumar U, Rao P. Role of Angiogenesis and Angiogenic Factors in Acute and Chronic Wound Healing. *Plastic and Aesthetic Research*. 2015; 2:243-249.
17. Li WW, Li VW. Angiogenesis in Wound Healing. A Supplement to Contemporary Surgery. Boston; Dowden Health Media. 2014.
18. McCulloh JM, Kloth LC. Wound Healing. *Wound Healing: Evidence-Based Management*. 4th Edition. Philadelphia: FA Davis Company. 2010.
19. Bhat S. *Sr's Manual of Surgery*. 4th Edition. India: Jaypee Brother Medical Pub. 2013.
20. Shah MMR, Liang Y, Cheng JJ, Daroch M. Astaxanthin-Producing Green Microalga *Haematococcus pluvialis*: from Single Cell to High Value Commercial Products. *Frontiers in Plant Science*. 2016; 7(531):1-28.
21. Biswal S. Oxidative Stress and Astaxanthin: The Novel Supernutrient Carotenoid. *International Journal of Health & Allied Sciences*. 2014;3(3):147-153.
22. Seabra LMJ, Pedrosa LFC. Astaxanthin: Structural and Functional Aspects. *Revista de Nutrição*. 2010; 23(6):1041-1050.
23. Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. 2018;10(522):1-12.
24. Ambati RR, Phang SM, Ravi S, Aswathanarayana RG. Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review. *Marine Drugs*. 2014; 12:128-152.
25. Eren B, Tanrıverdi ST, Kose FA, Ozer O. Antioxidant Properties Evaluation of Topical Astaxanthin Formulations as Anti-Aging Products. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019; 18:242-250.
26. Cheng. Highly Concentrated Astaxanthin for Topical Application. *United States Patent Application Publication*. USA: US Patent Application Publication. 2014.
27. Nurdianti L, Sari DA, Yulianti R. Formulation and Evaluation of Astaxanthin Lotions as Natural Antioxidants for The Skin. *International Conference on Pharmaceutical Research and Practice*. 2016: 1-8.
28. Meehansan J, Rungjang A, Werayut Y, Deenonpoe R, Ponnikorn S. Effect of Astaxanthin on Cutaneous Wound Healing. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2017; 10:259-265.
29. Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential Health-Promoting Effects of Astaxanthin: A High-Value Carotenoid Mostly from Microalgae. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2011; 55:150-165.
30. Wolf AM, Asoha S, Hiranumaa H, Ohsawaa I, Iioc K, Satouc A, et al. Astaxanthin Protects Mitochondrial Redox State and Functional Integrity Against Oxidative Stress. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010;21:381-389.
31. Pan SC. Burn Blister Fluids in The Neovascularization Stage of Burn Wound Healing: A Comparison Between Superficial and Deep Partial-Thickness Burn Wounds. *Burns & Trauma*. 2013; 1(1):27-31.