

BAB 2

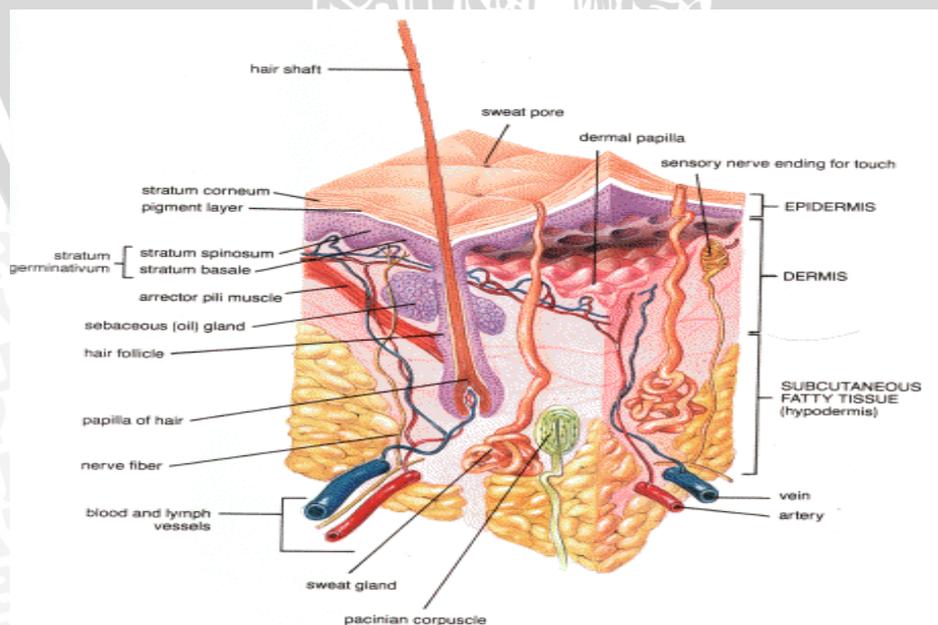
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

Kulit merupakan organ yang cukup luas yang terdapat dipermukaan tubuh beratnya mencapai 15% dari total keseluruhan berat tubuh. Kulit memegang banyak peranan penting seperti sebagai pelindung untuk menjaga jaringan internal dari trauma, bahaya radiasi ultraviolet, toksin, dan bakteri; pencegahan terhadap kehilangan cairan yang berlebih dari tubuh serta berperan dalam termoregulasi (Kevin & Paul, 2006).

2.1.1 Struktur Kulit

Perdanakusuma (2007) menjelaskan kulit terdiri dari 3 lapisan meliputi epidermis, dermis, dan subkutan. Sebagai gambaran, penampang melintang struktur kulit tersebut dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 2.1 Dimensi Kulit dalam Potongan Melintang (Sloane, 2013)

1. Epidermis

Epidermis adalah lapisan teratas atau terluar kulit yang tersusun dari jaringan epitel skuamosa bertingkat yang mengalami keratinisasi. Lapisan ini selain tidak memiliki pembuluh darah (avaskuler), sel-selnya sangat rapat, juga mengandung sel melanosit, Langerhans dan merkel. Ketebalannya sekitar 5% dari seluruh ketebalan kulit dan berbeda-beda pada berbagai tempat di tubuh, paling tebal pada telapak tangan dan kaki. Epidermis beregenerasi setiap 4-6 minggu (Sloane, 2013; Perdanakusuma 2007).

Epidermis terdiri atas lima lapisan (dari lapisan yang paling atas sampai yang terdalam):

a. Stratum Korneum

Stratum Korneum merupakan lapisan epidermis teratas, terdiri dari 25-30 sel keratinosit yang bisa mengelupas dan berganti dan semakin gepeng saat mendekati permukaan kulit. Permukaannya mengalami proses pembaharuan yang konstan atau deskuamasi.

b. Stratum Lusidum

Stratum Lusidum adalah lapisan jernih berupa garis translusen dan tembus cahaya dari sel-sel gepeng tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan 4-7 lapisan sel. Stratum ini biasanya terdapat pada kulit tebal telapak kaki dan telapak tangan dan tidak tampak pada kulit tipis.

c. Stratum Granulosum

Stratum Granulosum ditandai oleh 3-5 lapis sel poligonal gepeng berinti ditengah dan sitoplasma terisi oleh granula basofilik kasar

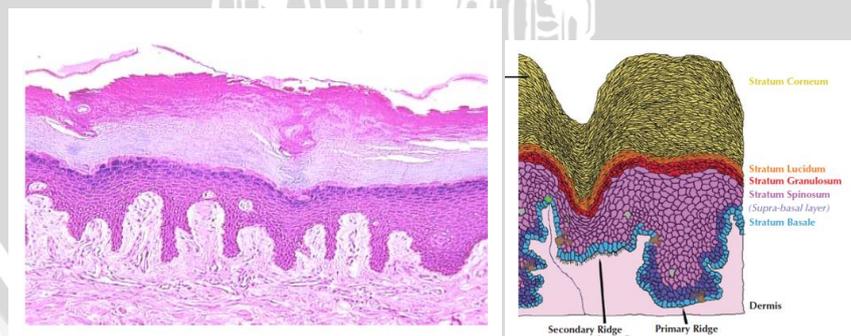
(granula keratohialin). Granula ini mengandung protein kaya akan histidin dan merupakan prekursor pembentukan keratin (protein keras, resilien, dan anti air yang melindungi permukaan kulit yang terbuka). Sel Langerhans masih dijumpai di stratum ini.

d. Stratum Spinosum

Sel-sel pada lapisan ini disatukan oleh tonjolan yang menyerupai spina sehingga dinamakan lapisan sel spina atau tanduk. Lapisan ini berisi berkas-berkas filamen (tonofibril) yang berperan penting untuk mempertahankan kohesi sel dan melindungi terhadap efek abrasi. Stratum basalis dan stratum spinosum juga disebut sebagai lapisan Malpigi dan masih memiliki sel Langerhans.

e. Stratum Basalis (Stratum Germinativum)

Stratum basalis adalah lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit di bawahnya yaitu dermis. Pembelahan sel yang berlangsung cepat di lapisan ini disebabkan oleh aktivitas mitosis yang hebat. Lapisan ini juga mengandung melanosit.



Gambar 2.2 Visualisasi Epidermis (*Anatomy and Physiology of Adult Friction Ridge Skin*)

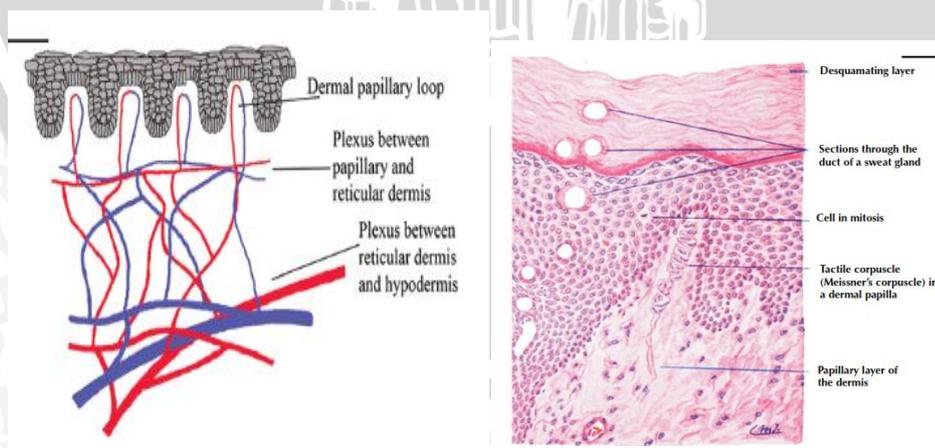
2. Dermis

Dermis dan epidermis dihubungkan oleh membran dasar atau lamina. Membran terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menghubungkannya dengan jaringan subkutis. Tebal dermis bervariasi, yang paling tebal berukuran sekitar 3 mm terletak pada telapak kaki.

Dermis terdiri dari dua lapisan:

- a. Lapisan papilar adalah jaringan ikat areolar renggang dengan fibroblast, sel mast, dan makrofag. Lapisan ini mengandung banyak pembuluh darah yang bertugas untuk menutrisi lapisan epidermis.
- b. Lapisan retikular letaknya lebih dalam dari lapisan papilar. Lapisan ini tersusun dari jaringan ikat ireguler yang rapat, kolagen, dan serat elastik.

Dermis mempunyai banyak jaringan pembuluh darah. Dermis juga mengandung beberapa derivat epidermis yaitu folikel rambut, kelenjar sebacea dan kelenjar keringat. Kualitas kulit tergantung banyak tidaknya derivat epidermis di dalam dermis.



Gambar 2.3. Penampang Visual Dermis Kulit (*Anatomy and Physiology of Adult Friction Ridge Skin*)

3. Subkutan atau hipodermis

Subkutan merupakan lapisan di bawah dermis yang terdiri dari lapisan lemak dan memiliki jaringan ikat yang menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah di tubuh dan keadaan nutrisi individu. Pembuluh darah yang cukup banyak di lapisan ini berfungsi menunjang suplai darah ke dermis untuk regenerasi.

2.1.2 Fungsi Kulit

Djuanda (2007) mengelompokkan fungsi kulit menjadi 8 bagian. Fungsi-fungsi tersebut adalah:

1. Fungsi proteksi

Kulit memiliki bantalan lemak, ketebalan, serabut jaringan penunjang yang berfungsi sebagai pelindung tubuh dari gangguan fisik, kimiawi, panas, atau pun infeksi dari luar. Beberapa macam perlindungan yang disediakan kulit adalah :

- Melanosit yang melindungi kulit dari paparan sinar UV dengan mekanismenya menggelapkan kulit (*tanning*).
- Stratum korneum yang impermeabel terhadap berbagai zat kimia dan air.
- Keasaman kulit yang disebabkan oleh ekskresi keringat dan sebum merupakan perlindungan kimiawi terhadap infeksi bakteri dan jamur.
- Proses keratinisasi berperan sebagai sawar (*barrier*) mekanis karena sel mati melepaskan diri secara teratur.

2. Fungsi absorpsi

Permeabilitas kulit terhadap O_2 , CO_2 , dan uap air memungkinkan kulit ikut berperan dalam proses respirasi. Penyerapan dapat melalui celah antar sel, menembus sel epidermis, melalui muara saluran kelenjar.

3. Fungsi ekskresi

Kulit mengeluarkan zat yang tidak berguna bagi tubuh seperti NaCl, urea, asam urat, dan amonia.

4. Fungsi persepsi

Kulit mengandung ujung saraf sensori di dermis dan subkutis. Hal ini memungkinkan kulit menjadi indera persepsi panas, dingin, rabaan, dan tekanan.

- Badan Ruffini di dermis dan subkutis peka terhadap rangsangan panas.
- Badan Krause di dermis peka terhadap rangsangan dingin.
- Badan Taktik Meissner di papila dermis peka terhadap rangsangan rabaan.
- Badan Merkel Ranvier di epidermis peka terhadap rangsangan rabaan.
- Badan Paccini di epidermis peka terhadap rangsangan tekanan.

5. Fungsi termoregulasi

Sloane (2013) menyebutkan fungsi termoregulasi kulit dilakukan melalui beberapa cara, yaitu:

- a. Pengeluaran panas di kulit berlangsung melalui proses evaporasi air yang disekresi oleh kelenjar keringat dan juga melalui proses perspirasi tak kasat mata (difusi molekul air melalui kulit).
 - b. Retensi panas adalah salah satu fungsi dari kulit dan jaringan adiposa dalam lapisan subkutan.
 - c. Pembuluh darah dalam papila dermal berkonstriksi untuk menurunkan aliran darah ke permukaan kulit dalam upaya mempertahankan panas tubuh sentral.
6. Fungsi pembentukan pigmen
- Jumlah sel pembentuk pigmen yang terdapat di stratum basalis (melanosit) serta besarnya butiran pigmen (melanosom) menentukan warna kulit ras dan individu.
7. Fungsi keratinisasi
- Keratinisasi merupakan proses perubahan keratonis menjadi sel tanduk yang berlangsung terus sepanjang hidup. Proses ini terjadi setiap 14-21 hari dan berfungsi melindungi dari infeksi secara mekanik fisiologis.
8. Fungsi pembentukan vitamin D
- Kulit dapat mengubah pro vitamin D menjadi vitamin D dengan bantuan sinar matahari (UV).

2.2 Hiperglikemia

2.2.1 Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan respon stress yang terjadi pada individu dalam kondisi sakit yang timbul karena beberapa hal seperti resistensi insulin, defisiensi

insulin, gangguan metabolisme glukosa serta efek dari obat-obatan tertentu seperti katekolamin, glukokortikoid dan pemberian dekstrosa eksogen (Montori VM *et.al.*, 2002). Secara umum hiperglikemia didefinisikan sebagai keadaan dimana kadar gula darah ≥ 126 mg/dl. Hiperglikemia biasanya disebabkan defisiensi insulin, seperti yang dijumpai pada diabetes tipe 1 atau karena penurunan responsivitas sel terhadap insulin seperti yang dijumpai pada diabetes tipe 2. Hiperkortisolemia yang terjadi pada sindrom cushing dan sebagai respons terhadap stress kronis, dapat menyebabkan hiperglikemia melalui stimulasi glukoneogenesis hati. Keadaan akut kelebihan hormon tiroid, prolaktin, dan hormon pertumbuhan dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah. Peningkatan hormon-hormon tersebut dalam jangka panjang, terutama hormon pertumbuhan dianggap diabetogenik (menyebabkan diabetes) karena stimulasi pelepasan insulin yang berlebihan oleh sel-sel pankreas, sehingga akhirnya terjadi penurunan respons sel terhadap insulin. Stimulasi saraf simpatis dan epinefrin dilepaskan dari kelenjar adrenal juga meningkatkan kadar glukosa plasma (Corwin, 2008). Pada kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi seperti gangguan elektrolit dan meningkatnya resiko infeksi.

2.2.2 Etiologi Hiperglikemia

Menurut ADA (2009) etiologi hiperglikemia adalah sebagai berikut:

1. Defisiensi insulin, seperti yang dijumpai pada DM tipe 1
2. Penurunan responsivitas sel terhadap insulin, seperti yang dijumpai pada DM tipe 2 karena adanya penyebab obesitas, kurangnya aktifitas fisik.

3. Stres kronis

Respon terhadap stres mencakup aktivasi sistem saraf simpatis dan pelepasan hormon pertumbuhan (tyroid), katekolamin epinefrin dan norepinefrin dari kelenjar adrenal yang selanjutnya akan merangsang peningkatan pemecahan simpanan glukosa di hepar dan otot rangka.

4. Hipertiroid

Hormon-hormon tersebut menstimulasi pelepasan insulin yang berlebihan oleh sel-sel pankreas, sehingga akhirnya terjadi penurunan respon sel terhadap insulin

5. Autoimun

Autoimun menyebabkan kerusakan sel-sel β pankreas yang berakibat defisiensi insulin sampai kelainan yang menyebabkan retensi terhadap kerja insulin.

6. Alkoholisme

Menambah risiko terjadinya kerusakan sel-sel β pada pankreas

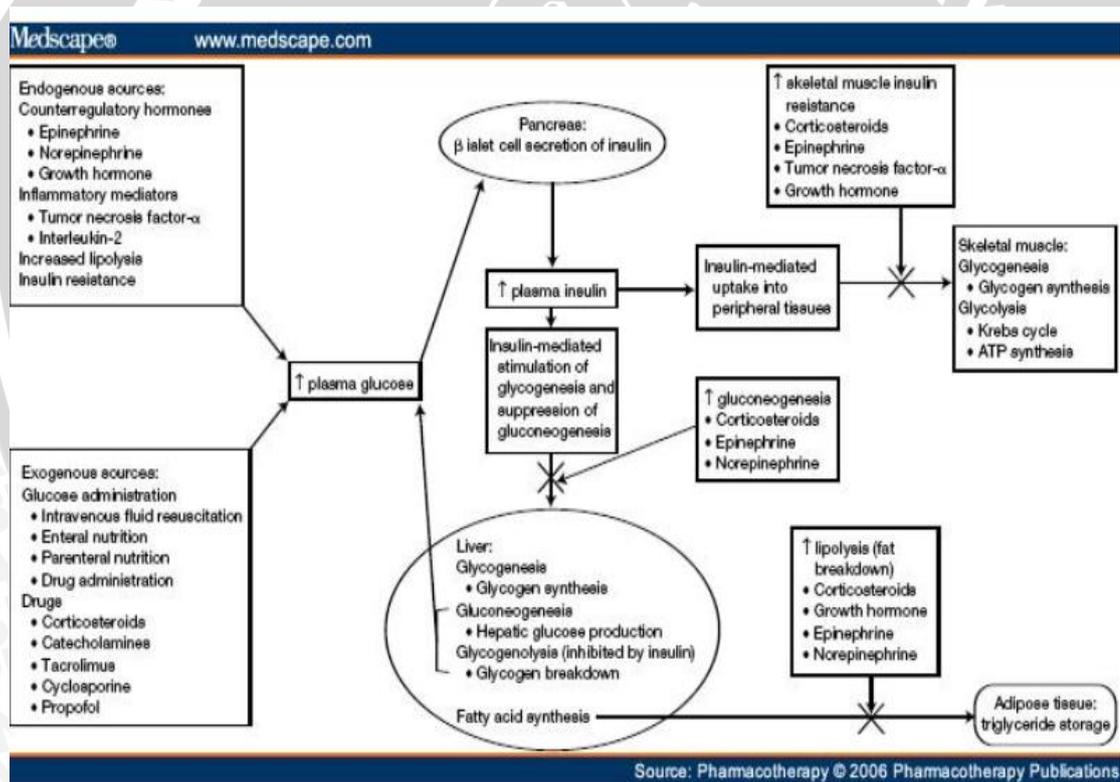
2.2.3 Patofisiologi Hiperglikemia

Patofisiologi pada kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien dengan komplikasi dapat disebabkan oleh kombinasi beberapa faktor penyebab dimana kedua faktor tersebut adalah faktor endogen dan eksogen yang mempengaruhi kondisi penderita terhadap stress yang disebabkan oleh hiperglikemia. Pentingnya identifikasi dan pemahaman lebih dalam tentang penyebab hiperglikemia pada kondisi pasien terutama dengan komplikasi adalah salah satu strategi dalam penanganan hiperglikemia. Pasien tanpa riwayat diabetes yang

mengalami hiperglikemia mempunyai resiko infeksi yang sama dengan pasien dengan diabetes.

Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi secara micro maupun *macrovascular disease*, meningkatkan resiko infeksi, *polyneuropathy*, *dyslipidemia* and kelainan pada proses inflamasi dan koagulasi (Mesotten dan Van den Berghe, 2003). Stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia ditandai dengan konsentrasi gula darah diatas 200 mg/dl. Stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat dikaitkan dengan hormone Endogen sebagai penyebabnya, sitokin dan *Counterregulatory Nervous System Signals* pada saat metabolisme glukosa (Mesotten and Van den Berghe, 2003). Inflamasi dan *Counterregulatory Response* pada kondisi hiperglikemia mengubah efek atau fungsi insulin yang dihasilkan oleh hati pada saat produksi glukosa terjadi pada otot rangka. Pada fase awal kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan pemecahan gula pada hati sehingga konsentrasi glukagon, kortisol dan hormon pertumbuhan meningkat. Peningkatan kadar epinefrin dan norepinefrin merupakan respon terhadap kondisi akut yang di akibatkan oleh glukogenolisis pada hati. Operasi, trauma dan penyakit dengan komplikasi meningkatkan pelepasan mediator inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan hiperglikemia (Lewis KS *et al.*, 2004). Sitokin, IL-1, IL-6 dan TNF- α secara langsung maupun tidak meningkatkan Glukoneogenesis dan glukogenolisis hati. TNF- α memodifikasi sifat dari signal substrat reseptor insulin sehingga terjadi peningkatan resistensi insulin baik dihati maupun di otot rangka (Lewis KS *et al.*, 2004). Hasilnya terjadi peningkatan output dari produksi gula pada hati dan meningkatnya resistensi insulin pada otot rangka.

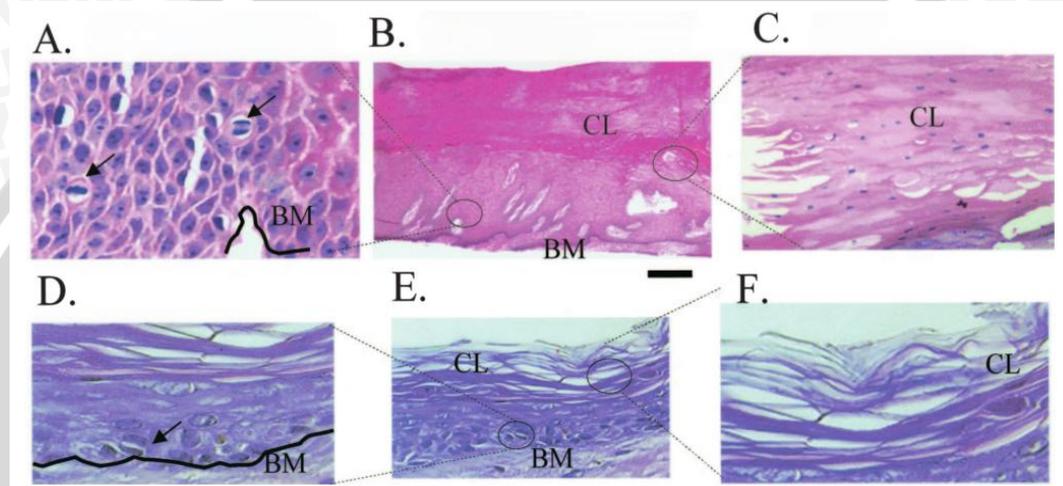
Pengobatan (*Exogenous Pharmacologic*) dan intervensi gizi merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terjadinya hiperglikemia. Konsentrasi glukosa dalam darah yang meningkat juga disebabkan oleh faktor gen, cairan *dextrose infuse* dan jenis obat. Terapi farmakologi yang sering digunakan pada pasien dengan kondisi hiperglikemia seperti kortikosteroid, immunosupresan dan *Sympathomimetics*. *Steroid* dapat merusak metabolisme glukosa non oksidatif yang menyebabkan peningkatan produksi gula pada hati yang tidak dimediasi oleh insulin (Montori VM, 2002).



Gambar 2.4 Patofisiologi Hiperglikemia “Barrier to Glucose Control in the Intensive Care Unit” (Kevin and Paul, 2006)

2.2.4 Kulit Hiperglikemia

Kulit pada kondisi hiperglikemia memiliki struktur histologis yang berbeda dibandingkan dengan kulit normal dimana karakteristiknya dari berbagai lapisan kulit baik epidermis maupun dermis nampak tidak normal. Gambaran histopatologis dari kulit diabetes seperti pada hasil pengamatan mikroskopis berikut:



Gambar 2.5 Penampang Kulit Normal dan Hiperglikemia (Stojadinovic *et al.*, 2005)

Histologi dari kulit diabetes (gambar A-C) ketika mengalami kondisi luka kronis dan dalam proses penyembuhan di karakteristikkan dengan *Higher Magnification* yang menunjukkan sel aktif melakukan mitosis dilapisan suprabasal yang mengidentifikasi poliferasi yang menyimpang. *Higher Magnification* yang ditandai dengan parakeratosis (nukleus dijumpai dilapisan kornifikasi) yang menandakan diferensiasi yang tidak normal. Disamping itu juga ada area yang mengalami *Low Magnification* yang ditunjukkan dengan kulit yang menebal, hiperploriferatif dan parakeratotic epidermis, sedangkan histology kulit normal (gambar D-F) menunjukkan mitosis hanya pada lapisan basal dari epidermis (Stojadinovic *et al.*, 2005).

Epidermis pada luka diabetes kronik memiliki karakteristik menjadi sangat tebal, hiperproliferatif, mengandung sel yang aktif bermitosis dilapisan suprabasalis (terlihat pada perbandingan gambar A dengan D), selain itu tidak dijumpai migrasi epitel (tidak ada tonjolan epitel) dan diduga karena tidak tuntasnya keratinosit

2.3 Luka

2.3.1 Definisi Luka

Luka adalah suatu gangguan dari kondisi normal pada kulit (Morison, 2004). Luka adalah kerusakan kontinuitas kulit, mukosa membran dan tulang atau organ tubuh lain.

Ketika luka timbul, beberapa efek akan muncul:

1. Hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ
2. Respon stres simpatis
3. Perdarahan dan pembekuan darah
4. Kontaminasi bakteri
5. Kematian sel

2.3.2 Jenis-Jenis Luka

Luka sering digambarkan berdasarkan bagaimana cara mendapatkan luka itu dan menunjukkan derajat luka (Morison, 2004)

1. Berdasarkan tingkat kontaminasi
 - a. *Clean Wounds* (Luka bersih), yaitu luka bedah takterinfeksi yang mana tidak terjadi proses peradangan (inflamasi) dan infeksi pada sistem pernafasan, pencernaan, genital dan urinari tidak terjadi.

Luka bersih biasanya menghasilkan luka yang tertutup; jika diperlukan dimasukkan drainase tertutup (misal; Jackson – Pratt).

Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1% - 5%.

b. *Clean-contaminated Wounds* (Luka bersih terkontaminasi), merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau perkemihan dalam kondisi terkontrol, kontaminasi tidak selalu terjadi, kemungkinan timbulnya infeksi luka adalah 3% - 11%.

c. *Contaminated Wounds* (Luka terkontaminasi), termasuk luka terbuka, fresh, luka akibat kecelakaan dan operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik atau kontaminasi dari saluran cerna; pada kategori ini juga termasuk insisi akut, inflamasi nonpurulen. Kemungkinan infeksi luka 10% - 17%.

d. *Dirty or Infected Wounds* (Luka kotor atau infeksi), yaitu terdapatnya mikroorganisme pada luka.

2. Berdasarkan kedalaman dan luasnya luka

a. Derajat I: Luka Superfisial ("Non-Blanching Erythema) yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.

b. Derajat II: Luka "Partial Thickness" yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis. Merupakan luka superficial dan adanya tanda klinis seperti abrasi, blister atau lubang yang dangkal.

c. Derajat III: Luka "Full Thickness" yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang

mendasarinya. Lukanya sampai pada lapisan epidermis, dermis dan fascia tetapi tidak mengenai otot. Luka timbul secara klinis sebagai suatu lubang yang dalam dengan atau tanpa merusak jaringan sekitarnya.

- d. Derajat IV: Luka "Full Thickness" yang telah mencapai lapisan otot, tendon dan tulang dengan adanya destruksi/kerusakan yang luas.

3. Berdasarkan waktu penyembuhan luka

- a. Luka akut yaitu luka dengan masa penyembuhan sesuai dengan konsep penyembuhan yang telah disepakati.
- b. Luka kronis yaitu luka yang mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan, dapat karena faktor eksogen dan endogen.

2.3.3 Kriteria Luka Sembuh

Pada dasarnya proses penyembuhan luka sama untuk setiap cedera jaringan lunak. Begitu juga halnya dengan kriteria sembuhnya luka pada tipe cedera jaringan luka baik luka ulserasi kronik, seperti decubitus dan ulkus tungkai, luka traumatis, misalnya laserasi, abrasi dan luka bakar, atau luka akibat tindakan bedah (Morison, 2004).

Luka dikatakan mengalami proses penyembuhan jika melalui fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (Morison, 2004). Disertai dengan pengecilan luas luka, jumlah eksudat berkurang, jaringan luka semakin membaik (Suriadi, 2004).

Kriteria penyembuhan luka dibagi menjadi 3 macam antara lain (Morison, 2004):

1. *Healing By Primary Intention*

Luka mengalami *healing by primary intention*, jika tepi luka dapat didekatkan bersama-sama. Pada penyembuhan primer ini, kehilangan jaringan minimal dan pinggiran luka ditutup dengan alat bantu sehingga menghasilkan skar yang minimal. Cara umum untuk mencapai penutupan dan stabilitas tepi luka adalah pita perekat, atau jahitan. Misal terjadi pada luka operasi, laserasi, abrasi dan lainnya.

Fase-fase pada *intention*:

a. Fase inisial berlangsung 3-5 hari

b. Sudut insisi merapat, migrasi sel epitel, mulai pertumbuhan sel.

c. Fase granulasi

Fase granulasi luka berwarna merah muda dan mengandung pembuluh darah. Epitelium pada permukaan tepi luka mulai terlihat.

d. Fase kontraktur *scar*

Serabut kolagen terbentuk dan terjadi proses remodeling. Pergerakan miofibroblast yang aktif menyebabkan kontraksi area penyembuhan dan luas luka menurun.

2. *Healing By Secondary Intention*

Ketika luka gagal mengalami penyembuhan primer, luka membutuhkan penyembuhan lebih lama yaitu *healing by secondary intention*. Penyembuhan sekunder adalah Penyembuhan luka pada tepi kulit yang tidak dapat menyatu dengan cara pengisian jaringan granulasi dan kontraksi. Pada penyembuhan ini, terdapat kehilangan jaringan yang cukup luas, menghasilkan skar lebih luas, dan memiliki resiko terjadi infeksi.

Healing by secondary intention terjadi pada luka bakar, laserasi traumatis menciptakan luka terbuka, luka diabetikum dan ulkus. Penyembuhan sekunder terjadi ketika ada kehilangan jaringan dan luka tidak bisa ditutup karena ujung-ujungnya tidak mendekati. Pada *Healing by secondary intention*, luka dibiarkan terbuka. Hal ini sangat berbahaya untuk menutup luka jika ada organisme anaerob. Jika luka ditutup, jumlah oksigen luka berkurang. Kekurangan oksigen ini mendorong pertumbuhan bakteri anaerob, seperti Strain Clostridium, yang dapat menyebabkan nekrosis jaringan dan gangren.

3. *Healing By Tertiary Intention*

Healing by tertiary intention merupakan keadaan yang tertunda, Terjadi karena luka mengalami infeksi sehingga diperlukan tindakan debridement. Setelah diyakini bersih, tepi luka dipertautkan. Intention tersier mengakibatkan skar yang lebih luas dan lebih dalam dari pada intention primer dan sekunder.

2.4 Fase Penyembuhan Luka

2.4.1 Fase Penyembuhan Luka Kondisi Normal

Proses penyembuhan luka dibagi dalam 4 fase yaitu fase hemostatis, fase inflamasi, fase proliferaatif dan fase remodeling/maturasi. Penjelasan masing-masing fase adalah sebagai berikut (Stephen, Richard & Omaid, 2005).

1. Fase hemostatis/koagulasi

Platelet mensekresikan vasokonstriktor untuk mencegah kerusakan kapile darah lebih lanjut sehingga perdarahan berhenti. Di bawah pengaruh ADP (Adenosin Difosfat), agregasi platelet diproduksi untuk mencegah

kerusakan jaringan lebih lanjut dan mensekresi matrik kolagen. Disamping itu juga mensekresi faktor pembekuan, seperti trombin yang bermanfaat dalam inisiasi fibrin menjadi fibrinogen. Pada akhirnya platelet akan memproduksi sitokin. Hemostasis terjadi beberapa menit setelah injuri sampai dengan perdarahan berhenti. Sitolin utama yang berperan adalah *Platelet-derived Growth Factor (PDGF)* dan *Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β)*.

2. Fase inflamasi

Pada fase inflamasi luka akan tampak eritema, bengkak, hangat dan nyeri, berlangsung 4 hari setelah injuri. Proses ini terdiri dari mengontrol perdarahan (hemostasis), mengirim darah dan membentuk sel-sel epitel pada tempat cedera (epitelisasi). Pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan perdarahan dan tubuh akan berusaha menghentikannya dengan vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh yang putus (retraksi), dan reaksi hemostasis. Hemostasis terjadi karena trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling melengket, dan bersama dengan jala fibrin yang terbentuk membekukan darah yang keluar dari pembuluh darah. Pada saat terjadi proses hemostasis, luka juga mengalami reaksi inflamasi (Suriadi, 2004).

Jaringan yang rusak dan sel mast mensekresi histamin, yang menyebabkan vasodilatasi kapiler di sekitarnya dan mengeluarkan serum dan sel darah putih ke dalam jaringan yang rusak. Hal ini menimbulkan kemerahan, edema, hangat, dan nyeri lokal. Respon inflamasi merupakan respon yang menguntungkan dan tidak perlu mendinginkan area inflamasi

atau mengurangi bengkak kecuali jika bengkak tersebut terjadi dalam ruangan yang tertutup (misalnya pergelangan kaki atau leher).

Leukosit (sel darah putih) akan mencapai luka dalam beberapa jam. Leukosit utama yang bekerja pada luka adalah neutrofil, yang mulai memakan bakteri dan debris ukuran kecil. Neutrofil mati dalam beberapa hari dan meninggalkan eksudat enzim yang akan menyerang bakteri atau membantu perbaikan jaringan. Leukosit penting yang kedua adalah monosit, yang akan berubah menjadi makrofag. Makrofag merupakan “sel kantong sampah” yang akan membersihkan luka dari bakteri, sel-sel mati, dan debris dengan cara fagositosis. Makrofag juga mencerna dan mendaur ulang zat-zat tertentu, seperti asam amino dan gula, yang dapat membantu dalam perbaikan luka. Makrofag akan melanjutkan proses pembersihan debris luka, menarik lebih banyak makrofag dan menstimulasi pembentukan fibroblast, yaitu sel yang mensintesis kolagen. Kolagen dapat ditemukan paling cepat hari kedua dan menjadi komponen utama jaringan parut.

Setelah makrofag membersihkan luka dan menyiapkannya untuk perbaikan jaringan, sel epitel bergerak dari bagian tepi luka di bawah dasar bekuan darah atau keropeng. Sel epitel terus berkumpul di bawah rongga luka selama sekitar 48 jam. Akhirnya di atas luka akan terbentuk lapisan tipis dari jaringan epitel dan menjadi barier terhadap organisme penyebab infeksi dan dari zat-zat beracun (Potter & Perry, 2005).

Hormon pertumbuhan dilepaskan oleh trombosit dan makrofag. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa faktor ini dapat mempercepat penyembuhan luka.

3. Fase proliferasi

Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblast. Dengan munculnya pembuluh darah baru sebagai hasil rekonstruksi, fase proliferasi terjadi dalam waktu 3 -24 hari. Aktivitas utama dalam fase ini adalah mengisi luka dengan jaringan penyambung atau jaringan granulasi yang baru dan menutup bagian atas luka dengan epitelisasi (Potter & Perry, 2005).

Pada fase poliferasi serat dibentuk dan dihancurkan kembali untuk penyesuaian diri dengan tegangan pada luka yang cenderung mengerut. Proses poliferasi tergantung pada metabolik, konsentrasi oksigen dan faktor pertumbuhan. Dalam beberapa jam setelah *injury*, terjadi epitelisasi dimana epidermal yang mencakup sebagian besar *keratinocytes* mulai bermigrasi dan mengalami stratifikasi dan deferensiasi untuk menyusun kembali fungsi *barrier* epidermis (Suriadi, 2004).

Pada fase fibroplasia ini, luka dipenuhi sel radang, fibroblast, dan kolagen, membentuk jaringan berwarna kemerahan dengan permukaan yang berbenjol halus yang disebut jaringan granulasi. Epitel tepi luka yang terdiri dari sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses ini baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka. Pada fase ini juga terjadi *angiogenesis* yaitu suatu proses dimana kapiler-kapiler pembuluh darah yang baru tumbuh atau pembentukan jaringan baru (*granulation tissue*). Dengan tertutupnya permukaan luka, proses fibroplasia dengan pembentukan jaringan granulasi

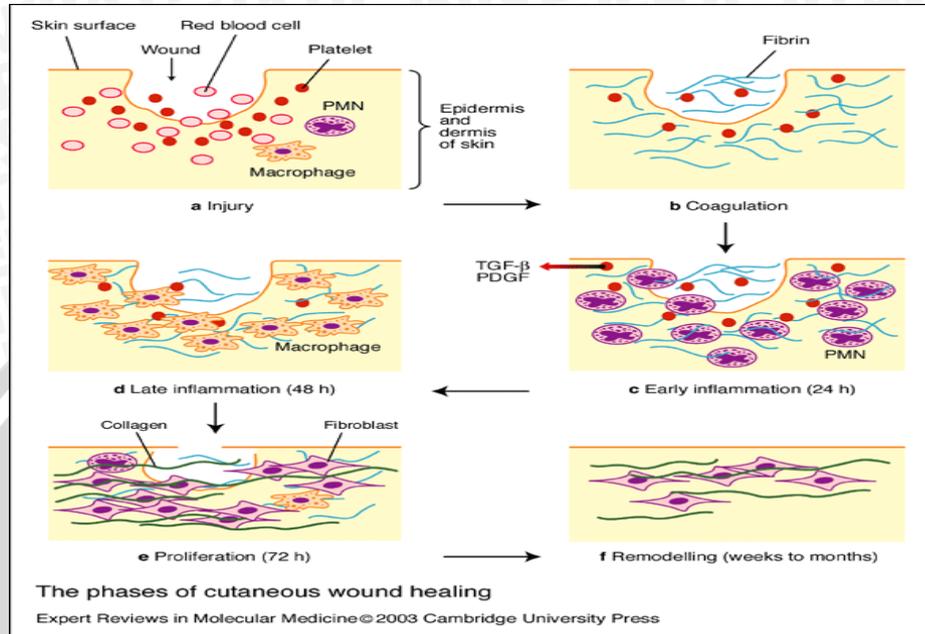
juga akan berhenti dan mulailah proses pematangan dalam fase penyudahan (Suriadi, 2004).

4. Fase remodeling atau maturasi

Fase ini dimulai pada hari ke 21 sampai dengan 2 tahun. Pada fase remodeling dan maturasi melibatkan peran fibroblas dan miofibroblas untuk membentuk struktur jaringan yang lebih kuat. Secara klinis luka akan tampak lebih berkontraksi sampai dengan mencapai maturasi. Tubuh berusaha menormalkan kembali semua yang menjadi abnormal karena proses penyembuhan. Jaringan parut kolagen terus melakukan reorganisasi dan akan menguat setelah beberapa bulan. Namun, luka yang telah sembuh biasanya tidak memiliki daya elastisitas yang sama dengan jaringan yang digantikannya. Serat kolagen mengalami *remodeling* atau reorganisasi sebelum mencapai bentuk normal. Serat kolagen menyebar dengan saling terikat dan menyatu dan berangsur-angsur menyokong pemulihan jaringan (Suriadi, 2004). Biasanya jaringan parut mengandung lebih sedikit sel-sel pigmentasi (melanosit) dan memiliki warna yang lebih terang daripada warna kulit normal. Kolagen baru menyatu, menekan pembuluh darah dalam penyembuhan luka, sehingga bekas luka menjadi rata, tipis, dan terdapat garis putih (Potter & Perry, 2005).

Tabel 2.1 Fase penyembuhan luka (Morison, 2004)

Fase	Days of Post Injury	Sel-sel yang berperan
Hemostasis	Segera	Platelet
Inflamasi	Hari ke-1 hingga hari ke-4	Trombosit Makrofag Neutrofil
Proliferasi	Hari ke-4 hingga hari ke-21	Makrofag Limfosit Fibroblas Sel epitel Sel endotel
Maturasi	Hari ke-21 hingga 2 tahun	Fibroblas



Gambar 2.6 Fase Penyembuhan Luka (Beane *et al.*, 2003)

2.4.2 Penyembuhan Luka Pada Kondisi Hiperglikemia

Luka diabetes menyebabkan penurunan vaskulerisasi yang menyebabkan hipoksia dan peningkatan oksigen radikal bebas. Hipoksia dan peningkatan radikal bebas menyebabkan peningkatan AGE (*Advanced Glycation End product*).

Peningkatan AGE akan menyebabkan penurunan angiogenesis dengan cara merusak pembentukan pembuluh darah baru maka akan terjadi penurunan substansi penting untuk penyembuhan luka antara lain, PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) dan FGF (*Fibroblast Growth Factor*) berperan dalam proses proliferasi (Mathew, 2000).

Penurunan fibroblast akan menurunkan produksi kolagen. Penurunan produksi kolagen menyebabkan penyembuhan luka yang lemah dan waktu yang lebih panjang.

2.4.3 Faktor Penyulit Penyembuhan Luka Pada Kondisi Hiperglikemia

Berdasarkan hasil penelitian Jude *et al.* (2002) menunjukkan bahwa kandungan TGF- β pada luka pada kondisi hiperglikemia terjadi penurunan yang menyebabkan terjadinya luka sukar sembuh. Secara fisiologis peran TGF- β pada fase penyembuhan luka yaitu sebagai faktor regulasi pada proses pembentukan monosit, fibroblas, sel endotel dan keratinosit.

a. Monosit

Pengaruh TGF β terhadap kerja monosit terletak pada mekanisme hambatan dalam menghasilkan proteolitik dan menginduksi terjadinya proses proliferasi sehingga akan terbentuk jaringan kulit baru. Pada fase inflamasi, produksi TGF β dipengaruhi oleh neutrofil dan makrofag (Faler, Macsata & Plummer *et al.*, 2006). Pada fase inflamasi dimulai pembentukan jaringan granulasi dimana TGF β mulai disekresi sebagai faktor pertumbuhan jaringan sehingga luka akan tampak kemerahan pada 4 hari pertama (Stephen, Richard & Omaida, 2005).

b. Sel Endotel

Pengaruh TGF β pada sel endotel adalah pada proses pembentukan gelung kapiler atau disebut juga proses angiogenesis. Proses ini dipengaruhi oleh peran R-Smad, dimana terjadi perpindahan menuju inti sel untuk proses transkripsi. Pada kondisi jaringan luka diabetik, keberadaan gelung-gelung

kapiler sangat dibutuhkan untuk proses transport zat-zat yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan (Faler *et al.*, 2006).

c. Fibroblas

Fungsi TGF β berpengaruh secara positif terhadap fibroblas yaitu sebagai kemotaksis. Sifat dari kemotaksis antara lain menstimulasi proses terjadinya proliferasi, memproduksi ECM pada proses proliferasi dan maturasi untuk membentuk kolagen dan fibronectin. Fibroblas akan diubah menjadi miofibroblas dibawah kendali TGF β . Secara visual luka akan tampak berkontraksi (Faler, Mascata & Plummer *et al.*, 2006).

d. Keratinosit

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa proses terjadinya epitelisasi dipengaruhi oleh TGF β dengan mekanisme yang masih belum jelas sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut (Faler, Mascata & Plummer, *et al.*, 2006).

2.4.4 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Driscoll (2010) menyebutkan terdapat dua faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka berdasarkan sumbernya yaitu faktor eksternal (dari lingkungan luar) dan internal (kondisi fisik pasien sendiri).

Faktor eksternal:

1. Stres mekanik

Stres mekanik merupakan stres yang diakibatkan tekanan, robekan, dan gesekan. Tekanan di suatu area dalam jangka lama dapat mengakibatkan aliran darah di area itu tidak lancar dan menghambat penyembuhan luka. Robekan dapat merusak pembuluh darah dan jaringan granulasi yang baru

terbentuk. Gesekan dapat meratakan epitel dan jaringan granulasi yang baru terbentuk.

2. Debris

Debris adalah jaringan nekrosis atau material asing yang harus dibersihkan dari area luka untuk mempercepat penyembuhan luka dari fase inflamasi menuju fase proliferasi.

3. Suhu

Suhu mengontrol laju proses kimia dan enzimatis dalam luka serta metabolisme sel.

4. Desikasi dan maserasi

Desikasi pada permukaan luka menghilangkan cairan fisiologis yang mendukung penyembuhan luka. Proliferasi sel, aktivitas leukosit, kontraksi luka, dan revaskularisasi akan menurun dalam lingkungan yang kering. Maserasi yang disebabkan karena pemaparan terhadap kelembapan dalam waktu yang cukup lama dapat membuat luka bertambah lebar, meningkatkan kerentanan terhadap tekanan, dan infeksi.

5. Infeksi

Infeksi yang terjadi di daerah luka akan menyebabkan fase inflamasi bertambah panjang.

6. Stres kimia

Stres kimia yang disebabkan oleh penggunaan antiseptik dan pembersih sering terjadi pada luka. Penggunaan iodine, peroksida, klorheksidin, alkohol, dan asam asetat secara rutin dan dalam waktu lama dapat mengakibatkan kerusakan sel dan jaringan yang terlibat dalam penyembuhan luka.

7. Obat-obatan

Obat-obatan memiliki efek yang signifikan pada fase penyembuhan luka. Obat antiinflamasi seperti steroid dan NSAID mengurangi respon inflamasi yang penting untuk menyiapkan daerah luka untuk granulasi. Obat kemoterapi mempengaruhi fungsi normal sel, efeknya meliputi berkurangnya respon inflamasi, penekanan sintesis protein, dan penghambatan reproduksi sel. Obat immunosupresif menurunkan jumlah WBC, respon inflamasi, dan resiko infeksi pada luka.

8. Faktor eksternal lain

Faktor eksternal lain yang mempengaruhi penyembuhan luka meliputi penyalahgunaan alkohol, merokok, dan terapi radiasi. Penyalahgunaan alkohol dan merokok berhubungan dengan sistem pertahanan tubuh, dan efek samping radiasi meliputi kerusakan spesifik pada sistem imun.

Faktor internal:

1. Status kesehatan

Penyakit kronis, seperti penyakit sirkulasi, anemia, dan autoimun mempengaruhi proses penyembuhan luka sebagai akibat dari pengaruhnya pada beberapa fungsi tubuh.

2. Usia

Perubahan pada proses penyembuhan luka yang tampak pada usia lanjut meliputi peningkatan waktu untuk sembuh dan struktur rapuh dari luka yang sudah sembuh.

3. Bentuk tubuh

Bentuk tubuh dapat mempengaruhi pengantaran dan ketersediaan oksigen dan nutrisi di daerah luka.

4. Status nutrisi

Penyembuhan luka membutuhkan asupan nutrisi serta masukan cairan yang adekuat. Kalori menyediakan energi untuk semua aktivitas sel. Protein yang adekuat penting bagi perbaikan dan penggantian jaringan. Vitamin C diperlukan untuk sintesis kolagen, fungsi fibroblast, dan respon imun. Vitamin A membantu mobilisasi makrofag dan epitelisasi. Vitamin B kompleks sangat penting untuk pembentukan antibodi dan sel darah putih serta mengatur *pathway* metabolik yang menghasilkan energi untuk reproduksi sel dan perpindahan sel selama granulasi dan epitelisasi. Besi diperlukan untuk sintesis hemoglobin, yang mengikat oksigen ke jaringan. Tembaga dan seng berperan dalam sintesis kolagen dan epitelisasi.

2.4.5 Perawatan Luka Pada Kondisi Hiperglikemia

Untuk menurunkan dampak luka pada kondisi hiperglikemia, maka disusun rencana perawatan yang tepat dalam penanganan luka dan gangrene dimulai dari deteksi dini kelainan kaki, kontrol mekanik, kontrol metabolik, kontrol vaskuler, kontrol luka, kontrol infeksi dan kontrol edukasi (Perkeni, 2009). Berbagai teknik perawatan luka telah berkembang meliputi teknik konvensional dan modern. Teknik konvensional yang digunakan yaitu kassa, cairan *normal saline*, dan antibiotik (Dealey, 2005). Sedangkan teknik modern menggunakan balutan sintetik seperti balutan *alginate*, balutan *foam*, balutan hidropolimer,

balutan hidrofiber, balutan hidrokoloid, balutan hidrogel, balutan transparan film, dan balutan absorben (Landry, 2003)

Tujuan penanganan luka adalah melakukan penyembuhan luka dalam waktu sesingkat mungkin dengan seminimal mungkin rasa sakit, dan ketidaknyamanan. Selain itu penanganan luka haruslah menghasilkan lingkungan fisiologis yang kondusif untuk proses perbaikan dan regenerasi jaringan luka (Bowler *et al.*, 2001). Bentuk sediaan penyembuh luka sebaiknya mampu memberikan lingkungan yang lembab. Lingkungan yang lembab akan mencegah dehidrasi jaringan dan kematian sel, mempercepat angiogenesis dan meningkatnya pecahnya fibrin dan jaringan mati (Mallfet dan Dweck, 2008). Sediaan yang ditujukan untuk penggunaan luka terbuka adalah sediaan steril (Moynihan dan Crean, 2009)

Menurut Ellis & Bentz (2007), prosedur tindakan rawat luka secara umum terbagi menjadi beberapa langkah, yaitu:

1. Pengkajian kondisi luka

Pengkajian luka diperlukan untuk intervensi pemilihan balutan dan metode perawatan yang digunakan.

2. Membersihkan luka

Teknik membersihkan luka bertujuan untuk mengangkat cairan yang dihasilkan dari luka dan debris serta material balutan sehingga tidak mengganggu proses regenerasi jaringan. Cairan normal salin (NS) atau natrium klorida 0,9% (NaCl 0,9%) merupakan cairan yang direkomendasikan sebagai pembersih luka.

3. Mengganti balutan

Bahan-bahan rawat luka yang digunakan pada teknik konvensional yaitu:

a. Balutan Lembab

Menurut pedoman klinik AHCPH (*The Agency for Health Care Policy and Research*), cairan pembersih yang dianjurkan adalah *normal saline*. Membersihkan luka secara hati-hati dengan *normal saline* dan memasang balutan yang dibasahi *normal saline* merupakan cara yang sering digunakan untuk menyembuhkan luka dan melakukan debridemen luka. Penggunaan *normal saline* untuk mempertahankan permukaan luka agar tetap lembab sehingga dapat meningkatkan perkembangan dan migrasi jaringan epitel.

b. Antiseptik

Iodine

Iodine merupakan antiseptik dengan kerja spectrum luas digunakan sebagai disinfektan dan membersihkan luka infeksi. Karakteristik *iodine* mempunyai sifat sitotoksik terhadap fibroblas, memperlambat epitelisasi dan menurunkan kontraksi otot (Dealay, 2005).

Potassium permanganat

Potassium permanganat sering digunakan pada kondisi luka dengan eksudat yang berlebihan (Dealay, 2005).

c. Antibiotik

Framycetin sulfat adalah golongan antibiotik yang digunakan untuk berbagai macam terapi luka infeksi, luka bakar, luka diabetes, dan *skin graft*. Namun, penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan resiko, resiko yang dapat muncul adalah reiko resistensi bakteri (Depkes, 1997).

Bahan-bahan rawat luka yang digunakan pada teknik modern (Milne, 2003) yaitu:

a. Balutan *alginate*

Komposisinya terdiri dari kalsium alginat, akan berubah menjadi gel jika kontak dengan cairan luka. Balutan *alginate* mempunyai kemampuan menyerap eksudat jumlah sedang sampai banyak. Balutan ini mempunyai kemampuan menjaga lingkungan lembab dan merangsang *autolitik debridemen*. Dilakukan penggantian 1-3 hari sekali tergantung jumlah eksudat.

b. Balutan *foam*

Komposisi terdiri dari polimer yang memiliki kemampuan mempertahankan cairan pada luka dengan kedalaman parsial atau kedalaman penuh untuk mempertahankan luka lembab. Balutan *foam* mampu menyerap eksudat. Balutan ini diganti dalam rentang 1-3 hari tergantung pada jumlah eksudat dan karakteristik spesifik balutannya.

c. Balutan hidropolimer

Balutan ini diberikan pada luka kedalaman parsial dan penuh, baik pada luka kering maupun basah. Mempunyai sifat menjaga kelembapan sehingga merangsang terjadinya autolitik debridemen.

Balutan ini diganti setiap 1-3 hari sekali tergantung jumlah eksudat.

d. Balutan hidrofiber

Komposisinya terdiri dari *carboxymethyl cellulose* yang akan berbentuk gel apabila kontak dengan cairan. Diindikasikan untuk luka dengan kedalaman parsial dan penuh yang mempunyai kemampuan autolitik debridement. Mempunyai kemampuan menyerap eksudat dalam

jumlah sedang sampai banyak. Tidak direkomendasikan untuk luka kering dengan eksudat minimal. Balutan ini diganti setiap 1-3 hari sekali, dan dapat dipertahankan sampai dengan 7 hari.

e. Balutan hidrokoloid

Balutan ini dapat digunakan dengan kedalaman parsial dan penuh pada luka kering dan lembab, diindikasikan pada luka dengan jumlah eksudat minimal. Frekuensi penggantian 3-7 hari sekali tergantung jumlah eksudat.

f. Balutan hidrogel

Balutan hidroaktif yang merupakan polimer dengan kandungan air 90-95% dan memiliki sifat semi transparan dan nonadherent. Secara umum digunakan untuk membersihkan luka tetapi juga digunakan untuk memfasilitasi autolitik debridemen. Frekuensi penggantian 1-4 hari sekali tergantung jumlah eksudat.

g. Balutan transparan film

Komposisinya tersusun dari *polyurethane* dengan *acrylic hypoallergenic adhesive*. Indikasi pemakaian pada luka ketebalan parsial, luka tanpa eksudat. Balutan ini tergolong sekunder *dressing* karena kemampuannya untuk menjaga balutan primer sebagai penutup luka, dan dapat diganti tiap 1-7 hari sekali.

h. Balutan Absorpsi

Balutan ini mempunyai kemampuan menyerap cairan yang sangat tinggi. Lapisan balutannya terdiri dari kombinasi selulose, alginate, dan hidropolimer. Indikasi pemakaian untuk luka dengan ketebalan

parsial atau penuh disertai jumlah eksudat yang berlebihan, dapat diganti setiap 1-3 hari sekali.

i. *Wound filler dressings*

Tersedia dalam bentuk pasta, serbuk, cairan yang digunakan sebagai absorben, terbuat dari dekstrose. Indikasi pemakaian pada luka dengan ketebalan parsial atau penuh dengan jaringan granulasi disertai dengan jaringan nekrotik. Balutan ini dapat diganti setiap 1-3 hari tergantung kondisi eksudat.

2.5 Basis Hidrogel

Sediaan yang ditujukan untuk penggunaan luka terbuka adalah sediaan steril (Moynihan and Crean, 2009). Bentuk sediaan yang ditujukan untuk luka dapat digunakan salah satunya adalah sediaan hidrogel. Sifat fisis sediaan hidrogel penyembuh luka dapat dipengaruhi oleh proses sterilisasi yang digunakan dan formula sediaan. Proses sterilisasi dapat mengubah viskositas hidrogel (Halls, 1994). Hidrogel untuk penggunaan dermatologi secara umum mempunyai sifat tidak berminyak, tiksotropi, mudah menyebar, mudah dibersihkan dan mempunyai sifat emolien.

Kemampuan suatu sediaan sebagai pembawa zat aktif sampai ke tempat aksi dipengaruhi oleh sifat fisis sediaan tersebut. Sifat fisis sediaan hidrogel penyembuh luka dapat dipengaruhi oleh proses sterilisasi yang digunakan dan formula sediaan tersebut. Salah satu basis hidrogel yang banyak digunakan adalah campuran Carbopol 940, Na-CMC, dan Ca-alginat.

Carbopol dapat dipanaskan pada suhu 104°C selama 2 jam tanpa mempengaruhi kekentalannya. Carbopol dapat disterilisasi menggunakan

autoklaf dengan perubahan viskositas dan pH minimal. Sterilisasi carbopol dengan radiasi sinar gamma akan menaikkan viskositas (Rowe *et al.*, 2006). Carbopol didalam air mengembang membentuk struktur jejaring berserat-serat tidak teratur. Penambahan kadar carbopol akan mengakibatkan densitas ikatan silang meningkat dan menaikkan viskositas. Semakin banyak carbopol yang digunakan maka struktur sarang lebah akan semakin kuat (Kim *et al.*, 2003). Hal ini yang menyebabkan carbopol mempunyai kontribusi sangat besar dalam sifat fisis sediaan dan memperkecil penurunan viskositas, bioadesi, dan kadar asam ursolat sediaan.

2.6 Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis)

2.6.1 Taksonomi Binahong

Klasifikasi tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis).

Menurut (Yuliani, 2012) adalah:

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas	: <i>Hamamelidae</i>
Ordo	: <i>Caryophyllales</i>
Famili	: <i>Basellaceae</i>
Genus	: <i>Anredera</i>
Spesies	: <i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis



Gambar 2.7 Daun Binahong (*Anredera cordifolia*(Ten.) Steenis)

2.6.2 Deskripsi Tanaman

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) adalah tanaman obat potensial yang dapat mengatasi berbagai jenis penyakit. Tanaman ini berasal dari dataran Cina dengan nama asalnya adalah Dheng shan chi, di Inggris disebut *madeiravine*. Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) termasuk dalam famili *Basellaceae* merupakan salah satu tanaman obat yang mempunyai potensi besar ke depan untuk diteliti, karena dari tanaman ini masih banyak yang perlu digali sebagai bahan fitofarmaka. Tanaman ini berasal dari Cina dan menyebar ke Asia Tenggara. Di Indonesia tanaman ini dikenal sebagai gendola yang sering digunakan sebagai gapura yang melingkar di atas jalan taman. Tanaman merambat ini perlu dikembangkan dan diteliti lebih jauh. Terutama untuk mengungkapkan khasiat dari bahan aktif yang dikandungnya. Berbagai pengalaman yang ditemui di masyarakat, binahong dapat dimanfaatkan untuk membantu proses penyembuhan penyakit-penyakit berat (Manoi, 2009).

Tanaman binahong berupa tumbuhan menjalar, berumur panjang (perennial), bisa mencapai panjang ± 5 m. Akar berbentuk rimpang, berdaging lunak. Batang lunak, silindris, saling membelit, berwarna merah, bagian dalam

solid, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan bertekstur kasar. Daun tunggal, bertangkai sangat pendek (sessile), tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung (cordata), panjang 5–10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk (emarginatus), tepi rata, permukaan licin, bisa dimakan. Bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5-1 cm, berbau harum. Perbanyak generatif (biji), namun lebih sering berkembang atau dikembangbiakan secara vegetatif melalui akar rimpangnya.

2.6.3 Manfaat dan Kandungan Kimia Binahong

Daun tanaman binahong diketahui pula mempunyai kandungan asam oleanolat (Hammond *et al.*, 2006), dan menurut Liu (2005), asam oleanolat merupakan golongan triterpenoid yang memiliki aktivitas antioksidan. Asam oleanolat ini berkhasiat sebagai anti-inflamasi dan bisa mengurangi rasa nyeri pada luka. Keberadaan antioksidan dalam daun binahong dan kemampuannya sebagai obat luka bakar juga diharapkan memiliki aktivitas untuk menghambat reaksi oksidasi tirosin menjadi dopa dan dopakuinon dalam proses pembentukan melanin. Manfaat binahong juga dapat mengobati beberapa penyakit yaitu diabetes mellitus, tipus, hipertensi, wasir, TBC, rematik, asam urat, asma, untuk meningkatkan volume urin untuk diuretik, pemulihan pasca melahirkan, penyembuhan luka dan pasca-operasi sirkumsisi, juga kolitis, diare, gastritis (Ferri, 2009).

Pada kultur *in vitro* daun binahong terkandung senyawa aktif flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan saponin. Seperti penelitian Rochani (2009), melakukan

ekstraksi dengan cara maserasi daun binahong dengan menggunakan pelarut petroleum eter, etil asetat, dan etanol, setelah dilakukan uji fitokimia ditemukan kandungan alkaloid, saponin, dan flavonoid. Kemampuan binahong untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit ini berkaitan erat dengan senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Daun Binahong terkandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, terpenoid, dan saponin (Hidayati, 2009).

1. Flavonoid

Aktivitas farmakologi dari flavonoid adalah sebagai anti-inflamasi, analgesik, dan anti-oksidan. Mekanisme anti-inflamasi terjadi melalui efek pembentukan prostaglandin dan pelepasan histamin pada radang.

Flavonoid bersifat anti inflamasi karena kemampuannya mencegah oksidasi dan menghambat zat yang bersifat yang bisa timbul pada luka. Flavonoid juga dapat menyebabkan rusaknya susunan dan perubahan mekanisme permeabilitas dari dinding sel bakteri (Harbone, 2001). Flavonoid merupakan senyawa polar yang umumnya mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, menthanol, butanol, dan aseton. Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol, senyawa fenol mempunyai sifat efektif menghambat pertumbuhan virus, bakteri dan jamur yang memiliki target spektrum luas (Ferri, 2009).

2. Polifenol

Polifenol membantu melawan pembentukan radikal bebas dalam tubuh sehingga dapat memperlambat penuaan dini (Harbone, 1996). Secara garis besar polifenol memiliki sifat sebagai antibakteri dengan mekanisme kerjanya dengan merusak membran sel bakteri, senyawa astrigennya dapat

menginduksi pembentukan ikatan senyawa kompleks terhadap enzim atau substrat mikroba yang dapat menambah daya toksisitas (Robinson, 1995)

3. Saponin

Saponin mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat (Robinson, 1995). Saponin merupakan glukosida yang larut dalam air dan etanol, tetapi tidak larut dalam eter. Saponin bekerja sebagai antibakteri dengan mengganggu stabilitas membran sel bakteri sehingga menyebabkan sel bakteriolisis, jadi mekanisme kerja saponin termasuk dalam kelompok antibakteri yang mengganggu permeabilitas membran sel bakteri, yang mengakibatkan kerusakan membran sel dan menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel bakteri yaitu protein, asam nukleat dan nukleotida. Saponin mampu merangsang pembentukan kolagen, suatu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Saponin telah menunjukkan berbagai kegiatan seperti antitumor, menurunkan kolesterol, antikanker, dan antioksidan (Blumert dan Liu, 2003).

4. Triterpenoid

Pada daun binahong dapat menurunkan gula darah (Soprema, 2006). Dengan adanya penurunan kadar gula darah pada luka, maka dapat pula menurunkan terjadinya infeksi. Triterpenoid mempunyai kemampuan meningkatkan kolagen yang merupakan salah satu faktor penyembuhan luka (Senthil *et al.*, 2011).

Senyawa triterpenoid adalah senyawa hidrokarbon *isometric* membantu tubuh dalam proses sintesa organik dan pemulihan sel-sel tubuh.

Triterpenoid tumbuhan mempunyai manfaat penting sebagai obat tradisional, anti bakteri, anti jamur dan gangguan kesehatan (Thomson, 1993). Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa triterpenoid dapat menghambat pertumbuhan dengan mengganggu proses terbentuknya membran dan atau dinding sel, membran atau dinding sel tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna (Ajizah, 2004).

5. Asam ursolat

Asam Ursolat adalah senyawa triterpen tipe ursan yang mempunyai banyak sekali aktivitas biologi seperti anti-inflamasi (Ikeda *et al.*, 2008), hepatoprotektif (Liu, 1995), anti kanker (Cardenas *et al.*, 2004), dan mengembalikan permeabilitas kulit (Lee *et al.*, 2006). Asam ursolat dapat menstimulasi keluarnya reseptor *peroxisome proliferator-activated receptor- α* (PPAR- α) yang akan menstimulasi diferensiasi epidermis yang merupakan fase formasi jaringan (fase kedua dari proses penyembuhan luka (Lim *et al.*, 2007).

6. Antosianin

Antosianin bersifat antioksidan dan melawan kanker yang diinduksi oleh sinar ultraviolet. Antosianin memotori proses penyembuhan luka dan melindungi dengan meningkatkan efek anti-aging karena terpaparnya sinar matahari yang kuat. Antosianin juga menginduksi makrofag untuk mensekresi tumor nekrosis alpha dan menunjukkan peran dalam melawan bakteri (Torgersen, 2005)

7. Asam Askorbat (Vitamin C)

Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membran mukosa, mempercepat penyembuhan dan sebagai antioksidan (Almatsier, 2004). Asam Askorbat merupakan kofaktor dari proses hidroksilasi prolin dan lisin yang esensial terhadap pembentukan kolagen. Hidroksiprolin dan hidroksilisin dari kandungan asam askorbat termasuk esensial dalam menstabilasi struktur triple helix dari kolagen dengan ikatan hidrogen yang kuat dan adanya cross-link. Tanpa stabilasi ini, struktur akan mengalami disentrigras secara cepat (Collins, 2009).

Asam askorbat juga berperan dalam kekuatan kelenturan. Kekuatan kelenturan (*tensile strenght*) penting dalam menekan penyembuhan ulserasi karena luka tekan yang telah sembuh resiko untuk mengalami gangguan. Vitamin C juga dibutuhkan untuk perbaikan system imun, terlebih bagi pasien dengan luka terbuka (Collins, 2009).

9. Alkaloid

Alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom N, biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloid biasanya tanpa warna, kebanyakan berbentuk kristal, hanya sedikit yang berupa cairan. Senyawa alkaloid dapat dideteksi dengan pereaksi Dragendorf (Nita Rochani, 2009).

Alkaloid diduga memiliki kemampuan sebagai antibakteri dengan mekanisme mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Robinson, 1995).

2.7 Makrofag

Makrofag berasal dari bahasa Yunani yang berarti “pemakan besar” (*macros* “besar + *phagein* “makan”) adalah sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih yang disebut monosit. Makrofag merupakan sel fagosit mononuklear yang utama di jaringan dalam proses fagositosis terhadap mikroorganisme dan kompleks molekul asing lainnya. Makrofag terbentuk dari sel induk hematopoietik dalam sumsum tulang belakang yang berkembang sesuai tahapan seri monositik sampai menjadi monosit. Monosit kemudian masuk dalam darah, bersirkulasi kurang lebih 40 jam, dan akhirnya masuk ke jaringan. Di dalam jaringan ukuran monosit membesar, aktivitas fagositiknya meningkat, dan kandungan enzim lisosomalnya bertambah (Dorland, 2006). Monosit yang telah meninggalkan sirkulasi darah akan mengalami perubahan-perubahan untuk kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag (Efendi, 2003).

Makrofag dapat dibedakan menjadi dua tipe yakni *fixed macrophages* dan *free macrophages*. *Fixed macrophages* adalah fagosit yang diam dan menetap, morfologi makrofag tak bertangkai serupa fibroblast, ditemukan dalam kelenjar getah bening, limpa, sumsum tulang belakang, dan jaringan ikat (disebut histiosit). Sedangkan *free macrophages* adalah makrofag yang bergerak aktif, biasanya mempunyai bentuk ameboid dan permukaan yang sangat berlipat-lipat, ditemukan pada daerah peradangan (Dorland, 2006).

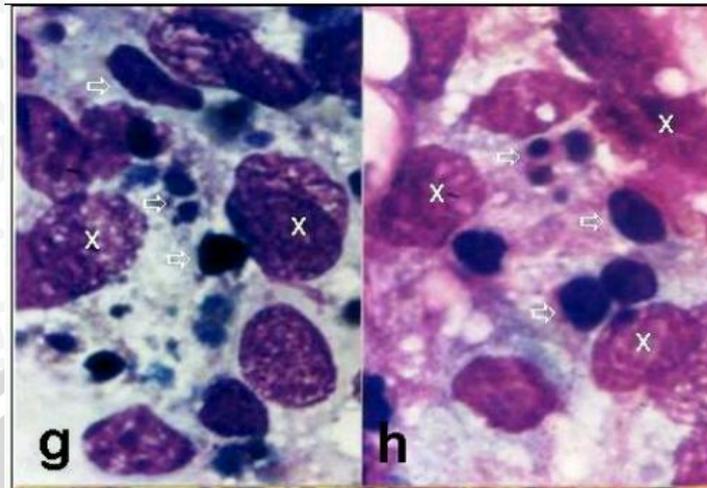
Makrofag bentuknya berubah-ubah (tidak teratur) dan khusus terdapat di dekat pembuluh darah, berfungsi dalam pinositosis dan fagositosis. Makrofag dapat digerakkan atau didistribusikan ke jaringan lain yang mengalami peradangan. Makrofag bergerak dengan mempergunakan gerakan amuboid,

gerakan amuboid ini juga terjadi jika ada rangsangan. Makrofag berukuran 10-30 μm , inti lonjong atau bentuk ginjal, mengandung granula azurofilik. Makrofag merupakan sel yang panjang umurnya dapat bertahan berbulan-bulan dalam jaringan (Fawcett, 2002).

Makrofag merupakan hal penting sebagai pertahanan penjamu, beberapa mediator menginduksi kerusakan jaringan. Keadaan ini meliputi metabolit oksigen reaktif dan nitrogen oksida yang bersifat toksik terhadap sel, dan protease yang mendegradasi matriks ekstrasel. Produk lain menyebabkan proliferasi fibroblas, pembentukan jaringan ikat, dan angiogenesis (Gruendemann, 2005). Pada inflamasi kronik, akumulasi makrofag berlangsung terus karena pengerahan monosit yang tidak berhenti akibat molekul adhesi ekspresi faktor kemotaktik dan yang terus menerus (Robbins, 2009).

Makrofag juga berperan dalam reaksi imunologis tubuh, dengan menelan, memproses, dan menyimpan antigen serta menyampaikan informasi kepada sel-sel berdekatan secara imunologis kompeten (limfosit dan sel plasma). Makrofag memiliki reseptor yang mengikat antibodi dan makrofag sanggup mencari dan menghancurkan antigen yang khas terhadap antibodi itu (Gruendemann, 2005).

Dalam keadaan patologis tertentu makrofag dapat berbentuk aneh. Pada radang menahun, makrofag berbentuk poligonal. Dalam konfigurasi ini mereka disebut sebagai sel-sel epiteloid. Makrofag juga memfagositosis sel mati atau sel setengah mati dari jenis lain (Fawcett, 2002).



Gambar 2.8 Pengamatan mikroskopis makrofag (tanda (x)) pada pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (Widjayanto, 2005)

2.7.1 Fungsi dari makrofag

Makrofag memiliki sifat fagositik atau gerakan amuboid yang membuat mereka aktif dalam pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme, memiliki reseptor untuk immunoglobulin pada membran selnya. Menurut Efendi (2003) makrofag mempunyai fungsi antara lain:

- Fungsi utama adalah melahap partikel dan mencernakannya oleh lisozom dan mengerahkan sederetan substansi yang berperan dalam fungsi pertahanan dan perbaikan.
- Dalam sistem imun tubuh sel ini berperan serta dalam mempengaruhi aktivitas dari respon imun, mereka menelan, memproses dan menyimpan antigen dan menyampaikan informasi pada sel-sel berdekatan secara imunologis (limfosit dan sel plasma).
- Makrofag yang aktif juga merupakan sel sektori yang dapat mengeluarkan substansi penting, termasuk enzim-enzim, lisozim, elastase, kolagenase, dua protein dari sistem komplemen dan gen anti virus penting (Bloom, 2002).

Makrofag sebagai sel radang pada luka akan membantu terjadinya proses penyembuhan luka pada fase inflamasi. Sesaat setelah terjadi luka, makrofag akan diinduksi oleh monosit dalam sirkulasi untuk beremigrasi menembus endotel oleh kemokin atau kemoatraktan. Setelah mencapai jaringan ekstrasvaskuler, monosit berubah menjadi makrofag fagositik. Makrofag mensekresi sejumlah produk yang aktif secara biologik sesaat setelah diaktifkan. Makrofag sebagai pertahanan akan menginduksi kerusakan jaringan. Makrofag akan terus tumbuh karena pengerahan monosit yang tidak berhenti akibat molekul adhesi ekspresi faktor kemotaktik. Makrofag juga melepas zat biologis aktif. Zat ini mempermudah terbentuknya sel inflamasi tambahan yang membantu makrofag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan. Makrofag juga melepas faktor pertumbuhan dan substansi lain yang mengawali dan mempercepat pembentukan formasi jaringan granulasi. Zat yang berfungsi sebagai transmitter interseluler ini secara keseluruhan disebut sitokin. Makrofag sebagai sel yang memfagosit daerah luka dan membersihkan debris, akan meningkat pada hari ke-3 dan akan mulai berkurang pada fase proliferasi ketika luka mulai menutup (Triyono, 2005).

2.8 Tikus Galur Wistar

Tikus galur wistar adalah galur dari tikus albino yang termasuk spesies *Rattus norvegicus*. Tikus Wistar sangat umum digunakan untuk penelitian laboratorium. Karakteristik dari tikus ini memiliki kepala lebar, telinga panjang, dan mempunyai ekor yang panjang (Clause, 1998).



Gambar 2.9 Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)
(Laboratorium Farmakologi FK UB)

2.8.1 Karakteristik Tikus Galur Wistar

Tabel 2.2 Karakteristik Tikus Galur Wistar (Clause, 1998)

Berat Tikus Dewasa	Jantan 250-300 g ; Betina 180-220 g
Rata-rata hidup	2-3 tahun
Usia kawin	Jantan dan betina 8-10 minggu
Siklus estrus	4-5 hari
Durasi estrus	9-20 jam
Periode gestasi	19-22 hari
Usia penyapihan	19-22 hari
Berat Lahir normal	5-6 gram
Konsumsi makanan	15-30 gram/hari (dewasa)
Konsumsi air	20-45 ml/hari
Lama mata membuka	10-14 hari
Lama telinga membuka	12-14 hari
Pertumbuhan rambut	8-9 hari
Putting susu	10 hari
Thorax	3 bagian
Abdomen	2 bagian

Tikus putih lebih besar dari famili tikus umumnya di mana tikus ini panjangnya dapat mencapai 40 cm diukur dari hidung sampai ujung ekor. Tikus jantan biasanya memiliki ukuran yang lebih besar dari tikus betina, berwarna

putih, memiliki ukuran ekor yang lebih panjang dari tubuhnya (Kusumawati, 2004).

Tikus putih digunakan sebagai sarana percobaan karena selain ekonomis, mudah diperoleh, dan cepat berkembang biak, hewan yang juga tergolong mammalia (hewan menyusui) ini memiliki kelengkapan organ tubuh yang mirip dengan manusia dan mampu memberikan reaksi biologis yang tidak jauh berbeda dengan manusia.

2.8.2 Lingkungan (Prasetyo, 2008)

Lingkungan tikus harus dikontrol. Ventilasi, temperatur, dan humiditas harus dikontrol dari sisi pemanasan dan ventilasi.

- a. Rata-rata temperature sekitar $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- b. Kelembaban relative sekitar $55 \pm 10\%$
- c. Pertukaran udara setiap jam sekitar 10-15 ACH (*automatic clearing house*)
- d. Sinar : siklus gelap = 12 : 12 jam
- e. Tikus sensitif terhadap kebisingan, ambang kebisingan yang baik adalah kurang dari 85 db.

2.8.3 Ketentuan Pemberian Makan dan Minum (Prasetyo, 2008)

Makanan disediakan dalam kawat stainless steel. Air diklorinasi dengan konsentrasi 10-12 ppm yang bebas dari *Pseudomonas aeruginosa*. Air disediakan dalam botol dengan tabung *sipper*.

2.8.4 Tempat Tidur/ Bedding

Tikus putih yang akan digunakan sebagai bahan percobaan diadaptasikan terlebih dahulu di kandang yang telah disiapkan. Prinsip kandang tikus laboratorium yaitu ditempatkan pada kotak yang mudah disterilkan, mudah dibersihkan, tahan lama, tahan gigit dan tikus tidak dapat lepas.

2.9 Streptozotocin

Streptozotocin (STZ), 2-deoxy—(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glukopyranose, $C_8H_{15}N_3O_7$ (Szkuldelski, 2001) adalah suatu nitrosurea yang memiliki aktivitas antineoplastik, dihasilkan dari *Streptomycesachromegenes* (Saunders, 2007). STZ adalah senyawa penghasil radikal *nitric oxide* (NO) dan radikal hidroksil (OH) dalam jumlah besar (Wahyuningsih, 2007). STZ yang diberikan dalam dosis tinggi dapat menyebabkan dekstruksi massif sel β pankreas dan hiperglikemia permanen pada berbagai hewan percobaan (Li, *et al*, 2000). Hewan yang diberi toksin sel β diabetogenik (seperti STZ, *alloxan*) menunjukkan kemampuan regenerasi sel β yang sangat terbatas dan pada saat tertentu gagal mempertahankan kadar glukosa darah normal dikarenakan rendahnya aktivitas mitotik dari pulau *Langerhans* pankreas dan efek toksik dari tingginya kadar glukosa pada sel β yang tersisa (Kim *et al.*, 2007).

STZ digunakan secara luas untuk menginduksi hewan coba pada penelitian diabetes. Mekanismenya pada sel β pankreas telah sepenuhnya dimengerti. Efek sitotoksik agen diabetogenik ini dipicu oleh *reactive oxygen species* (ROS). ROS meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol secara simultan yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas dengan cepat.

STZ memasuki sel β pankreas melalui GLUT-2 dan menyebabkan alkilasi *deoxyribonucleic acid* (DNA). Kerusakan DNA memicu aktivasi *poli-adenosine diphosphat* (ADP)-ribosilasi, suatu proses yang lebih penting dari diabetogenesis STZ daripada kerusakan DNA itu sendiri. Poli-ADP-ribosilasi ini menyebabkan depleksi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) dan *adenosine triphosphat* (ATP) sel. Peningkatan ATP defosforilasi setelah pemberian STZ akan menyediakan substrat untuk xantin oksidase menghasilkan formasi dari radikal superoksida. Akibatnya, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil juga terbentuk. Terlebih STZ melepaskan sejumlah toksik nitrit oksida yang menghambat aktivitas akonitase dan berpartisipasi terhadap kerusakan DNA. Hasilnya, aktivitas STZ terhadap sel β pankreas menyebabkan terjadinya destruksi yang berlanjut nekrosis (Szkuldelski, 2001).

Induksi STZ 60 mg/kg intravena atau intraperitoneal pada tikus menyebabkan degenerasi beta Langerhans dan secara klinik menunjukkan tanda diabetes pada hari ke 2-4. Penelitian Arora *dkk.* membuktikan bahwa pemberian injeksi STZ dosis rendah 40 mg/kg intraperitoneal pada tikus, menunjukkan adanya komplikasi pada diabetes. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa injeksi STZ intravaskuler pada tikus membuat pankreas bengkak dan berakibat terjadinya degenerasi pada sel beta *Langerhans* dan terjadi diabetes mellitus pada hari ke 2-4.

STZ menghambat sekresi insulin dan menyebabkan peningkatan *insulin-dependent* diabetes mellitus. Kedua efek tersebut dapat dihubungkan dengan zat kimia tertentu, terutama potensi *alkylating*. STZ analog dengan *nitrosourea* dimana *N-methyl-N-Nitrosourea* (MNU) berikatan dengan karbon-2 dari hexose. Toksisitas STZ dan senyawa *alkylating* yang berhubungan secara kimia masuk

ke dalam sel. STZ secara selektif terakumulasi di dalam sel beta pankreas lewat glukosa transporter 2 (GLUT 2) dengan afinitas rendah dalam membran plasma. Toksisitas STZ lebih besar dibandingkan dengan *N-methyl-N-Nitrosourea* dalam sel yang menggunakan GLUT 2. Meskipun kedua substansi mempunyai kemiripan DNA. Pentingnya glukosa transporter 2 (GLUT2) dalam proses ini ditunjukkan dengan adanya pengamatan bahwa STZ merusak organ lain yang menggunakan transporter ini, khususnya ginjal dan hati. Toksisitas STZ terikat terhadap aktifitas *alkylating DNA methylnitrosourea moiety*, terutama pada posisi O⁶ guanin. Perpindahan kelompok metil dari STZ ke molekul DNA menyebabkan kerusakan sel karena fragmentasi DNA. Glikolisasi protein mungkin merupakan faktor tambahan.

Diabetes mellitus dapat menyebabkan disfungsi endotel dan selanjutnya menimbulkan *arterosklerosis*. Disfungsi endotel yang mengawali lesi *arterosklerosis* pada penderita diabetes mellitus dapat terjadi akibat adanya hiperglikemia. Hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi endotel melalui berbagai mekanisme antara lain glikosilasi non enzimatis, meningkatkan sintesis *diacylglycerol* (DAG) melalui jalur glikolitik, peningkatan terjadinya stress oksidatif dan peningkatan *oxidized lipoprotein*, penurunan produksi *nitric oxide* (NO), penurunan aktifitas fibrinolitik dan aktivasi koagulasi yang berulang.

2.10 Hubungan antara Hidrogel Binahong dengan Luka Pada Kondisi Hiperglikemia

Hidrogel untuk penggunaan dermatologi secara umum mempunyai sifat tidak berminyak, tiksotropi, mudah menyebar, dan mudah dibersihkan. Basis hidrogel mengandung CMC yang dapat merangkai limfosit dan neutrophil pada

sel endotel di pembuluh darah. Rangkaian ini menstimulasi sekresi dari sitokin dan kemokin dari neutrophil. Asam ursolat dapat menstimulasi keluarnya reseptor *peroxisome proliferator - activated receptor - α* (PPAR- α) di dermis. Stimulasi PPAR- α ini akan menstimulasi diferensiasi epidermis yang merupakan fase formasi jaringan, dan homeostatis kulit. Antosianin juga menginduksi makrofag untuk mensekresi tumor nekrosis alpha dan menunjukkan peran dalam melawan bakteri. Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membran mukosa, mempercepat penyembuhan dan sebagai antioksidan. Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membran mukosa, mempercepat penyembuhan dan sebagai antioksidan, serta untuk sintesa kolagen.

Pada daun binahong dapat menurunkan gula darah (Soprema, 2006). Dengan adanya penurunan kadar gula darah pada luka, maka dapat pula menurunkan terjadinya infeksi. Triterpenoid mempunyai kemampuan meningkatkan kolagen yang merupakan salah satu faktor penyembuhan luka. Flavanoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol, senyawa fenol mempunyai sifat efektif menghambat pertumbuhan virus, bakteri dan jamur yang memiliki target spektrum luas. Saponin mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat. Saponin mampu merangsang pembentukan kolagen, suatu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Lim *et al.*, 2007 ; Isnaini, 2009 ; Torgersen, 2005 ; Collins, 2009; Ferri, 2009 ; Sandrine dan Matthias, 2011 ; Mohammad, 2004).