

## Zat Metabolit Sekunder dan Penyembuhan Luka: Tinjauan Pustaka

Wildan Kautsar Irawan<sup>1</sup>, Evi Kurniawaty<sup>2</sup>, Rodiani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Zat metabolit sekunder adalah penentu utama aktivitas farmakologis suatu bahan alam. Penelitian terkini berhasil mengungkapkan mekanisme kerja dari berbagai zat metabolit sekunder, salah satunya adalah perannya dalam membantu penyembuhan luka. Zat metabolit sekunder tumbuhan membantu penyembuhan luka pada fase hemostatis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodelling melalui berbagai mekanisme. Aktivitas zat metabolit sekunder yang berperan dalam membantu penyembuhan luka adalah aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba.

**Kata kunci:** Metabolit sekunder, penyembuhan luka.

### Abstract

Secondary metabolites are the main determinant of the pharmacological activity of a natural product. Recent research has succeeded in revealing the mechanism of action of various secondary metabolites, one of which is its role in helping wound healing. Plant secondary metabolites help wound healing in the hemostatic, inflammatory, proliferative, and remodeling phases through various mechanisms. The activities of secondary metabolites that play a role in helping wound healing are anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activities.

**Key words:** Secondary metabolites, wound healing.

Korespondensi: Wildan Kautsar Irawan, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro, Gedung Meneng, Bandar Lampung, HP 085871663967, e-mail [wildansonic@gmail.com](mailto:wildansonic@gmail.com)

### Pendahuluan

Manusia telah sejak lama menggunakan bahan-bahan alam untuk mengobati berbagai macam penyakit. Meskipun pada awalnya bahan alam ini digunakan berdasarkan pengalaman dan tanpa dasar ilmiah yang kuat, perkembangan ilmu pengetahuan memungkinkan para peneliti untuk mengkonfirmasi dan mencari mekanisme kerja bahan-bahan alam dalam menyembuhkan penyakit<sup>1</sup>.

Efek farmakologis dari suatu bahan alam bergantung pada kandungan fitokimia dari bahan alam tersebut. Kandungan fitokimia pada tumbuhan dibagi dua berdasarkan perannya pada proses metabolik menjadi zat metabolit primer dan zat metabolit sekunder. Zat metabolit primer berperan dalam fungsi hidup dasar yang menyebabkan kandungannya kurang lebih sama pada setiap bahan alam<sup>2</sup>. Zat metabolit sekunder memiliki diversitas yang sangat luas karena merupakan zat yang dihasilkan tumbuhan untuk dapat bertahan pada lingkungannya<sup>3</sup>.

Penggunaan bahan alam untuk membantu penyembuhan luka masih dilakukan secara luas oleh berbagai komunitas masyarakat. Beberapa daerah seringkali

memiliki ramuan tradisional tersendiri untuk menyembuhkan luka. Pengobatan menggunakan bahan alam masih digunakan karena ketersediaan yang luas, biaya yang relatif lebih rendah, dan kemudahan aplikasi<sup>4</sup>.

### Zat Metabolit Sekunder

Kandungan zat metabolit sekunder merupakan penentu utama dari aktivitas farmakologis suatu bahan alam<sup>2</sup>. Beragamnya kandungan zat metabolit sekunder antara spesies tumbuhan menyebabkan aktivitas farmakologis yang beragam pada tumbuhan<sup>5</sup>.

Zat metabolit sekunder adalah molekul organik kecil yang dihasilkan dari metabolisme sekunder tumbuhan. Zat-zat ini tidak esensial untuk pertumbuhan perkembangan, dan fungsi reproduksinya<sup>6</sup>. Zat metabolit sekunder diklasifikasikan secara berdasarkan struktur kimianya menjadi tiga kategori yang luas, yaitu alkaloid, fenol, dan terpenoid<sup>7</sup>.

Alkaloid adalah senyawa yang terdistribusi secara luas di berbagai famili tumbuhan. Senyawa ini dikarakterisasikan dengan satu atau lebih grup nitrogen pada struktur kimianya<sup>8</sup>. Fenol merupakan senyawa yang terdiri dari cincin aromatik dengan satu atau lebih substituen hidroksil. Fenol dapat

dibagi menjadi beberapa kelas utama, yaitu flavonoid, asam fenolat, tanin, dan stilben<sup>9</sup>. Terpenoid adalah modifikasi dari terpen dengan grup fungsional yang berbeda dan grup metil yang teroksidasi pada berbagai posisi. Berdasarkan unit karbonnya, terpenoid dibagi lebih lanjut menjadi monoterpen, sesquiterpen, diterpen, sesterpen, dan triterpen<sup>10</sup>.

Metode penelitian terkini memungkinkan identifikasi dan isolasi dari berbagai zat metabolit sekunder. Keberhasilan dalam identifikasi dan isolasi ini memberikan pemahaman terhadap aktivitas farmakologisnya<sup>11</sup>. Beberapa aktivitas farmakologis dari zat metabolit sekunder yang telah diketahui adalah aktivitas antiinflamasi, antikanker, antialergi, antioksidan, dan antimikroba<sup>7</sup>. Aktivitas dari zat metabolit sekunder yang dianggap dapat membantu penyembuhan luka adalah aktivitas antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan<sup>12</sup>.

### Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan sebuah proses yang penting untuk mengembalikan fungsi normal kulit dan mempertahankan homeostasis. Proses ini terjadi segera setelah terjadinya luka melalui 4 fase, yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Fase-fase ini terjadi secara tumpang tindih dan dinamis, melibatkan sejumlah sel terspesialisasi dan dipengaruhi oleh berbagai faktor<sup>13</sup>.

Fase pertama dari penyembuhan luka adalah fase hemostasis. Fase hemostasis merupakan fase yang ditujukan untuk melindungi sistem pembuluh darah dan menjaga keutuhannya, serta untuk membatasi kehilangan darah karena luka. Tujuan ini dapat dicapai melalui dua mekanisme utama, yaitu hemostasis dan koagulasi. Pembuatan matriks sementara juga terjadi pada fase ini untuk memfasilitasi sel-sel yang akan menginvasi untuk fase penyembuhan luka selanjutnya<sup>14</sup>.

Fase inflamasi merupakan fase kedua dari penyembuhan luka yang melibatkan sel-sel imunitas tubuh untuk melindungi dari mikroorganisme yang menginvasi. Sel utama yang berperan pada fase ini adalah neutrofil, makrofag, dan limfosit<sup>14</sup>.

Fase proliferasi dikarakterisasikan dengan migrasi fibroblast dan deposisi matriks

ekstraseluler baru. Beberapa mekanisme yang terjadi pada fase ini adalah migrasi fibroblast, sintesis kolagen, angiogenesis, epitelisasi, dan kontraksi luka<sup>13</sup>.

Fase remodelling merupakan fase terakhir dan berlangsung paling lama. Pada fase ini, terjadi perubahan dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I yang menyebabkan meningkatnya kekuatan jaringan yang telah terbentuk<sup>15</sup>.

### Metode

Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel ini adalah *literature review* menggunakan jurnal nasional dan internasional. Penulis merangkum hasil penelitian terkini mengenai mekanisme kerja berbagai zat metabolit sekunder dalam penyembuhan luka.

### Pembahasan

Penyembuhan luka adalah sebuah proses yang kompleks dan dipengaruhi berbagai faktor. Sepanjang proses penyembuhan luka, kondisi optimal harus dipertahankan agar penyembuhan luka dapat berjalan berlangsung dengan baik dan tidak menjadi luka kronis dan luka yang gagal sembuh.<sup>16</sup>

Fase pertama dalam penyembuhan luka adalah fase hemostasis yang merupakan fase penghentian perdarahan melalui mekanisme vasokonstriksi dan pembekuan darah. Tanin, saponin, glikosida, dan senyawa fenolik lainnya memiliki aktivitas hemostatik. Aktivitas hemostatik ini dicapai melalui berbagai mekanisme, yaitu meningkatkan stimulasi koagulasi dengan meningkatkan aktivitas faktor XII dan kadar fibrinogen plasma, inhibisi fibrinolisis, konstriksi otot polos, dan agregasi platelet<sup>17</sup>.

Fase Inflamasi memberikan perlindungan terhadap bakteri yang menginvasi luka melalui mekanisme pertahanan tubuh. Beberapa zat metabolit sekunder dapat berperan pada fase ini, diantaranya flavonoid dan saponin. Flavonoid dapat mengurangi inflamasi dengan menurunkan kadar mediator inflamasi seperti PGE<sub>2</sub>, LTB-<sub>4</sub>, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  dan COX, dan meningkatkan mediator antiinflamasi terutama IL-10. Selain itu, flavonoid juga menurunkan ekspresi NF $\kappa$ B yang merupakan suatu molekul yang berkontribusi terhadap

kegagalan penyembuhan luka<sup>18</sup>. Saponin dapat mengurangi inflamasi melalui inhibisi degradasi glukokortikoid, inhibisi pembentukan dan pelepasan enzim inflamasi, dan aktivitas kortikomimetik<sup>19</sup>.

Fase proliferasi merupakan fase ketiga dan merupakan fase terjadinya migrasi fibroblast, sintesis kolagen, angiogenesis, epitelisasi dan kontraksi luka. Zat metabolit sekunder dapat membantu beberapa proses yang terjadi pada fase ini. Flavonoid mempunyai aktivitas percepatan laju epitelisasi, modulasi sitokin inflamasi, percepatan laju kontraksi luka, dan bekerja sebagai promotor vaskulogenesis dan angiogenesis. Flavonoid membantu angiogenesis dengan meningkatkan kadar VEGF dan migrasi Tie 1, Tie 2 dan Ang-1 yang menjaga vaskularisasi dan asupan oksigen ke jaringan yang baru terbentuk<sup>18</sup>. Tanin dapat meningkatkan pembentukan fibroblas dan pembuluh darah kapiler dengan meningkatkan ekspresi VEGFA. Peningkatan ekspresi VEGFA ini juga mempercepat kontraksi<sup>20</sup>. Saponin dapat meningkatkan ekspresi dari faktor yang berperan dalam proliferasi sehingga mempercepat proliferasi sel epidermal dan migrasi sel keratin<sup>21</sup>.

Fase remodelling merupakan fase terakhir dan merupakan fase terjadinya peningkatan kekuatan luka melalui perubahan kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I yang bersifat lebih kuat. Pada fase ini, saponin dapat meningkatkan sintesis kolagen pada fibroblas kulit melalui fosforilasi protein Smad 2<sup>21</sup>.

Antioksidan diperlukan sepanjang proses penyembuhan luka untuk menangkal spesies oksigen reaktif berlebih. Spesies oksigen reaktif berlebih dapat memicu pengaruh yang buruk pada sel dan jaringan, seperti timbulnya stres oksidatif, kerusakan pada DNA, dan inaktivasi enzim<sup>22</sup>.

Zat metabolit sekunder seperti triterpen, alkaloid, dan polifenol diketahui memiliki aktivitas antioksidan. Fenol merupakan golongan yang dianggap memiliki aktivitas antioksidan terbesar, dengan flavonoid sebagai salah satu grup dengan aktivitas antioksidan yang sudah banyak diteliti. Flavonoid diketahui memiliki kemampuan untuk melindungi tubuh dari spesies oksigen reaktif. Selain itu, flavonoid juga memiliki efek protektif pada sistem

biologis melalui kemampuan transfer elektron radikal bebas, kemampuan pengkelatan ion metal, mengurangi alfa-tocopherol, dan mengaktifasi enzim antioksidan<sup>22</sup>. Flavonoid juga bekerja dengan meningkatkan kadar *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPX) yang merupakan mekanisme pertahanan tubuh dari spesies oksigen reaktif<sup>18</sup>.

Senyawa dengan aktivitas antimikroba memiliki peran penting sepanjang proses penyembuhan luka. Mikroba dapat mengganggu proses penyembuhan luka dengan memperpanjang fase inflamasi, menyebabkan luka sembuh dalam waktu yang lebih lama dari seharusnya. Senyawa dengan aktivitas antimikroba yang baik dapat mengurangi jumlah bakteri pada situs luka, mencegah perpanjangan dari fase inflamasi<sup>23</sup>.

Berbagai zat metabolit sekunder diketahui memiliki aktivitas antimikroba melalui berbagai mekanisme. Salah satu diantaranya adalah asam tannic, sebuah bentuk dari tanin, dapat menghancurkan bakteri dengan melewati dinding sel bakteri sampai membran internal bakteri lalu mengganggu metabolisme internal bakteri. Asam tannic juga mencegah adhesi bakteri ke berbagai permukaan, menyebabkan kematian sel bakteri. Aktivitas antivirus asam tannic dilakukan melalui inhibisi perlekatan virus<sup>24</sup>.

### Simpulan

Zat metabolit sekunder tumbuhan membantu penyembuhan luka pada fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodelling melalui berbagai mekanisme. Aktivitas dari zat metabolit sekunder yang berperan besar dalam penyembuhan luka adalah aktivitas antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan.

### Daftar Pustaka

1. Petrovska B. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(11):1. doi:10.4103/0973-7847.95849
2. Hussein R, A. El-Anssary A. Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants. In: *Herbal Medicine.* IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.76139

3. Teoh ES. Secondary Metabolites of Plants. In: *Medicinal Orchids of Asia*. Springer International Publishing; 2016:59-73. doi:10.1007/978-3-319-24274-3\_5
4. Abubakar AR, Haque M. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *J Pharm Bioallied Sci*. 12(1):1-10. doi:10.4103/jpbs.JPBS\_175\_19
5. Zeeshan Bhatti M, Ismail H, Khan Kayani W. Plant Secondary Metabolites: Therapeutic Potential and Pharmacological Properties. In: *Secondary Metabolites - Trends and Reviews*. IntechOpen; 2022. doi:10.5772/intechopen.103698
6. Monfil VO, Casas-Flores S. Molecular Mechanisms of Biocontrol in *Trichoderma* spp. and Their Applications in Agriculture. In: *Biotechnology and Biology of Trichoderma*. Elsevier; 2014:429-453. doi:10.1016/B978-0-444-59576-8.00032-1
7. Kaushik B, Sharma J, Yadav K, Kumar P, Shourie A. Phytochemical Properties and Pharmacological Role of Plants: Secondary Metabolites. *Biosci Biotechnol Res Asia*. 2021;18(1):23-35. doi:10.13005/bbra/2894
8. Bhambhani S, Kondhare KR, Giri AP. Diversity in Chemical Structures and Biological Properties of Plant Alkaloids. *Molecules*. 2021;26(11):3374. doi:10.3390/molecules26113374
9. Ayad R, Akkal S. Phytochemistry and biological activities of algerian *Centaurea* and related genera. In: ; 2019:357-414. doi:10.1016/B978-0-12-817901-7.00012-5
10. Perveen S. Introductory Chapter: Terpenes and Terpenoids. In: *Terpenes and Terpenoids*. IntechOpen; 2018. doi:10.5772/intechopen.79683
11. Twajj BM, Hasan MdN. Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. *International Journal of Plant Biology*. 2022;13(1):4-14. doi:10.3390/ijpb13010003
12. Romo-Rico J, Krishna SM, Bazaka K, Golledge J, Jacob M v. Potential of plant secondary metabolite-based polymers to enhance wound healing. *Acta Biomater*. 2022;147:34-49. doi:10.1016/j.actbio.2022.05.043
13. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: A comprehensive review. *Int J Inflam*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/3706315
14. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*. 2009;37(5):1528-1542. doi:10.1177/147323000903700531
15. Suryadi IA, Asmarajaya A, Maliawan S. Proses Penyembuhan dan Penanganan Luka. *E-Jurnal Medika Udayana*. Published online 2013:254-272.
16. Junker JPE, Kamel RA, Catterson EJ, Eriksson E. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(7):348-356. doi:10.1089/wound.2012.0412
17. Ebrahimi F, Torbati M, Mahmoudi J, Valizadeh H. Medicinal Plants as Potential Hemostatic Agents. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2020;23(1):10-23. doi:10.18433/jpps30446
18. Carvalho MTB, Araújo-Filho HG, Barreto AS, Quintans-Júnior LJ, Quintans JSS, Barreto RSS. Wound healing properties of flavonoids: A systematic review highlighting the mechanisms of action. *Phytomedicine*. 2021;90:153636. doi:10.1016/j.phymed.2021.153636
19. Mohammed MS, Osman WJA, Garelnabi EAE, et al. Secondary metabolites as anti-inflammatory agents. *The Journal of Phytopharmacology*. 2014;3(4):275-285. doi:10.31254/phyto.2014.3409
20. Kurniawaty E, Megaputri S, Mustofa S, Rahmanisa S, Audah KA, Andriani S. Ethanol extract of *Bruguiera gymnorrhiza* mangrove leaves and propolis activity on macroscopic healing of cuts in vivo. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2022;5(1):94. doi:10.32889/actabioina.94

21. Kim YS, Cho IH, Jeong MJ, et al. Therapeutic Effect of Total Ginseng Saponin on Skin Wound Healing. *J Ginseng Res.* 2011;35(3):360-367. doi:10.5142/jgr.2011.35.3.360
22. Y.A. Barku V. Wound Healing: Contributions from Plant Secondary Metabolite Antioxidants. In: *Wound Healing - Current Perspectives.* IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.81208
23. Caldwell MD. Bacteria and Antibiotics in Wound Healing. *Surgical Clinics of North America.* 2020;100(4):757-776. doi:10.1016/j.suc.2020.05.007
24. Kaczmarek B. Tannic Acid with Antiviral and Antibacterial Activity as A Promising Component of Biomaterials—A Minireview. *Materials.* 2020;13(14):3224. doi:10.3390/ma13143224