

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas, sebuah kelenjar endokrin tidak dapat memproduksi cukup insulin atau terjadi resistansi insulin yang berdampak pada peningkatan glukosa darah yang tidak terkontrol sehingga dapat berakhir pada komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler (World Health Organization, 2006). World Health Organization (2006) mendefinisikan diabetes sebagai suatu keadaan dengan glukosa puasa $\geq 7,0$ milimol/liter dan glukosa post-pandrial (2 jam setelah makan) $\geq 11,1$ milimol/liter. Pada tahun 2004, diperkirakan sekitar 3,4 juta orang meninggal karena kelebihan glukosa darah puasa. Delapan puluh persen dari jumlah tersebut terjadi pada negara ekonomi sedang dan rendah (World Health Organization, 2013).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

2.1.2.1 Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 mengindikasikan proses dimana terjadi kerusakan sel beta pankreas sehingga menyebabkan insulin tidak diproduksi atau hanya diproduksi dalam jumlah yang sangat minimal tergantung besar kerusakan sel beta pankreas. Etiologi atau penyebab dari diabetes tipe 1 meliputi sebagai berikut:

- 1) *Diabetes mellitus yang dimediasi imun*

Diabetes tipe ini pada klasifikasi lama oleh WHO 1965 sebelumnya disebut Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), DM dengan onset anak-anak, atau diabetes tipe 1 yang terjadi sebagai akibat dari proses autoimun yang secara tidak langsung merusak sel beta pankreas. Penyakit autoimun seperti Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis, dan Addison's disease merupakan beberapa etiologi yang berkontribusi dalam DM tipe 1 (Zimmer et al., 2004).

Pada DM dengan gangguan autoimun, kecepatan perusakan sel beta pankreas cukup bervariasi. Kerusakan sel beta pankreas dapat terjadi secara cepat pada anak-anak, sedangkan progresi yang lambat tapi bersifat laten pada dewasa (LADA). DM tipe 1 pada dasarnya dapat terjadi pada semua usia. Akan tetapi, DM tipe 1 pada dewasa dapat samar dengan tipe 2 dengan penampakan klinis berupa penurunan kontrol metabolik, dan dan berkembang menjadi *insulin-dependent*. Kondisi seperti ini disebut sebagai LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) pada klasifikasi terbaru. LADA termasuk dalam diabetes autoimun tapi dengan bentuk progresi yang lambat (Zimmet et al., 2004)

2) Idiopatik

Jenis diabetes tipe 1 ini memiliki etiologi yang idiopatik (belum diketahui). Beberapa pasien memiliki gejala klinis berupa insulinopenia dan rentan mengalami ketoasidosis, tapi tidak terbukti memiliki gangguan autoimun. Jenis ini umum terjadi diantara orang-orang Afrika dan Asia. Pada jenis lain yang ditemukan di Afrika, kebutuhan mutlak akan insulin pada pasien dengan DM tipe 1 tidak berlaku dan mungkin mengalami fluktuasi, terkadang bertambah dan berkurang, dan pasien secara periodic mengalami ketoasidosis (Zimmet et al., 2004).

2.1.2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

Jenis ini adalah jenis yang paling umum dari diabetes dan ditandai dengan gangguan resistansi insulin dan sekresi insulin. Penyebab spesifik dari jenis ini masih belum diketahui. Sebelumnya diabetes tipe 2 ini diklasifikasikan sebagai *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) atau diabetes dengan onset pada dewasa, dimana merupakan sebuah istilah yang digunakan untuk menyebut kondisi defisiensi insulin yang bersifat relatif (tidak absolut). Orang dengan diabetes tipe 2 mengalami resistensi terhadap insulin (Zimmet et al., 2004).

Pada awalnya dan terkadang selama hidupnya, penderita DM tipe 2 tidak membutuhkan terapi insulin untuk bertahan hidup. DM jenis ini sering tidak terdiagnosa selama beberapa tahun karena hiperglikemia (kelebihan glukosa darah) tidak cukup parah untuk menimbulkan gejala diabetes yang tampak. Namun, penderita memiliki resiko tinggi mengalami komplikasi makro dan mikrovaskuler. DM jenis ini sangat heterogen dengan banyak penyebab berbeda yang mendasarinya. Kebanyakan penderita DM tipe 2 mengalami obesitas, dan obesitas itu sendiri yang menyebabkan resistansi insulin. Beberapa penderita yang tidak mengalami obesitas dengan kriteria konvensional seperti indeks masa tubuh, mungkin mengalami peningkatan persentase distribusi lemak tubuh khususnya dibagian abdomen. Kondisi dengan defeksi sekresi insulin terkadang juga terjadi pada penderita DM tipe 2, sehingga tidak adekuat untuk mengkompensasi resistansi insulin. Disamping itu, fungsi insulin pada dasarnya normal pada beberapa individu, tapi sekresi insulin secara mencolok mengalami kerusakan. Resistansi insulin dapat diperbaiki dengan penurunan berat badan,

peningkatan aktifitas fisik, dan/atau terapi farmakologi hiperglikemia, tapi semua hal ini tidak membuat fungsi insulin kembali menjadi normal dan utuh (Zimmet et al., 2004).

Resiko diabetes tipe 2 meningkat sesuai dengan usia, obesitas, dan kurangnya aktifitas fisik. Hal ini terjadi lebih sering pada wanita dengan sebelumnya terdapat riwayat *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM), hipertensi atau dyslipidemia, dan jumlahnya bervariasi pada kelompok-kelompok budaya yang berbeda. Diabetes tipe 2 sering berhubungan dengan riwayat keluarga, seperti genetik, tapi genetik pada diabetes tipe 2 sangatlah kompleks dan belum dapat didefinisikan secara jelas. Beberapa pasien yang mengalami gejala fisik DM tipe 2 menunjukkan antibodi yang sama dengan antibodi yang ditemukan pada diabetes tipe 1. Kondisi seperti ini disebut LADA, dan dapat samar dengan DM 2 apabila antibodi tidak ditemukan dengan jelas (Zimmet et al., 2004).

2.1.3 Etiologi Diabetes Mellitus

2.1.3.1 Defek Fungsi Sel Beta Pankreas Secara Genetik

Status diabetes dapat berhubungan dengan defek monogenetik dari sel beta pankreas. Bentuk ini ditandai dengan onset hiperglikemia ringan pada usia dini (umunya < 25 tahun). Defek ini diturunkan pada sebuah pola autosomal dominan. Penderita dengan etiologi ini mengalami kerusakan sekresi insulin yang minimal atau tanpa defek pada fungsi insulin. Abnormalitas pada sejumlah loki gen pada kromosom yang berbeda sudah diidentifikasi. Bentuk yang paling umum adalah berhubungan dengan mutasi pada kromosom 12 pada faktor transkripsi hepar yang disebut sebagai *Hepatocyte Nuclear Factor 1- α* (HNF-1 α). Bentuk kedua berhubungan dengan mutasi dari gen glukosinase di kromosom 7p

dan berakibat pada penurunan jumlah glukokinase. Glukokinase merubah glukosa menjadi glukosa-6 fosfat, metabolisme yang pada akhirnya menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta. Oleh karena defek pada gen glukokinase, peningkatan kadar glukosa dibutuhkan untuk memperoleh kadar normal dari sekresi insulin (Zimmet et al., 2004).

Mutasi gen HNF-4 α pada kromosom 20q merupakan bentuk ketiga dari gangguan genetik pada DM. HNF-4 α adalah faktor transkripsi yang termasuk dalam fungsi regulator dari ekspresi gen HNF-12. Bentuk keempat adalah mutasi gen IPF-1, dimana berada pada bentuk *homozygous* yang dapat menjadi agenesis pankreas total (Zimmet et al., 2004).

2.1.3.2 Defek Genetik dari Fungsi Insulin

Etiologi dari DM berasal dari abnormalitas dari fungsi insulin secara genetik. Abnormalitas metabolik berhubungan dengan mutasi dari reseptor insulin yang dapat berakibat dari hiperinsulinemia dan hiperglikemia sedang hingga gejala diabetes yang berat. *Acanthosis nigricans* dapat terjadi pada beberapa individu dengan DM. Pada wanita dapat mengalami virilisasi (maskulinisasi) dan kista ovarium yang membesar. Sindrom ini sebelumnya dikenal dengan nama resistansi insulin tipe A. Pada pediatrik, dua sindrom yang mengakibatkan terjadinya mutasi gen reseptor insulin dengan perubahan pada fungsi reseptor insulin dan resistansi insulin berat disebut dengan leprechaunisme dan sindrom Rabson-Mendenhall (Zimmet et al., 2004).

2.1.3.3 Endokrinopati

Kerja insulin dapat dihambat oleh beberapa hormon (seperti, hormon pertumbuhan, kortisol, glucagon, dan epinefrin). Penyakit yang berhubungan dengan peningkatan ekskresi dari hormon-hormon ini dapat menyebabkan diabetes (seperti pada akromegali, Cushing's syndrome, glukagonoma, dan phaeochromocytoma). Diabetes dengan hiperglikemia jenis ini dapat diobati dengan mengurangi kelebihan hormon tersebut. Somastinoma dan hipokalemia yang disebabkan oleh aldosteronoma dapat menyebabkan diabetes, paling tidak sebagian dengan menghambat sekresi insulin. Hiperglikemia secara umum dapat dikurangi dengan melakukan pengangkatan tumor (Zimmet et al., 2004).

2.1.3.4 Obat atau Senyawa Kimia

Sekresi insulin dapat terganggu pada beberapa obat-obatan. Obat-obatan tidak dapat menyebabkan diabetes tapi dapat menjadi agen presipitasi diabetes pada individu dengan resistansi insulin. Sel beta dapat rusak pada penggunaan toksin tertentu seperti *vacor* (racun tikus) dan pentamidin. Ada juga obat-obatan, senyawa kimia dan hormon yang dapat merusak kerja insulin, diantaranya asam nikotinic, glukokortikoid, hormon tiroid, agonis adrenergic-alpha, agonis adrenergic-beta, thiazides, pentamidin, terapi interferon- α (Zimmet et al., 2004).

2.1.3.5 Infeksi

Beberapa virus dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Diabetes dapat terjadi pada beberapa penderita dengan rubella kongenital. Coxsackie B, cytomegalovirus dan virus lainnya (seperti, adenovirus dan mump) dapat menyebabkan diabetes (Zimmet et al., 2004).

2.1.3.6 Kehamilan (Gestational Diabetes Mellitus)

Diabetes gestational (GDM) merupakan kondisi hiperglikemia karena intoleransi karbohidrat dengan onset selama kehamilan. Akan tetapi wanita yang mengalami diabetes lebih dahulu sebelum kehamilan disebut dengan diabetes dan kehamilan, dan ini tidak termasuk dalam GDM. Pada dasarnya konsentrasi glukosa darah puasa dan post-pandrial secara normal adalah lebih rendah pada awal-awal kehamilan (trimester I dan setengah dari trimester II) dibandingkan dengan wanita dengan kondisi normal dan tanpa kehamilan. Individu yang rentan mengalami GDM meliputi wanita tua, mereka dengan riwayat intoleransi glukosa, mereka dengan riwayat bayi pada usia kehamilan tua, beberapa etnis (hispanik amerika, amerika latin, asia-amerika, afrika-amerika, penduduk pulau pasifik, serta ibu hamil dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa atau acak yang tidak berada dalam status diabetes (Zimmet et al., 2004).

2.1.4 Pathogenesis Diabetes Mellitus

Pathogenesis DM berbeda tergantung pada etiologi dan jenis DM. DM tipe 1 memiliki pathogenesis gen resesif autosomal yang diturunkan secara genetik dan autoimun. Sedangkan DM tipe 2 berhubungan dengan obesitas. Hialinisasi dan fibrosis terlihat pada pulau-pula Langerhans di pankreas, dan sel perifer target mengalami defisiensi reseptor insulin (Homsil&Lukic, 1992).

2.1.4.1 DM tipe 1

DM tipe 1 merupakan penyakit autoimun kronis yang berhubungan dengan kerusakan yang selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Beberapa manifestasi klini pada DM tipe 1 sebagai penyakit autoimun

adalah diantaranya (a) munculnya imunokompeten dan sel-sel tambahan yang masuk kedalam pulau-pulau Langerhans di pankreas; (b) hubungan kecenderungan penyakit dengan gen klas 2 (respon imun) dari *Major Histocompatibility Kompleks* (MHC; *Human Leucocyte Antigen* HLA); (c) munculnya autoantibodi terhadap pulau langerhans pankreas; (d) gangguan imunoregulasi dari sel T, khususnya CD4+; (e) adanya monokin dan sel TH1 yang memproduksi interleukin pada proses penyakit; (f) respon terhadap imunoterapi, dan (g) kejadian yang sering terjadi pada penyakit autoimun dengan spesifik pada organ lain yang mengafeksi individu atau anggota keluarga (Homs&Lukic, 1992).

Pada penyakit autoimun DM tipe 1 ditemukan beberapa jenis lokus gen diantantara B8 dan B15 dari antigen HLS klas 1 dengan jumlah yang bertambah pada diabetes. Namun, penelitian terakhir telah menemukan bahwa DR3 dan DR4 lebih cenderung menjadi kausal dari pada HLA-B pada DM. Pada akhirnya alel dari lokus HLA DQ telah disebutkan menjadi agen pencetus dalam perjalanan penyakit. Disamping itu, keterlibatan rantai DQ β sendiri atau heterodimer DQ α/β dapat mengindikasikan bahwa fungsi presentasi antigen dari molekul kelas 2 adalah relevan untuk kerentanan mengalami DM tipe 1 (Homs&Lukic, 1992).

Pathogenesis dengan melibatkan autoantigen sel beta yang dapat menginduksi DM 1 masih belum diketahui. Antigen yang termasuk dalam DM 1 meliputi antigen 64kD, glutamic acid decarboxylase (GAD), dan antigen *cytoplasmic islet cell*. Antibodi *cytoplasmic islet cell* (ICA) berikatan dengan komponen dari *cytoplasmic islet cell* di pankreas dan antibodi 64kDa menyebabkan protein 64kDa dari sel islet terekstraksi. Sedangkan antibodi

64kDa ini merupakan antibodi yang spesifik pada sel beta dalam islet. Antigen target dari antibodi 64kDa diidentifikasi sebagai enzim GAD. Sel islet memproduksi antibodi IgG (monoklonal) yang berikatan dengan antigen *cytoplasmic islet cell*, dimana ketujuh antibodi monoklonal ini mengenali GAD sebagai autoantigen target. Oleh karena itu, GAD menjadi antigen target utama pada DM tipe 1. Hal ini mengarahkan parameter diagnostik yang tepat pada penderita diabetes tipe 1 dengan kausal penyakit autoimun, karena pada dasarnya antibodi-antibodi dan antigen-antigen yang bertanggung jawab dalam DM 1 ini menginduksi secara langsung kerusakan sel-sel islet, sel beta pankreas dan berakhir pada inadkuat produksi insulin dalam tubuh (Homsil&Lukic, 1992).

2.1.4.2 DM Tipe 2

DM tipe 2 memiliki hubungan genetik yang lebih besar dibandingkan dengan DM 1. *Maturity Onset Diabetes of Young* (MODY) diturunkan sebagai sifat dominan autosomal, yang dapat mengalami mutasi pada gen glukokinase pada kromosom 7p. Glukokinase adalah enzim kunci untuk metabolisme glukosa di sel beta dan liver. MODY didefinisikan sebagai hiperglikemia yang didiagnosa sebelum usia 25 tahun dan telah dirawat selama 5 tahun tanpa insulin dengan kondisi dimana tidak terdapat antibodi sel islet (ICA) dan HLA-DR3 dan DR4 bersifat heterogen (Homsil&Lukic, 1992).

Abnormalitas pankreas pada DM 2 terjadi baik pada sel alpha, beta, maupun delta. Defek meliputi sekresi insulin dengan penurunan sekresi basal yang relatif, penurunan respon insulin pada fase pertama dan kedua, insensitivitas glukosa dan hipersensitivitas asam amino pada pelepasan insulin. Jumlah dan volume sel beta biasanya menurun menjadi setengah dari normal,

dan masa sel alfa meningkat yang berdampak pada hiperglukagonemia. Islet menunjukkan hialinasi dan deposisi amyloid yang mengandung polipeptida amyloid islet (IAPP) atau amylin. Amylin dimungkinkan dapat menyebabkan resistansi insulin. IAPP berkurang jumlahnya bersamaan dengan progresi dari DM 2. Defek dari fungsi sel islet ini pada kejadian primer mungkin berhubungan dengan reaksi autoimun yang menimbulkan hiperglikemia pada DM tipe 2 (Homsil&Lukic, 1992).

Reseptor insulin berada pada kromosom 19 dan mengkodekan protein pada subunit alfa dan beta, dimana meliputi domain transmembran dan domain tirosin kinase. Resistansi insulin tipe A bersifat turunan dan tipe B adalah kelainan autoimun. Resistansi insulin tidak cukup untuk menyebabkan intoleransi glukosa, namun dapat berperan pada obesitas dimana terjadi kerusakan kerja insulin. Resistansi insulin sendiri merupakan kejadian sekunder pada DM tipe 2, oleh karena telah ditemukan pula kejadian resistansi insulin pada pasien yang non-diabetes yang tidak obesitas. Defek sekresi insulin merupakan kejadian primer. Sehingga, hiperglikemia menjadi sebuah indukser sama halnya dengan akibat yang ditimbulkan oleh kerusakan fungsi sel islet dan resistansi insulin (Homsil&Lukic, 1992).

Obesitas memiliki efek yang kuat untuk perkembangan penyakit DM tipe 2. Obesitas lebih dari sekedar faktor resiko, hal ini merupakan penyebab perkembangan penyakit DM tipe 2. Patogenesis obesitas yang dapat menjadi agen kausal perkembangan penyakit DM tipe 2 adalah karena: (a) augmentasi dari masa jaringan adiposa yang berakibat peningkatan oksidasi lipid; (b) resistansi insulin yang terjadi dini sebelum obesitas, yang diuji dengan teknik klem insulin sebagai resistansi terhadap penyimpanan dan oksidasi glukosa yang

diomediasi insulin dan memblok fungsi dari siklus glukosa ; (c) meskipun menjaga sekresi insulin, glikogen yang tidak terpakai mencegah penyimpanan glukosa yang dapat menyebabkan DM tipe 2 (Homsil&Lukic, 1992).

Penderita DM tipe 2 memiliki karakteristik yakni obesitas trunkal juga obesitas pada bahu. Komposisi nutrisi juga berpengaruh dalam faktor resiko mengalami DM tipe 2, dimana peningkatan konsumsi lemak dan penurunan konsumsi karbohidrat dapat menyebabkan hiperinsulinemia pada obesitas. Glukosa sederhana tidak menyebabkan diabetes secara langsung, namun defisiensi dari mikronutrien seperti krom dan copper merupakan salah satu penyebab DM tipe 2 (Homsil&Lukic, 1992).

Kedua jenis diabetes ini dalam patogenesisnya akan berdampak pada kegagalan regulasi insulin untuk memenuhi fungsinya dalam memetabolisme glukosa, sehingga akan menimbulkan kondisi dimana kadar glukosa dalam serum seseorang melebihi kadar normal (hiperglikemia). Ketika penderita mengkonsumsi makanan dengan kandungan glukosa, oleh karena kerja insulin sebagai agen untuk merangsang uptake (pengambilan) glukosa ke dalam sel untuk menjalankan metabolisme glukosa di mitokondria tidak dapat bekerja optimal atau tidak bekerja sama sekali, menyebabkan glukosa akan tertumpuk di serum dan menyebabkan status hiperglikemia pada penderita. Apabila konsentrasi glukosa melebihi ambang batas ginjal (180 – 200 mg/dL, ginjal tidak akan mampu mereabsorpsi semua glukosa yang telah difiltrasi sebelumnya, sehingga glukosa akan tampak secara mikroskopis di urin (glukosuria). Ketika glukosa banyak yang diekskresikan lewat urin, hal ini akan diikuti dengan ekskresi cairan dan elektrolit tubuh secara berlebihan yang disebut dengan

diuresis osmosis yang menimbulkan gejala klinis berupa polidipsia dan poliuria (Bare & Smetlzer, 2003).

Insulin merupakan hormon yang bertanggung jawab dalam regulasi glukosa dengan fungsi salah satunya yakni menghambat glikoneolisis (pemecahan simpanan glukosa) dan gluconeogenesis (produksi glukosa baru dari asam amino dan substransi lainnya diluar karbohidrat). Hal ini pula akan menjadi faktor peningkatan kadar glukosa darah pada penderita diabetes dengan defisiensi insulin. Selain itu, penggunaan glukosa untuk pembentukan energi dalam sel yang tidak adekuat menyebabkan terjadinya pemecahan lemak yang dapat menghasilkan badan keton yang dapat berkembang menjadi kondisi emergensi ketika pasien mengalami koma ketoasidosis (Bare & Smetlzer, 2003).

Hiperglikemia pada diabetes menimbulkan masalah bukan hanya masalah berupa metabolisme namun juga berupa masalah selular. Hiperglikemia pada penderita diabetes dapat mengaktifkan dan meningkatkan fluks melalui jalur polyol. Jalur polyol berfokus pada enzim aldose reduktase. Secara normal, enzim ini berfungsi mengurangi toksik aldehid di dalam sel menjadi alkohol inaktif, tapi ketika konsentrasi glukosa tinggi dalam sel, enzim ini mengurangi perubahan glukosa menjadi sorbitol, dimana kemudian dioksidasi menjadi fruktosa. Pada proses pengurangan glukosa intrasel menjadi sorbitol, enzim ini menggunakan kofaktor NADH. Akan tetapi NADH merupakan kofaktor penting untuk regenerasi antioksidant intrasel, mengurangi glutathione. Dengan mengurangi jumlah pengurangan glutathione, jalur polyol meningkatkan kerentanan intrasel mengalami stress oksidatif (Brownlee, 2005).

Disamping itu, hiperglikemia juga meningkatkan produksi *Advanced Glycation End Products* (AGEs). Prekursor AGE ini dapat berdifusi keluar sel

dan mengubah molekul matriks ekstrasel disekitarnya, sehingga merubah jalur *signaling* antara matriks dan sel kemudian menyebabkan disfungsi seluler. Hiperglikemia juga meningkatkan sintesis dari molekul diasilgliserol (DAG), dimana molekul ini berperan penting sebagai kofaktor pengganti untuk aktivasi Protein Kinase-C, $-\beta$, $-\alpha$, dan $-\delta$. Ketika Protein Kinase C (PKC) diaktifkan oleh hiperglikemia intrasel dapat berdampak pada beberapa perubahan terhadap ekspresi gen, yakni penurunan eNOS (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*) dan peningkatan Endothelin-1 (ET-1) yang menyebabkan abnormalitas aliran darah, peningkatan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang mengakibatkan peningkatan angiogenesis dan permeabilitas vaskuler, peningkatan TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*) sehingga menyebabkan peningkatan kolagen dan fibronectin yang mengakibatkan penyumbatan (oklusi) kapiler, peningkatan *Plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) yang menyebabkan penurunan fibrinolisis (pemecahan fibrin) yang juga berkontribusi pada penyumbatan vaskuler, peningkatan *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- κ B) yang mengakibatkan ekspresi gen pro-inflamasi sehingga memperpanjang proses inflamasi dan penyembuhan luka, serta peningkatan NAD(P)H oksidase yang secara langsung menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* dan memiliki efek yang multipel. Sehingga, semua mekanisme ini akan berdampak pada gangguan mikrovaskuler dan mikroseluler (Brownlee, 2005).

2.2 Ulkus Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi Ulkus Diabetes Mellitus

Jenis ulkus diabetikum yang paling umum terjadi sebagai komplikasi diabetes adalah ulkus kaki diabetik. Ulkus kaki diabetik didefinisikan sebagai luka

ulkus kaki atau ekstremitas bawah pada penderita diabetes (Lauterbach et al., 2010). Berdasarkan studi oleh Moxey et al (2011), 40-70% penderita diabetes mengalami amputasi non-traumatik pada ekstremitas bawah, dan terlebih lagi ulkus kaki diabetik berkontribusi dalam 85% kasus amputasi. Risiko amputasi pada ekstremitas bawah 15-46 kali lebih tinggi pada penderita diabetes dibandingkan dengan tanpa diabetes (Chalya, 2011).

Neuropati perifer adalah penyebab utama ulkus kaki diabetik, ditandai dengan kulit kering, hilangnya sensasi terhadap tekanan ataupun nyeri, serta berkurangnya mobilitas sendi. Disamping itu, risiko ulkus kaki diabetik juga meningkat pada cedera minor oleh penggunaan alas kaki maupun trauma fisik lainnya. Mikroangiopati dan infeksi juga merupakan faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan ulkus kaki diabetik dan berakhir pada amputasi ekstremitas bawah (Oyibo et al., 2001).

2.2.2 Klasifikasi Ulkus Diabetes Mellitus

2.2.2.1 Klasifikasi Wagner

Klasifikasi ulkus diabetikum pada penderita diabetes mellitus menurut Wagner terdapat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Klasifikasi Ulkus Diabetes oleh Wagner

Grade	Lesi
0	Tidak ada ulkus, tapi risiko tinggi ulkus kaki diabetikum
1	Ulkus diabetik superfisial
2	Ulkus mencapai ligament, tendon, kapsul sendi, atau fascia dengan tanpa abses atau osteomyelitis
3	Ulkus dalam dengan abses atau osteomyelitis
4	Gangren terlokalisasi sampai bagian depan kaki yaitu jari kaki, ataupun bagian tumit
5	Gangren menyeluruh disemua bagian kaki

Sumber: Chalya et al. (2011)

2.2.2.2 Klasifikasi University of Texas

Klasifikasi luka ulkus pada penderita diabetes menurut University of Texas, dibagi berdasarkan tahapan dan derajatnya, seperti yang terdapat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2 Klasifikasi Ulkus Diabetes *University of Texas*

Tahapan	Deskripsi
A	Tanpa infeksi atau iskemia
B	Ada infeksi
C	Ada iskemia
D	Ada infeksi dan iskemia
Derajat	Deskripsi
Grade 0	Luka terepitelisasi
Grade 1	Luka superfisial
Grade 2	Luka sampai tendon dan kapsul sendi
Grade 3	Luka sampai tulang dan sendi

(Warren Clayton & Elasy, 2009)

Berdasarkan penelitian Oyibo et al. (2001) dengan membandingkan dua sistem klasifikasi ulkus diabetik yaitu klasifikasi Wagner dan klasifikasi University of Texas, didapatkan bahwa klasifikasi dari University of Texas mempunyai nilai prediktor yang lebih baik untuk prognosis luka ulkus diabetikum, baik risiko amputasi maupun penyembuhan luka ulkus daripada klasifikasi Wagner.

2.2.3 Patofisiologi Ulkus Diabetes Mellitus

Hiperglikemia (kadar glukosa darah berlebihan) sebagai akibat dari DM secara langsung akan mengaktifasi jalur polyolol yang berakibat pada peningkatan oksidatif stress yakni ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS dalam jumlah yang berlebihan bertanggung jawab dalam aktivasi *Poly(ADP-ribose) Polymerase* (PARP), sehingga mengaktifasi *Protein Kinase-C* (PKC) yang berdampak pada mikroangiopati (gangguan pembuluh darah kecil), serta

meningkatkan produksi AGE (*Advanced Glycation-End Product*) yang berdampak pada peningkatan sitokin-sitokin (Frykberg, 2006; Brownlee, 2005; ME et al., 1993)

Semua gangguan ini menjadi faktor predisposisi kejadian ulkus diabetes. Beberapa gangguan mikroseluler merupakan komplikasi umum dari penderita ulkus diabetes, diantaranya gangguan pada keratinosit, fibroblast, peningkatan sitokin, defisiensi kolagen jaringan, serta penurunan faktor pertumbuhan. Pada pasien DM terjadi peningkatan proliferasi sel keratinosit namun penurunan diferensiasi dan migrasi selnya, pada fibroblast terjadi penurunan proliferasi sel dan peningkatan apoptosis. Defisiensi kolagen yang terjadi berdampak pada peningkatan *matrix metalloproteinase* (MMP), serta faktor pertumbuhan seperti EGF, PDGF, TGF- β , IGF-1, FGF, VEGF mengalami penurunan. Penurunan pada VEGF (*Vascular Growth Factor*) salah satunya merupakan prediktor terjadinya penurunan neovaskularisasi dan angiogenesis jaringan luka pada penderita DM (Frykberg, 2006; Brownlee, 2005; ME et al., 1993).

Mikroangiopati yang terjadi dapat menyebabkan neuropati. Pada neuropati perifer terjadi gangguan pada persarafan sensorik dan motorik. Gangguan pada sensorik akan menyebabkan penderita diabetes kehilangan sensasi terhadap trauma ekstrinsik baik trauma mekanik seperti penggunaan alas kaki, termal (panas dan dingin), maupun zat kimia. Sedangkan pada gangguan motorik, komplikasi yang muncul berupa atrofi otot *interosseus* pada kaki. Atrofi ini menyebabkan deformitas bentuk jari dan penipisan bantalan lemak yang rentan berkembang menjadi ulkus diabetik baik luka karena trauma maupun tanpa trauma ekstrinsik (Frykberg, 2006; Brownlee, 2005; ME et al., 1993).

Neuropati autonomi dapat menyebabkan peningkatan aliran darah yang secara tidak langsung meningkatkan reabsorpsi tulang. Peningkatan reabsorpsi tulang yang berkelanjutan dapat mengikis pasokan kalsium yang berperan penting dalam menjaga homeostatis tulang, sehingga berakhir pada kolaps dari tulang maupun sendi. Apabila tubuh tidak dapat mengkompensasi efek dari gangguan homeostatis ini, penderita diabetes akan mengalami deformitas tulang dan sendi (*Charcot*), sehingga meningkatkan titik tekan kaki dan dapat berkembang menjadi ulkus diabetik (Frykberg, 2006; Brownlee, 2005; ME et al., 1993).

Pada gangguan vaskularisasi perifer dapat terjadi obliteran arteriosklerosis (penyempitan pembuluh darah yang menuju ekstremitas bawah), emboli oleh kolesterol dan penurunan pasokan oksigen dan nutrisi oleh darah. Arteriosklerosis obliteran yang kronis dapat bermanifestasi menjadi gangren. Sedangkan, emboli kolesterol dalam pembuluh darah perifer di ekstremitas bawah dapat bermanifestasi menjadi *Blue Toe Syndrome* (iskemia pada jari kaki). Terakhir, penurunan pasokan oksigen oleh darah menyebabkan iskemia berkelanjutan, menghambat faktor-faktor koagulasi, inflamasi, maupun proliferasi yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka yang terhambat dapat menjadi substansi yang baik dalam pertumbuhan jamur maupun bakteri patogen sehingga berperan dalam infeksi lokal. Status infeksi pada penderita ulkus kaki diabetik dapat meningkatkan risiko luka menjadi gangren dan amputasi (Frykberg, 2006; Brownlee, 2005; ME et al., 1993). Skema patofisiologi ulkus diabetes terdapat pada lampiran 1.

2.2.4 Perawatan Ulkus Diabetes Mellitus

Standar utama perawatan ulkus kaki diabetik adalah debridemen luka, manajemen infeksi, serta revaskularisasi. Metode lain dalam perawatan ulkus diabetik adalah diantaranya terapi hiperbarik oksigen, penggunaan produk perawatan luka lanjutan, dan terapi tekanan negative (*Negative Pressure Wound Therapy*). Akan tetapi, dari studi tersebut belum menunjukkan adanya efikasi dan efektivitas biaya pada metode perawatan lanjutan.

2.2.4.1 Debridemen

Debridemen adalah metode yang dianjurkan dilakukan pada semua luka kronis, termasuk luka ulkus diabetik. Debridemen dilakukan dengan mengangkat debris dan jaringan nekrotik. Metode ini membantu proses penyembuhan luka dengan meningkatkan produksi jaringan granulosa, baik dilakukan secara pembedahan, enzimatis, biologis, ataupun melalui autolysis (Lebrun et al., 2010).

Debridemen dengan teknik pembedahan dilakukan dengan pisau bedah, dan merupakan teknik yang efektif untuk mengangkat hiperkeratosis dan jaringan mati. Apabila dicurigai iskemia berat, metode debridemen ditunda sampai hasil pengujian vaskuler keluar, dan jika dibutuhkan dapat dilakukan revaskularisasi terlebih dahulu (Lebrun et al., 2010).

Debridemen enzimatis dilakukan dengan menggunakan agen enzimatis, diantaranya kolagenase dari kepiting maupun udang, papain, kombinasi antara streptokinase, streptodornase, dan dekstran. Agen-agen ini mampu mengangkat jaringan nekrotik tanpa membahayakan jaringan sehat. Meskipun mahal, debridemen enzimatis ini diindikasikan pada ulkus dengan iskemik (Smith, 2008)

Debridemen biologis menggunakan belatung steril. Belatung memiliki kemampuan mencerna debris pada permukaan luka, bakteri, dan jaringan

nekrotik, tapi menyisakan jaringan sehat di dasar luka tetap utuh. Metode ini juga efektif untuk mengeliminasi patogen yang resistan terhadap obat, seperti *Staphylococcus aureus* yang resistan terhadap *methichilin* dari permukaan luka. (Margolin & Glalanelle, 2010)

Debridemen autolitik merupakan metode debridemen dengan penggunaan balutan yang berperan menciptakan lingkungan lembab pada luka, sehingga agen pertahanan tubuh (neutrophil dan makrofag) dapat membersihkan jaringan rusak melalui enzim tubuh *host* sendiri. Autolitik menggunakan balutan (*dressing*), seperti hidrokoloid, hidrogel, dan *film*. Metode ini digunakan dengan sangat selektif, karena penggunaan metode ini dapat merusak kulit sekitar luka (Hilton et al., 2004).

2.2.4.2 Growth Factor

PDGF-beta (becaplermin) merupakan terapi topikal untuk perawatan ulkus kaki diabetik tanpa infeksi. Terapi ini berupa gel diberikan setiap hari bersama debridemen. Wieman (1998) menyatakan adanya efek positif dari *becaplermin* pada penyembuhan luka ulkus, tetapi penelitian dari papanas (2010) menunjukkan peningkatan insidensi kanker pada pasien dengan pengobatan *becaplermin*, khususnya pada dosis tinggi (Alexiadou&Doupis, 2012).

2.2.4.3 Terapi Tekanan Negatif

Terapi tekanan negative atau *Negative-Pressure Wound Therapy* (NPWT) adalah inovasi baru untuk perawatan ulkus kaki diabetik Teknik ini menggunakan

tekanan subatmosferik yang intermiten ataupun berkelanjutan melalui sebuah pompa khusus. NPWT mampu mengoptimalkan aliran darah, menurunkan edema jaringan, dan mengangkat eksudat, sitokin proinflamasi, serta bakteri dari area luka. Teknik ini harus dilakukan setelah debridemen dan dilanjutkan hingga jaringan granulasi terbentuk pada permukaan ulkus. NPWT diindikasikan pada luka ulkus kaki diabetik yang kompleks. Akan tetapi teknik ini kontraindikasi pada luka dengan pendarahan aktif (Alexiadou&Doupis, 2012).

2.2.4.4 Oksigen Hiperbarik

Fibroblast, sel endothelial, dan keratinosit bereplikasi dengan cepat pada lingkungan yang kaya oksigen. Selain itu, leukosit membunuh bakteri lebih efektif pada pemberian oksigen. Telah diketahui bahwa fibroblast dari penderita diabetes menunjukkan penurunan fungsi dalam proliferasi sel dibandingkan penderita tanpa diabetes. Pemberian oksigen dengan kadar tinggi dapat meningkatkan penyembuhan luka pada pasien diabetes mellitus (Alexiadou&Doupis, 2012).

Perawatan luka dengan oksigen hiperbarik meliputi pemberian oksigen seratus persen secara intermiten dengan tekanan lebih besar dari tekanan pada permukaan laut. Terapi ini dilakukan pada sebuah ruangan dengan pasien bernafas menggunakan oksigen seratus persen secara intermiten selama tekanan atmosfer dinaikan 2-3 atmosfer selama 1-2 jam. Terapi ini harus dilakukan selama 20-30 kali (Alexiadou&Doupis, 2012).

Terapi ini menjadi terapi lanjutan pada penderita dengan luka infeksi jaringan lunak kaki yang berat dan osteomyelitis yang tidak berespon pada perawatan konvensional. Efek samping dari terapi ini meliputi barotrauma pada telinga dan sinus, pneumotoraks, perubahan sementara pada ketajaman

penglihatan, dan kejang. Namun, studi sistematik review oleh *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guideliness Development Group* di United Kingdom menyatakan bahwa terapi oksigen hiperbarik ini tidak efektif dalam segi ekonomis (Alexiadou&Doupis, 2012).

2.2.4.5 Terapi Chitosan

Chitosan adalah polisakarida yang diekstrak dari kulit udang-udangan (*crustaceae*), seperti udang, kepiting, dan *crustacean* laut yang laut seperti *Pandalus borealis* dan dinding sel dari jamur (fungi). Nama kimia chitosan adalah 2-amino-2-deoxy-b-D-glucopyranose, dengan rumus kimia $(C_6H_{11}O_4N)_n$. Chitosan juga dikenal dengan kitin soluble. Kitin (*Chitin*) secara teknis tidak larut dalam air, asam, dan alcohol. Sedangkan chitosan sendiri merupakan deasetilasi dari polimer kitin, dimana larut air (Yogeshkumar et al., 2013).

Studi oleh Inan&Saraydin (2013) menunjukkan bahwa chitosan mampu menunjukkan percepatan penyembuhan luka yang baik pada tikus yang diinduksi diabetes mellitus, ditandai dengan imunolokalisasi dari ekspresi FGFR3 (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*) yang sangat banyak pada epitelium dekat dengan area luka, pada area penyembuhan luka, di kelenjar sebacea, dan disekitar pembuluh darah pada hari ke-3, menurun pada hari ke-7, serta kembali meningkat pada hari ke-14. Studi lainnya oleh Jayakumar et al. (2011) mereview balutan luka dengan materi fibrosa dan berbahan dasar chitin dan chitosan menunjukkan kemampuan dalam daya tahan, biokompabilitas yang baik, toksisitas rendah, absorpsi cairan, dan aktivitas antibakteri, sehingga mempercepat penyembuhan luka. Selain itu, chitosan sebagai bahan dasar lembaran hidrogel menunjukkan efikasi antibakteri yang sangat baik hingga 100%

terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, serta menunjukkan epidermis yang utuh pada hari ke-12 pada tikus model luka bakar dibandingkan kontrol (Tao et al., 2012).

2.3 Penyembuhan Luka

2.3.1 Jenis Penyembuhan Luka

2.3.1.1 Penutupan Luka Primer

Ketika integritas kulit rusak, penutupan luka primer didefinisikan sebagai proses penutupan luka dalam beberapa jam setelah luka terbentuk dan margin luka masih tetap dekat satu sama lainnya dan tidak terdapat atau sedikit kerusakan atau kehilangan jaringan yang terjadi. Selama tepi luka dapat diangkat secara mekanis tanpa tekanan, penutupan luka dapat diperoleh melalui beberapa teknik diantaranya, strip, jahitan, perekat kulit, staples, atau klip. Tidak ada kelambatan penyembuhan atau komplikasi, dan dapat sembuh dengan cepat.

2.3.1.2 Penutupan Luka Sekunder

Apabila penutupan luka sekunder gagal, luka akan ditutup oleh proses kontraksi dan re-epitelisasi dimana telah diketahui sebagai penutupan sekunder, contohnya pada luka traumatik yang besar dan luka bedah dengan abses. Penutupan sekunder berhubungan dengan luka dimana kerusakan dan kehilangan jaringan disebabkan oleh kausal internal dan patologis seperti insufisiensi vena (ulkus kaki), tekanan, geser, gesekan yang terus menerus (ulkus tekanan) dan lain sebagainya dimana penyembuhan luka akan secara signifikan melambat (Martin, 2013).

2.3.1.3 Penutupan Luka Terlambat

Penutupan luka terlambat disebut juga dengan penutupan luka tersier yang terjadi ketika penutupan luka terlambat hingga 3-6 hari oleh karena kondisi local seperti vaskularitas yang buruk, pendarahan tidak terkontrol, atau resiko infeksi. Ketika kondisi membaik, luka tertutup dapat ditutup dengan jahitan atau tehnik lainnya (Martin, 2013). Tabel 2.3 menunjukkan kriteria outcome negatif penyembuhan luka (penyembuhan luka terlambat).

2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

2.3.2.1 Hipoksia Luka

Suplai oksigen pada jaringan luka merupakan faktor penting untuk mempercepat penyembuhan dan meregulasi resistansi terhadap infeksi. Hipoksia didefinisikan sebagai kadar oksigen dibawah 30 mmHg dan berhubungan dengan penyembuhan yang terlambat, menghambat replikasi fibroblas, dan kerusakan produksi kolagen. Oksigen berperan ganda dalam angiogenesis. Inisiasi pertumbuhan pembuluh darah distimulasi oleh hipoksia, tetapi tahap akhir angiogenesis distimulasi oleh hiperoksia dan luka dapat sembuh tanpa kadar oksigen yang tinggi (Martin, 2013).

2.3.2.2 Bioburden

Kondisi jaringan yang terluka merupakan tempat ideal bagi pertumbuhan bakteri. Hipoksia pada luka kronis membuat devitalisasi jaringan, hematoma, dan slough sebagai suplai makan untuk bakteri. Luka kronis terjadi ketika jumlah bakteri di jaringan secara persisten tinggi. Endotoksin yang disekresikan oleh

bakteri dapat menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi yang meningkatkan matriks metalloproteinase dan mengakibatkan penurunan produksi faktor pertumbuhan (Martin, 2013).

2.3.2.3 Ph (Keasaman) Luka

Ph atau keasaman pada luka juga merupakan faktor penting dalam penyembuhan luka. Nilai pH 7 menunjukkan nilai normal, pH dibawah 7 menunjukkan kondisi asam, dan pH diatas 7 menunjukkan kondisi basa. Kondisi keasaman pada luka kronis (luka tidak sembuh) adalah alkali (basa) dengan pH antara 7,15-8,9. Ketika proses penyembuhan berlangsung, pH berubah dari normal menjadi asam. Ph luka juga mengatur kerja enzim protease (Martin, 2013).

2.3.2.4 Temperatur Luka

Semua aktivitas seluler dalam tubuh berlangsung pada tingkatan optimal dengan temperatur (suhu) tubuh utama yang normal. Perbaikan jaringan terjadi ketika suhu permukaan tubuh diatas 33⁰C dan dibawah 42⁰C. Menjaga suhu luka normal membantu meningkatkan perfusi jaringan, peningkatan oksigen dan meningkatkan gaya tarik luka untuk penyembuhan luka (Martin, 2013).

2.3.3 Proses Penyembuhan Luka

Kulit adalah organ tubuh yang paling mudah diobservasi dan merupakan titik pertama kontak sosial termasuk cedera eksternal. Cedera eksternal akan menyebabkan luka pada kulit atau jaringan dibawahnya. Luka didefinisikan sebagai terputusnya kontinuitas jaringan yang dapat terjadi oleh karena trauma,

cedera, infeksi maupun proses patologis. Ketika bagian permukaan dari kulit mengalami kerusakan, luka akan terbentuk dan tubuh akan segera mengkonstruksi ulang untuk memperbaiki dan membentuk kembali integritas jaringan. Hal ini bertujuan untuk mengembalikan fungsi barrier dari kulit dalam proteksi primer terhadap benda asing dari luar tubuh (Martin, 2013).

Kulit terdiri dari beberapa lapisan yakni epidermis dan dermis. Epidermis memiliki kemampuan regenerasi sel yang identic tanpa kehilangan fungsi, dan pada luka yang superfisialis dimana lapisan basalis dari dermis masih utuh, sel epitel akan bereplikasi dan akan membangun kembali struktur dan fungsi normalnya. Oleh karena itu, regenerasi jaringan merupakan bentuk ideal dari proses penyembuhan yang menghasilkan fungsi dan penampilan kulit yang baik. Akan tetapi, pada manusia, hal ini hanya dapat terjadi pada sejumlah sel seperti sel epithelial dan hati. Apabila luka terjadi lebih dalam hingga dermis, dan melukai struktur didalamnya meliputi rambut dan kelenjar keringat, sel, saraf, darah, dan pembuluh limfa dapat mengakibatkan proses biologis yang kompleks yang disebut perbaikan jaringan (*tissue repair*). Perbaikan jaringan adalah mekanisme menggantikan jaringan yang hilang atau rusak dan mengembalikan integritas kulit, tapi dengan kehilangan struktur dan fungsi jaringan aslinya termasuk akar rambut yang sangat susah untuk dibentuk kembali (Martin, 2013).

Penyembuhan luka adalah suatu proses yang dinamis dan interaktif yang melibatkan mediator kimia, sel darah, matriks ekstraseluler, dan sel parenkim. Proses penyembuhan luka meliputi 3 fase yakni inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Singer & Clark, 1999).

2.3.3.1 Inflamasi

Luka menyebabkan gangguan pada pembuluh darah dan ekstrasvasasi dari konstituen darah. Bekuan darah (*blood clot*) membentuk homeostatis dan menyediakan matriks ekstraseluler sementara untuk migrasi sel. Sel yang berfungsi disini adalah platelet. Platelet tidak hanya memfasilitasi pembentukan homeostatis namun juga mensekresikan beberapa mediator penyembuhan luka diantaranya *platelet-derived growth factor* yang memanggil dan mengaktifkan makrofag dan fibroblas. Akan tetapi, ketika tidak terjadi pendarahan, platelet tidak memiliki fungsi yang esensial dalam penyembuhan luka. Beberapa mediator vasoaktif dan faktor kemotaktis dihasilkan oleh koagulasi (pembekuan) dan aktivasi jalur *complement*, serta oleh luka atau aktivasi sel parenkim. Substansi ini merekrut leukosit untuk proses inflamasi ke tempat luka (Singer & Clark, 1999).

Neutrofil yang terinfiltrasi membersihkan area luka dari partikel asing dan bakteri, kemudian diekstrusi dengan eskar atau difagositosis oleh makrofag. Sebagai respon dari kemoatraktan spesifik seperti fragmen dari protein matriks ekstraseluler, *transforming growth factor-β* dan *monocyte chemoattractant protein 1*, monosit juga terinfiltrasi ke tempat luka dan menjadi makrofag yang aktif, kemudian melepaskan faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* dan *vascular endothelial growth factor*, yang menginisiasi pembentukan jaringan granulasi. Makrofag berikatan dengan protein spesifik dari matriks ekstraseluler pada reseptor integrin mereka, kemudian menghasilkan sebuah aksi yang menstimulasi fagositosis dari mikroorganisme dan fragmen matriks ekstraseluler oleh makrofag (Singer & Clark, 1999).

Ikatan dengan matriks ekstraseluler juga menstimulasi monosit untuk menjalankan metamorphosis menjadi makrofag inflamasi atau reparasi. Ikatan ini

menginduksi monosit dan makrofag untuk mengekspresikan *colony-stimulating factor 1*, sebuah sitokin yang dibutuhkan untuk keberlangsungan hidup dari monosit dan makrofag; *tumor necrosis factor- α* , suatu sitokin inflamasi; dan *platelet-derived growth factor*, suatu kemoatraktan dan mitogen untuk fibroblas yang poten. Sitokin penting lainnya yang diekspresikan oleh monosit dan makrofag adalah *transforming growth factor- β* , *interleukin-1*, *transforming growth factor- α* , dan *insulin-like growth factor I*. Monosit dan *macrophage-derived growth factor* adalah substrat yang esensial dibutuhkan untuk inisiasi dan propagasi dari pembentukan jaringan baru pada luka. Oleh karena itu, makrofag memiliki peran yang sangat penting pada transisi antara inflamasi dan proliferasi (Singer & Clark, 1999).

2.3.3.2 Epitelisasi

Reepitelisasi luka dimulai dalam beberapa jam setelah luka terbentuk. Sel epidermal dari kulit seperti folikel rambut secara secepat mengangkut bekuan darah dan stroma dari tempat luka. Pada waktu yang sama, sel-sel ini melakukan tanda-tanda perubahan fenotip yang meliputi retraksi tonofilamen intrasel; pemutusan sebagian besar desmosome seluler, yang menyediakan hubungan fisik antar sel; dan pembentukan filament aktin sitoplasmik perifer, yang memungkinkan pergerakan sel. Sel epidermis dan dermis tidak lagi saling menempel, karena pemutusan dari hubungan hemidesmosomal antara epidermis dan membrane basal, yang membuat pergerakan lateral dari sel epidermis. Ekspresi dari reseptor integrin pada sel epidermis menyebabkan mereka berinteraksi dengan sejumlah protein matriks ekstraseluler (seperti, fibronektin dan vitronektin) yang diselingi dengan kolagen stromal tipe I di bagian margin

dari luka dan terjalin dengan bekuan fibrin in tempat luka. Sel epidermis yang bermigrasi membedah luka, memisahkan eskar kering dari jaringan hidup. Jalur pembedahan tampaknya ditentukan oleh jajaran integrin yang diekspresikan oleh sel epidermis yang bermigrasi pada membrane selnya (Singer & Clark, 1999).

Degradasi matriks ekstraseluler, yang dibutuhkan jika sel epidermis akan bermigrasi diantara dermis berkolagen dan eskar fibrin, tergantung pada produksi kolagenase oleh sel epidermis, sama halnya dengan aktivasi plasmin oleh activator plasminogen yang diproduksi oleh sel epidermis, Aktivator plasminogen juga mengaktifkan kolagenase (matriks metalloproteinase 1) dan kemudian memfasilitasi degradasi kolagen dan protein matriks ekstraseluler (Inger & Clark, 1999). Satu hingga dua hari setelah luka terbentuk, sel epidermis di margin luka akan memulai proliferasi. Stimulus untuk migrasi dan proliferasi dari sel epidermis selama re-epitelisasi belum diketahui, tapi beberapa kemungkinan telah dibuat. Tidak adanya sel tetangga di margin luka memberikan sinyal baik migrasi dan proliferasi dari sel epidermis. Pelepasan local dari faktor pertumbuhan dan peningkatan ekspresi dari reseptor faktor pertumbuhan mungkin dapat menstimulus proses ini. Pesaing utama meliputi *epidermal growth factor*, *transforming growth factor α* , dan *keratinocyte growth factor*. Ketika epitelisasi terjadi, protein membrane basal muncul kembali dengan urutan dari margin luka kedalam dan membentuk seperti *zipper* (risliting). Sel epidermis kembali ke fenotif normal, serta menempel dengan membrane basalis yang baru terbentuk dan dermis dasar (Singer & Clark, 1999).

2.3.3.3 Pembentukan Jaringan Granulasi

Stroma baru, sering disebut dengan jaringan granulasi, mulai menginvasi tempat luka sekitar 4 hari setelah luka terbentuk. Sejumlah kapiler-kapiler baru membentuk stroma baru dengan penampakan granularnya. Makrofag menyediakan ruang pada waktu yang sama. Makrofag menyediakan faktor pertumbuhan yang dibutuhkan untuk menstimulus fibroplasia dan angiogenesis; fibroblas memproduksi matriks ekstraseluler yang baru untuk mendukung pertumbuhan sel; dan pembuluh darah membawa oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk mempertahankan metabolisme sel (Singer & Clark, 1999).

Faktor pertumbuhan, khususnya *platelet-derived growth factor* dan *transforming growth factor β 1*, bergabung dengan molekul matriks ekstraseluler dapat menstimulus fibroblast dari jaringan disekitar luka untuk berproliferasi, mengekspresikan reseptor integrin yang sesuai, dan bermigrasi ke tempat luka. *Platelet-derived growth factor* mempercepat penyembuhan dari luka tekan kronis dan ulkus diabetik (Singer & Clark, 1999).

Molekul struktural dari matriks ekstraseluler yang baru terbentuk, disebut dengan matriks sementara (*provisional matrix*) yang berkontribusi pada pembentukan jaringan granulasi dengan menyediakan perancah atau sarana bagi migrasi sel. Molekul-molekul ini meliputi fibrin, fibronektin, dan asam hyaluronic. Kenyataannya penampakan fibronektin dan reseptor integrin yang mengikat fibronektin, fibrin, atau fibroblast tampaknya menjadi langkah dalam nilai pembatas pembentukan jaringan granulasi. Fibroblas bertanggung jawab untuk sintesis, deposisi, dan remodeling dari matriks ekstraseluler. Sebaliknya, matriks ekstraseluler dapat memiliki efek positif dan negatif pada kemampuan fibroblas untuk mensintesis, deposit, dan remodeling (Singer & Clark, 1999).

Setelah bermigrasi ke luka, fibroblas memulai sintesis matriks ekstraseluler. Matriks ekstraseluler sementara digantikan secara bertahap dengan matriks kolagen, sebagai hasil dari aksi *transforming growth factor* $\beta 1$. Ketika banyak matriks kolagen terdeposit di luka, fibroblast berhenti memproduksi kolagen, dan jaringan granulasi yang kaya akan fibroblast digantikan dengan skar (bekas luka) aselular. Sel pada luka mengalami apoptosis yang dipicu oleh sinyal yang tidak diketahui. Disregulasi dari proses ini terjadi pada kelainan fibrotik seperti pembentukan keloid, morfea, dan scleroderma (Singer & Clark, 1999).

2.3.3.4 Angiogenesis

Pembentukan pembuluh darah baru dibutuhkan untuk mempertahankan jaringan granulasi yang baru terbentuk. Angiogenesis adalah proses kompleks yang bergantung pada matriks ekstraseluler pada luka (*wound bed*) yang sama halnya dengan stimulasi migrasi dan mitogenik dari sel endothelial. Induksi angiogenesis pada awalnya dikaitkan dengan *fibroblast growth factor* asam dan basa. Selanjutnya, banyak molekul lain telah ditemukan memiliki aktivitas angiogenik, termasuk *vascular endothelial growth factor*, *transforming growth factor* β , angiogenin, angiotrofin, angiopoietin 1, dan trombospondin. Tekanan oksigen yang rendah dan peningkatan asam laktat dapat juga menstimulasi produksi *fibroblast growth factor* basis dan *vascular endothelial growth factor* oleh makrofag dan sel endothelial. Sel dermal yang teraktivasi mensekresikan *vascular endothelial growth factor* dalam jumlah yang banyak. *Fibroblast growth factor* basa mengatur tahap angiogenesis selama 3 hari pertama dari penyembuhan luka, sementara *vascular endothelial growth factor* penting untuk

angiogenesis selama pembentukan jaringan granulasi pada hari ke-4 sampai ke-7 (Singer & Clark, 1999).

Luka menyebabkan kerusakan jaringan dan hipoksia. Faktor angiogenesis seperti *fibroblast growth factor* asam dan basa segera dilepaskan dari makrofag setelah kerusakan sel, dan produksi *vascular endothelial growth factor* oleh sel epidermis distimulasi oleh hipoksia. Enzim proteolitik dilepaskan ke jaringan ikat dan kemudian mendegradasi protein matriks ekstraseluler. Fragmen dari protein ini merekrut monosit darah perifer ke tempat luka, dimana mereka menjadi makrofag aktif dan melepaskan faktor angiogenesis. Faktor angiogenesis tertentu seperti *fibroblast growth factor*, menstimulasi sel endothelial untuk melepaskan activator plasminogen dan prokolagenase. Aktivator plasminogen mengubah plasminogen menjadi plasmin dan prokolagenase untuk mengaktifkan kolagenase dan dua jenis protease mencerna membrane basalis. Fragmentasi dari membrane basalis membuat sel endothelial yang distimulasi oleh faktor angiogenesis untuk bermigrasi dan membentuk pembuluh darah baru pada tempat luka. Ketika luka diisi dengan jaringan granulasi baru, angiogenesis berhenti dan banyak pembuluh darah baru dihancurkan sebagai akibat dari apoptosis. Kematian sel terprogram (apoptosis) ini diregulasi oleh beberapa molekul matriks yang berbeda, seperti trombospondin 1 dan 2, dan faktor antiangiogenik seperti, angiostatin, endostatin, dan angiopoietin 2 (Singer & Clark, 1999).

Tabel 2.3 Kriteria Outcome Negatif Penyembuhan Luka (Terlambat)

Kriteria	Hari ke-1 s/d ke-4 Fase Inflamasi	Hari ke-5 s/d ke-9 Fase Proliferasi	Hari ke-10 s/d ke 14 Fase Proliferasi	Hari ke-15 s/d 1-2 tahun Fase Remodeling
Luka	Merah, tepi luka	Merah, tepi luka	Tetap merah,	Pemanjangan

	terlihat, tension jelas pada luka	kurang terlihat, tension luka jelas	menjadi merah muda terang	pelapisan kembali oleh epitel, keloid, atau pembentukan skar hipertrofi
Inflamasi sekitar jaringan	Tidak ada tanda inflamasi, tidak ada edema, tidak ada eritema atau perubahan warna kulit, tidak hangat, dan nyeri sedikit, formasi hematoma	Edema, eritema, perubahan warna kulit sekitar, hangat, nyeri, dan pembentukan hematoma	Pemanjangan respon inflamasi dengan edema, eritema, atau perubahan warna kulit, hangat, nyeri dan hematoma	Apabila sembuh oleh penutupan luka sekunder akan terjadi inflamasi dan proliferasi kronis, tanpa bukti penyembuhan dan tanda inflamasi tetap berlanjut
Jenis eksudat	Darah atau sanguineous, berubah menjadi serosanguineous dan serosa	serosanguineous dan serosa menjadi seropurulent	Segala jenis eksudat	Segala jenis eksudat
Jumlah eksudat	Moderat sampai minimal	Moderat sampai minimal	Eksudat menetap	Eksudat menetap
Pelapisan kembali jaringan epitel	Ada pada hari ke-4 sepanjang luka	Tidak ada sepanjang keseluruhan luka	Tidak ada sepanjang keseluruhan luka; terjadi dehisensi luka	Tidak ada atau terjadi ketidaknormalan epitelisasi, seperti pembentukan keloid atau skar hipertropi
Deposisi kolagen	Tidak ada	Tidak ada sepanjang keseluruhan luka	Tidak ada sepanjang keseluruhan luka; terjadi dehisensi luka	Pembentukan abses sembuh pada penutupan sekunder

(Bates-Jansen, 2007)

2.3.3.5 Kontraksi Luka dan Reorganisasi Matriks Ekstraseluler

Kontraksi luka meliputi pengaturan interaksi sel, matriks ekstraseluler, dan sitokin yang kompleks. Selama 2 minggu proses penyembuhan, fibroblas mengasumsikan miofibroblas fenotip yang ditandai dengan seberkas besar dari

mikrofilamen yang mengandung aktin yang ditempatkan bersama bagian sitoplasmik dari membran plasma dari sel dan oleh hubungan sel-sel dan sel-matriks. Penampakan miofibroblas sesuai dengan dimulainya pematangan jaringan ikat dan kontraksi luka. Kontraksi membutuhkan stimulasi oleh *transforming growth factor β 1* atau *β 2* dan *platelet-derived growth factor*, perlekatan fibroblast dengan matriks kolagen melalui reseptor integrin, dan *cross-link* antara berkas kolagen (Singer & Clark, 1999).

Remodeling kolagen selama transisi dari jaringan granulasi menjadi skar bergantung pada sintesis dan katabolisme dari kolagen pada tingkat rendah. Degradasi kolagen pada luka dikontrol oleh beberapa enzim proteolitik yang disebut matriks metalloproteinase, yang disekresikan makrofag, sel epidermis, dan sel endotel, sama halnya oleh fibroblast. Berbagai fase perbaikan luka bergantung pada kombinasi matriks metalloproteinase dan inhibitor jaringan dari metalloproteinase (Singer & Clark, 1999).

Luka hanya mendapatkan sekitar 20 persen dari kekuatan akhirnya pada 3 minggu pertama, selama kolagen fibrilar terakumulasi secara cepat dan telah ter-remodelisasi oleh kontraksi luka. Kemudian, kecepatan luka untuk mendapatkan gaya tarik sangatlah lambat, menunjukkan kecepatan yang sangat lambat dalam akumulasi kolagen dan yang lebih penting lagi, remodeling kolagen dengan pembentukan berkas kolagen yang lebih besar dan peningkatan jumlah *cross-link* antarmolekul. Namun, luka tidak pernah mencapai kekuatan perusakan yang sama (kekuatan saat kulit rusak) pada kulit yang tidak terluka.

2.4 Terapi Komplementer-Alternatif

Terapi komplementer dan alternatif merupakan bagian dari terapi medis, bukan sebagai terapi pengganti melainkan sebagai terapi tambahan dan terapi alternatif, diantaranya yakni berupa suplemen, terapi nutrisi, obat-obatan herbal, hipnosis, pijatan, dan dapat diintegrasikan dengan terapi-terapi medis utama (Bongiorno, 2005; Bell et al., 2002). Integrasi sistem kesehatan dalam masyarakat merupakan kombinasi sistem kesehatan kompleks yang ditekankan pada bagaimana seseorang memperoleh kesehatan dan kesembuhan melalui aspek biologis, psikologis, sosial, dan spritual. Salah satu pendekatan medis yang bersifat integratif di masyarakat adalah kombinasi terapi medis dan terapi komplementer-alternatif (Bell et al., 2002). Terapi komplementer dan alternatif merupakan bagian dari terapi medis, bukan sebagai terapi pengganti melainkan sebagai terapi tambahan dan terapi alternatif dari terapi konvensional yang sudah ada, diantaranya yakni berupa suplemen, terapi nutrisi, obat-obatan herbal, hipnosis, pijatan dan lain sebagainya (Bongiorno, 2005).

Trend pemanfaatan terapi komplementer berada pada posisi yang stabil selama 4 dekade terakhir di Amerika Serikat. Terdapat setidaknya 470 juta sampai 629 juta kunjungan ke praktisi alternatif dan komplementer dari tahun 1990-1997 pertahun (Eisenberg et al., 1998). Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (Permenkes RI) HK.02.02/MENKES/148/I/2010 pasal 8 ayat (3) menyebutkan bahwa praktik keperawatan dapat dilakukan melalui pelaksanaan tindakan keperawatan komplementer. Terlebih lagi, dalam Permenkes Nomor 1109/MENKES/PER/IX/2007 pasal 4 ayat (1) menyebutkan ruang lingkup pengobatan komplementer-alternatif yakni salah satunya adalah diet dan nutrisi untuk pencegahan dan pengobatan.

2.5 Cumi-Cumi (*Loligo sp.*)

2.5.1 Deskripsi Cumi-Cumi (*Loligo sp.*)

Genus *Loligo* pertama kali diciptakan pada sistematika modern oleh Lamarck pada tahun 1778. Nama *loligo* telah digunakan sebelumnya oleh Pliny. Pada awal abad ke-19, nama generic ini sering digunakan untuk mengelompokkan semua cumi-cumi asli (*true squids*) (Arnold et al., 1974). Cumi-cumi termasuk moluska yang hidup di zona perairan pelagik, akan tetapi terkadang berada pada zona dasar laut sehingga digolongkan kedalam organisme demersal. Penyebaran atau distribusi hewan invertebrata ini bersifat vertikal pada malam hari, dimana bergerak kearah permukaan untuk mencari makan, sedangkan pada siang hari berada pada zona dasar perairan (Theresia dkk, 2013). Gambar cumi-cumi (*Loligo sp.*) terdapat pada gambar 2.1.

Cumi-cumi memiliki daging putih yang merupakan salah satu kelebihan tersendiri dan disukai oleh masyarakat. Cumi-cumi adalah jenis chepalopoda yang dikenal dalam dunia perdagangan disamping sotong dan gurita. Di bidang perikanan komersial, cumi-cumi merupakan salah satu komoditas perikanan yang cukup penting dan menempati urutan ketiga setelah ikan dan udang (Hulalata dkk., 2013).



Gambar 2.1 Cumi-cumi (*Loligo* sp)
(Sumber: Nair *et al.*, 2011)

2.5.2 Taksonomi Cumi-Cumi



Kingdom	:	Animalia
Filum	:	Mollusca
Kelas	:	Cephalopoda
Subkelas	:	Coleoidea
Superorder	:	Decapodiformes
Order	:	Teuthida
Suborder	:	Myospina
Family	:	Loliginidae
Genus	:	Loligo

(Lemaitre&Harasewych, 2009)

2.5.3 Morfologi Cumi-Cumi (*Loligo* sp.)

Tubuh cumi-cumi berbentuk kerucut dan dorsoventral dengan cangkang yang mengecil dan berada di dalam (tidak ada), tidak memiliki bentuk kaki yang datar dan lebar, serta dikelilingi oleh selembat otot yang disebut mantel dengan sirip di bagian punggungnya yang berbentuk segitiga. Mantel ini memiliki dua sisi, melekat dibagian belakang (punggung dan di bagian perut. Mantel pada bagian

punggung melekat dengan tubuh, sedangkan pada bagian perut tidak melekat dengan tubuh sehingga memungkinkan terbentuknya rongga mantel. Rongga mantel dapat tertutup secara efektif oleh suatu bagian bernama "collar" yang terletak pada ujung bagian perut dan dihubungkan dengan ujung leher oleh sejenis tulang rawan (Saputra, 2011).

Kulit merupakan selaput tipis yang mengandung khromatofora. Apabila kulit kita kupas, maka selanjutnya mantel itu sendiri terdiri dari 5 (lima) lapis selaput tipis (membran). Lapis yang paling tengah terdiri dari serabut-serabut lembut yang mendukung protein, disebut protein myofibrillar. Lapisan ini menempati lebih kurang 98% dari tebal mantel, dan terletak di antara dua lapisan di sebelah luar dan dua lapisan di sebelah dalam yang seragam. Protein utama pada jaringan ini berupa kolagen. Cumi-cumi memiliki cangkang internal berupa struktur tipis yang terbuat dari zat khitin dengan bentuk seperti bulu ayam dan berada pada permukaan dorsal mantel di bagian tengah. Struktur ini disebut gladius. Struktur internal inilah yang membedakan bangsa Teuthida (cumi-cumi) dengan Sepiida (sotong) (Sudjoko, 1988). Ukuran panjang dan berat pada cumi-cumi *Loligo sp.* jantan memiliki panjang sekitar 14,0 cm sampai 35,5 cm dan berat berkisar 10,2 gr sampai 15,8 gr dan cumi-cumi betina memiliki ukuran panjang 15,5 cm sampai 31,0 cm dan beratnya berkisar 14,1 gr sampai 78,5 gr (Amin dkk., 2012).

2.5.4 Persebaran dan Pemanfaatan Cumi-Cumi

Sampai saat ini, seluruh produksi cumi-cumi di Indonesia berasal dari hasil tangkapan di alam. Hal ini berarti bahwa produksi yang berasal dari

pembudidayaan belum ada. Diketahui pula bahwa estimasi potensi sumberdaya cumi-cumi di Laut Jawa berdasarkan hasil estimasi tahun 2011 sebesar 500 ton/tahun (theresia dkk., 2013).

Cumi-cumi secara taxonomi termasuk ke dalam Chepalopoda, adalah salah satu sumber daya non ikan yang cukup penting dalam perikanan Indonesia. Cumi-cumi tercatat dapat ditangkap di seluruh perairan Indonesia mulai dari Paparan Sunda, Selat Makassar, Laut Flores, Laut Sulawesi, Laut Maluku, Laut Seram, Laut Banda dan Laut Arafura. Jenis cumi-cumi yang banyak tertangkap adalah *Loligo edulis*, jenis lain yang juga terdapat di perairan Indonesia antara lain: *L. sinensis*, *L. duvaucelii*, *L. singhalensis*, *L. ujjii*, *Sepiteuthis lessoniana*, dan *Nototodarus philippinensis*. Potensi cumi-cumi di Indonesia diperkirakan 28.255 ton/tahun dengan tingkat pemanfaatan sekitar 75 % MSY. Walaupun tingkat pemanfaatan rata-rata masih di bawah MSY, tetapi 8 wilayah pengelolaan yang telah mengalami kelebihan tangkap dan hanya 2 wilayah pengelolaan yang kurang tangkap yaitu Laut Seram dan Laut Arafura (Mallawa, 2006). Status pemanfaatan sumberdaya cumi-cumi di Indonesia terdapat pada tabel 2.4.

Tabel 2.4 Status Pemanfaatan Sumberdaya Cumi-cumi di Indonesia

Cumi-Cumi	Malaka	China S	Jawa	L Flores	Banda	Seram	Pasifik
Potensi	1,9	2,7	5,0	3,9	0,1	7,1	0,5
JTB	1,5	2,2	4,0	3,1	0,08	5,7	0,4
Produksi	3,2	4,9	12,1	6,0	3,5	2,9	1,5
Pemanfaatan	OE	OE	OE	OE	OE	OE	OE

Keterangan: Potensi, JTB dan produksi dalam 103 ton/tahun

OE = over eksploited, UE = under exploited, FE = fully exploited, JTB = jumlah tangkapan yang diperbolehkan

(Direktorat Jenderal Perikanan Tangkap, 2005)

2.5.5 Kandungan Cumi-Cumi

Daging cumi-cumi (*Loligo sp.*) mengandung hampir semua jenis asam-asam amino esensial, kadar asam lemak tidak jenuh (*polyunsaturated fatty acid*) yang relatif tinggi. Disamping itu, kandungan mineral-mineral yang terdapat di dalam daging cumi-cumi antara lain fosfor, yang berguna bagi pertumbuhan tulang bagi anak-anak. Tingginya kandungan protein serta kandungan lemak yang relatif rendah menyebabkan daging cumi-cumi dapat dikonsumsi secara baik namun tidak berlebihan untuk menjaga berat badan tetap stabil. Selain itu, kandungan *lysine* yang terdapat pada protein daging cumi-cumi dibandingkan dengan beberapa jenis makanan lainnya dapat dilihat pada tabel 2.5. Kandungan *lysine* ini bermanfaat dalam pertumbuhan dan perkembangan anak.

Tabel 2.5 Kandungan Lysine Dari Berbagai Jenis Makanan (Mg Per Gram Nitrogen Total)

Jenis Makanan	Kandungan Lysine
Cumi-cumi	560
Ikan Cod (<i>Gadus macrocephalus</i>)	600
Sardine	570
Skipjack	500
Susu Sapi	480
Telur Ayam	440
Tepung Gandum	130
Roti Tawar	120

(Kreuzer, 1986)

Kandungan beberapa asam lemak tidak jenuh di dalam daging cumi yang paling bermanfaat adalah asam lemak omega-3. Asam lemak omega-3 ini mempunyai manfaat esensial dalam proses-proses metabolisme tubuh. Sintesis asam lemak ini tidak dapat dilakukan di dalam tubuh manusia, melainkan dapat

berlangsung di dalam hijau daun dan alga laut, dimana merupakan bahan makanan utama hewan herbivora yang kemudian dimangsa oleh hewan karnivora termasuk salah satunya adalah cumi-cumi.

Beberapa jenis asam lemak yang tergolong omega-3 adalah diantaranya C-20:5 omega-3, eicosapentaenoic acid (EPA), dan asam lemak omega-3 lain yang disebut C-22:6 omega-3, decosahexaenoic acid (DHA). Kedua jenis asam lemak ini mampu menunjukkan efek protektif melawan kolesterol dalam darah yang berlebihan lebih efektif dibandingkan dengan jenis asam lemak tidak jenuh yang lain. Terlebih lagi disebutkan bahwa asam-asam lemak omega-3 ini mampu menekan proses patologis seperti pada arteriosclerosis dan penyakit kulit tertentu seperti eksim.

Percobaan yang telah dilakukan terhadap hewan menunjukkan bahwa kedua asam lemak tersebut mempunyai reaksi positif pada penghambatan tumor (Kreuzer, 1986). Kandungan asam lemak-asam lemak ini dapat dilihat pada tabel 2.6 dengan pembanding daging ikan cod. Sebagai tambahan, kandungan lengkap daging serta viscera (jeroan) cumi-cumi dapat dilihat pada tabel 2.7, 2.8, dan 2.9.

Tabel 2.6 Kandungan Asam Lemak Omega-3 Dari Cumi-Cumi Dan Ikan Cod

Jenis	C-20:5 omega-3	C-22:6 omega-3
<i>Todarodes pacificus</i>	15,90	51,30
<i>Ommastrephes bartrami</i>	15,40	47,40
<i>Illex illecebrosus</i>	15,80	37,10
New foundland squid	19,40	43,50
Daging ikan cod	1,60-17,70	43,50

(Kreuzer, 1986)

Tabel 2.7 Kandungan Cumi-Cumi Mentah (USDA, 2014)

Nutrisi	Unit	Jumlah per 100 gram
Proksimat		
Air	g	78,55

Energi	kcal	92
Protein	g	15,58
Total lemak	g	1,38
Karbohidrat	g	3,08
Serat	g	0,0
Gula	g	0,00
Mineral		
Kalsium	mg	32
Besi	mg	0,68
Magnesium	mg	33
Fosfor	mg	221
Potassium	mg	246
Sodium	mg	44
Zinc	mg	1,53
Vitamin		
Vitamin C, asam askorbat total	mg	4,7
Tiamin	mg	1,020
Ribovlavin	mg	0,412
Niacin	mg	2,175
Vitamin B-6	mg	0,056
Folat, DFE	µg	5
Vitamin B-12	µg	1,30
Vitamin A (RAE)	µg	10
Vitamin A (IU)	IU	33
Vitamin E (alpha-tocopherol)	mg	1,20
Vitamin D (D2 + D3)	µg	0,00
Vitamin D	IU	0
Vitamin K	µg	0,0
Lipid		
Asam lemak, total jenuh	g	0,358
Asam lemak, total tak jenuh tunggal	g	0,107
Asam lemak, total tak jenuh ganda	g	0,524
Kolesterol	mg	233
Lain-lain		
Kafein	mg	0

Tabel 2.8 Kandungan *Viscera* (Jeroan) Cumi-Cumi Mentah

Komposisi	Jeroan cumi mentah
-----------	--------------------

Kelembapan (Moisture)	3,5 %/g
Abu (ash)	3,15 %/g
Protein	45,76 %/g
Liquid	39,24 %/g
Non Protein	8,35 %/g
Lecitin	7,5-14,2 mg/g

(Uddin *et al.*, 2010; Yun *et al.*, 2013)

Tabel 2.9 Kandungan Asam Amino pada Cumi-Cumi

Asam amino	233 mg
Isoleusin	4,53 g/100 gram protein
Lisin	8,50 g/100 gram protein
Sistin	1,38 g/100 gram protein
Metionin	3,54 g/100 gram protein
Penilalanin	4,06 g/100 gram protein
Tirosin	4,60 g/100 gram protein
Treonin	4,81 g/100 gram protein
Triptopan	1,10 g/100 gram protein
Valin	4,86 g/100 gram protein

(Bano *et al.*, 1992)

2.6 Lecithin dan Choline

Lecithin merupakan fosfolipid dalam makanan yang berperan dalam sumber energi non-protein serta sumber choline yang potensial (Koppen *et al.*, 1997; McFarland, 2003). Disamping itu, lecithin juga berperan sebagai *scavenger* dari oksidatif stress, yakni sebagai antioksidan yang membantu kinerja berbagai vitamin seperti vitamin A, C, dan E (Kumar *et al.*, 2011). Sumber makanan yang mengandung lechitin dapat mengubah homeostatis kolesterol dan metabolisme lipoprotein, baik dengan menurunkan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang berlebihan, maupun memicu sintesis HDL (*High Density Lipoprotein*) di hati. Lebih jauh lagi disebutkan bahwa sumber makanan yang mengandung lecithin dapat meningkatkan sekresi asam empedu dengan kadar tinggi kolesterol dan fosfolipid, dibandingkan dengan sumber makanan tanpa kandungan lecithin (Mourad, 2009).

Choline adalah unsur yang terdapat pada membran sel dan mitokondria dan merupakan precursor dari neurotransmitter asetilkolin. Selain itu, choline juga merupakan komponen penting dari *plasmalogens*, *sphomyelins*, dan *lecithin*, serta sebagai sumber metil melalui *betaine*, untuk sintesis berbagai metabolit yang termetilasi (Kumar et al., 2011). Nutrisi ini dapat mempengaruhi beberapa proses seperti metabolisme lipid (lemak), menstimulus sinyal melalui *second messenger* lipid, biosintesis molekul yang mengalami proses metilasi (*methylation*) termasuk regulasi epigenetik dari ekspresi gen, aktivasi reseptor nuklear, sirkulasi enterohepatik dari empedu dan kolesterol, kestabilan membran plasma, dan bioenergetik mitokondria (Corbin & Zeisel, 2012).

Choline dalam metabolismenya dapat difosforilasi dan digunakan untuk membuat fosfolipid, atau dioksidasi dan digunakan sebagai donor grup metil. Metabolit choline yang paling penting di hati adalah *phosphatidylcholine*, yang diperlukan untuk pembuangan trigliserida pada *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan untuk solubilisasi dari sekresi garam empedu. Trigliserida yang mensekresi VLDL dalam jumlah berlebihan adalah mekanisme utama dari steatosis hepar. Disamping itu, choline memiliki fungsi lain pada garam empedu, yakni dalam regulasi metabolisme energi dan glukosa (Corbin & Zeisel, 2012).

Choline ditemukan di berbagai jenis makanan, khususnya sangat banyak pada kuning telur dan protein hewani. Beberapa studi epidemiologi terbaru melaporkan bahwa 25 persen diet warga Amerika adalah rendah choline (< 203 miligram per hari pada studi *Framingham Heart* (24), < 217 miligram per hari pada studi *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, dan < 293 miligram per hari pada studi *Nurse's Health*. Asupan yang cukup untuk diet choline adalah 450-550 miligram per hari (Corbin & Zeisel, 2012).

2.7 Kandungan Cumi-Cumi dan Penyembuhan Luka

Lecithin menunjukkan efek hidrasi jaringan, sehingga dapat menunjang debridemen autolitik dan berperan sebagai stimulator terhadap epitelisasi, pembentukan jaringan granulasi, dan angiogenesis (Barboza et al., 2004 dalam Magalhaes et al., 2008). Lesitin memiliki efek protektif melawan oksidasi, oleh karena kandungan fosfolipid sebagai komponen pembentuk utama lesitin (Judde et al., 2003). Studi oleh Detopoulou et al., (2008) mendapatkan bahwa pemberian kolin dapat menurunkan inflamasi pada usia dewasa. Studi oleh Srivastava et al. (2011) menemukan bahwa campuran dari beberapa vitamin yakni vitamin C, E, dan A yang diberikan secara oral mampu meningkatkan kecepatan penyembuhan luka, melalui peningkatan beberapa parameter penyembuhan luka seperti sintesis kolagen, kontraksi luka, epitelisasi, dan angiogenesis. Cumi-cumi (*Loligo sp.*) memiliki kandungan vitamin A sebanyak 10 µg, vitamin E sebanyak 1,20 mg, dan vitamin c sebanyak 4,7 mg (USDA, 2014). Nutrisi-nutrisi tersebut memiliki peran besar dalam peningkatan kecepatan penyembuhan luka pada setiap fase penyembuhan luka.

Pada fase inflamasi, vitamin A berperan dalam meningkatkan fase inflamasi lebih awal, bromelain dan protein yang adekuat mencegah pemanjangan durasi pada fase inflamasi, dan vitamin C yang meningkatkan migrasi neutrophil dan transformasi limfosit. Setelah fase inflamasi berakhir, proses penyembuhan akan berlanjut menuju fase proliferasi. Pada fase proliferasi, vitamin c dibutuhkan untuk sintesis kolagen, glukosamin yang berperan dalam peningkatan produksi asam hialuronik, vitamin A yang berperan mempromosikan diferensiasi sel-sel epithelial, Zinc yang dibutuhkan untuk

sintesis DNA, pemecahan sel, dan sintesis protein. Kemudian masuk pada fase remodeling, dimana pada fase ini defisiensi protein merupakan faktor esensial yang menyebabkan terhambatnya remodeling luka. Tingginya kandungan protein pada cumi yakni mencapai 15,58 gram/100 gram daging cumi-cumi merupakan nutrisi tambahan yang dapat membantu mempercepat fase remodeling luka. Disamping itu, dijelaskan juga bahwa intake protein secara signifikan mempercepat penyembuhan luka, serta perubahan pada luas luka secara signifikan berkorelasi dengan jumlah protein pada diet (MacKay&Miller, 2003).

Minyak ikan yang sama halnya dengan cumi-cumi yang kaya omega 3 memiliki efek anti-inflamasi. Penelitian oleh Albina et al. (1993) menyebutkan bahwa konsumsi diet yang kaya akan asam lemak omega 3 dapat mempercepat penyembuhan luka dengan mempengaruhi fibroplastik atau fase maturasi dari proses penyembuhan luka. Hammes et al. (1996) dalam studinya menguji efek dari pemberian minyak ikan dengan kandungan omega 3 dan 6 selama 6 bulan mampu menghambat perkembangan retinopati pada tikus diabetes mellitus yang diinduksi *streptozotocin*. Selain itu, asam lemak omega 3 dapat meningkatkan pembentukan ligament kolagen fibroblast yang berhubungan dengan perubahan pada produksi interleukin-6. Omega-3 mampu merubah metabolisme lipid pada area ulkus dengan ekspresi gen leptin (Hynes&Jones, 2001).

Omega-6 yang terkandung pada minyak jagung dapat mempengaruhi ulkus pada kondisi normal dan diabetes dengan mekanisme yakni, perubahan pada produksi *eicosanoid*, khususnya prostaglandin (PGE₂), leukotrin, lipoksin, dan lain-lain, menghambat *cyclooxygenase*, meningkatkan sekresi hormone pertumbuhan dari kelenjar pituitary lobus anterior dengan merubah asam lemak omega 6 menjadi *eicosanoid* (Giron et al., 1999), mencegah berkurangnya asam

arachidonic di plasma dan membrane fosfolipid pada diabetes, efek mitogenik, dan peningkatan pembentukan kolagen (Gembal et al., 1994; Giron et al., 1999; Malasanos and Stacpoole, 1991 dalam Naveh et al., 2011)

