

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Konsep Diabetes Mellitus

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus adalah penyakit hiperglikemi yang ditandai oleh ketiadaan absolut insulin atau insensitivitas sel terhadap insulin (Corwin E.J., 2009). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Diabetes Mellitus memiliki klasifikasi yaitu Diabetes Mellitus tipe I, tipe II, Gestasional dan tipe lainnya (PERKENI, 2011).

##### 2.1.2 Faktor Risiko Diabetes Mellitus

Faktor risiko diabetes mellitus menurut PERKENI (2011) yaitu :

1. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi :

- Suku dan budaya
- Riwayat keluarga yang menderita diabetes (anak penyandang diabetes)
- Umur

Risiko untuk menderita diabetes meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Pada usia 45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM.

- Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat menderita DM gestasional.

- Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan berat badan rendah memiliki risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan berat badan normal.
2. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi;
- Obesitas (IMT > 23 kg/m<sup>2</sup>).
  - Aktivitas fisik kurang.
  - Hipertensi (> 140/90 mmHg).
  - Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL)
  - Diet yang tidak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes dan diabetes mellitus.
3. Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes :
- Penderita *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin
  - Penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
  - Riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, penyakit jantung koroner, atau PAD (*Peripheral Arterial Diseases*).

### 2.1.3 Komplikasi Diabetes Mellitus

Menurut Smeltzer & Bare (2008), komplikasi dari Diabetes Mellitus ada dua yaitu:

## 1. Komplikasi Akut

Ada tiga komplikasi akut pada diabetes yang penting dan berhubungan dengan gangguan keseimbangan kadar glukosa darah jangka pendek. Ketiga komplikasi tersebut adalah:

### a) Hipoglikemia

Hipoglikemia terjadi kalau kadar glukosa darah turun dibawah 50 hingga 60 mg/dl. Keadaan ini dapat terjadi akibat pemberian insulin atau preparat oral yang berlebihan, konsumsi makanan yang berlebihan, atau aktifitas fisik yang berat.

Pada hipoglikemia ringan, ketika kadar glukosa darah menurun, sistem saraf simpatik akan terangsang. Pelimpahan adrenalin ke dalam darah menyebabkan gejala seperti perspirasi, tremor, takikardi, palpitasi, kegelisahan dan kelaparan.

Pada hipoglikemia sedang, penurunan kadar glukosa darah menyebabkan sel-sel otak tidak memperoleh cukup bahan bakar untuk bekerja dengan baik. Tanda-tanda gangguan fungsi saraf pusat mencakup ketidakmampuan berkonsentrasi, sakit kepala, vertigo, penurunan daya ingat, bicara pelo, perilaku tidak rasional, penglihatan ganda dan perasaan ingin pingsan.

Pada hipoglikemia berat, fungsi sistem saraf pusat mengalami gangguan yang berat. Gejalanya dapat mencakup perilaku yang mengalami disorientasi, serangan kejang, sulit dibangunkan dari tidur atau bahkan kehilangan kesadaran

b) Diabetes Ketoasidosis

Diabetes ketoasidosis disebabkan oleh tidak adanya insulin atau tidak cukupnya jumlah insulin yang nyata. Keadaan ini mengakibatkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Apabila jumlah insulin berkurang, jumlah glukosa yang memasuki sel akan berkurang. Dalam upaya untuk menghilangkan glukosa yang berlebihan dari dalam tubuh, ginjal akan mensekresikan air dan elektrolit (seperti natrium dan kalium). Diuresis osmotik yang ditandai oleh urinasi berlebihan akan menyebabkan dehidrasi dan kehilangan elektrolit

Akibat defisiensi insulin yang lain adalah pemecahan lemak lipolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol, Asam lemak bebas akan diubah menjadi badan keton oleh hati, sehingga produksi keton berifat asam meningkat dan bila bertumpuk dalam sirkulasi darah, badan keton akan menimbulkan asidosis metabolik.

c) Sindrom Nonketotik Hiperglikemik Hiperosmolar

Suatu penyakit akut yang dijumpai pada pengidap diabetes tipe II. Kelainan ini merupakan perburukan drastis dari penyakit. Walaupun tidak rentan mengalami ketosis, pengidap diabetes tipe II dapat mengalami hiperglikemia berat dengan kadar glukosa darah lebih dari 300 mg/100ml. Hal ini menyebabkan osmolalitas plasma, yang dalam

## 2. Komplikasi Kronik

Komplikasi jangka panjang diabetes dapat menyerang semua sistem organ dalam tubuh. Kategori komplikasi kronis diabetes yang lazim digunakan adalah:

a) Komplikasi Makrovaskuler

(1) Penyakit Arteri Koroner

Perubahan aterosklerotik dalam pembuluh arteri koroner menyebabkan peningkatan insidensi infark miokard pada penderita Diabetes Mellitus.

(2) Penyakit Serebrovaskuler

Perubahan aterosklerotik dalam pembuluh darah serebral atau pembentukan embolus ditempat lain dalam sistem pembuluh darah yang kemudian terbawa aliran darah sehingga terjepit dalam pembuluh darah serebral dapat menimbulkan serangan iskemia sepiintas (TIA = *Transient Ischemic Attack*)

(3) Penyakit Vaskuler Perifer

Menurut Smeltzer & Bare (2008), perubahan aterosklerotik dalam pembuluh darah besar pada ekstremitas bawah merupakan penyebab utama meningkatnya insiden gangren dan amputasi pada pasien-pasien Diabetes Mellitus. Hal ini disebabkan karena pada penderita Diabetes Mellitus sirkulasi buruk, terutama pada area yang jauh dari jantung, turut menyebabkan lamanya penyembuhan jika terjadi luka.

b) Komplikasi Mikrovaskuler

(1) Retinopati Diabetik

Kelainan patologis mata yang disebabkan oleh perubahan dalam pembuluh-pembuluh darah kecil pada retina mata.

## (2) Nefropati

Segera sesudah terjadi diabetes, khususnya bila kadar glukosa darah meninggi, maka mekanisme filtrasi ginjal akan mengalami stress yang menyebabkan kebocoran protein darah ke dalam urin. Sebagai akibatnya, tekanan dalam pembuluh darah ginjal meningkat. Kenaikan tekanan tersebut diperkirakan berperan sebagai stimulus untuk terjadinya nefropati.

## (3) Neuropati Diabetes

Neuropati dalam diabetes mengacu pada sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf, termasuk saraf perifer (sensorimotor), otonom, dan spinal. Kelainan tersebut tampak beragam secara klinis dan bergantung pada lokasi sel saraf yang terkena.

## 2.2 Anatomi Kulit dan Fisiologi Kulit

Menurut Muttaqin (2011), Kulit terdiri atas tiga lapisan, yang masing-masing memiliki berbagai jenis sel dan memiliki fungsi yang bermacam-macam. Ketiga lapisan tersebut adalah epidermis, dermis, subkutis/hipodermis.

### 1. Epidermis

Epidermis merupakan struktur lapisan kulit terluar. Sel-sel epidermis terus-menerus mengalami mitosis, dan berganti dengan yang baru sekitar 30 hari. Epidermis mengandung reseptor-reseptor sensorik untuk sentuhan, suhu, getaran, dan nyeri. Komponen utama epidermis adalah protein keratin, yang dihasilkan oleh sel-sel yang disebut keratinosit.

Keratin memiliki fungsi mencegah hilangnya air tubuh dan melindungi epidermis dari iritan atau mikroorganisme penyebab infeksi.

Bagian dasar epidermis terdapat melanosit (sel pigmen). Melanosit merupakan sel-sel khusus epidermis yang terutama terlibat dalam produksi pigmen melanin yang mewarnai kulit dan rambut. Semakin banyak melanin, semakin gelap warnanya. Melanin diyakini dapat menyerap cahaya ultraviolet dan dengann demikian akan melindungi seseorang terhadap efek pancaran cahaya ultraviolet dalam sinar matahari yang berbahaya.

Sel-sel imun, yang disebut langerhans terdapat diseluruh epidermis. Sel langerhans mengenali partikel asing atau mikroorganisme yang masuk ke kulit dan membangkitkan suatu serangan imun. Selain itu sel langerhans bisa mencegah terjadinya kanker kulit. Akan tetapi radiasi sinar ultraviolet dapat merusak sel langerhans yang dapat mengurangi kemampuannya mencegah kanker.

## 2. Dermis

Dermis merupakan lapisan kulit di bawah epidermis yang membentuk bagaian terbesar kulit dengan memberikan kekuatan dan struktur pada kulit. Lapisan papila dermis berada langsung dibawah epidermis dan tersusun terutama dari sel-sel fibroblas yang dapat menghasilkan salah satu bentuk kolagen, yaitu suatu komponen dari jaringan ikat. Dermisa juga tersusun dari pembuluh darah dan limfe, serabut saraf, kelenjar keringat dan sabasea, serta rambut.

### 3. Hipodermis

Hipodermis kulit terletak di bawah dermis. Lapisan ini terdiri dari jaringan adipose dimana berfungsi untuk memberikan bantalan antara lapisan kulit dan struktur internal seperti otot dan tulang, serta sebagai pengatur homeostasi, regulator temperatur, dan metabolisme.

## Fungsi Kulit

### 1. Pelindungan

Kulit yang menutupi sebagian besar tubuh memiliki ketebalan sekitar 1 atau 2 mm yang memberikan perlindungan yang sangat efektif terhadap trauma fisik, kimia, dan biologis dari invasi bakteri. Kulit telapak tangan dan kaki yang menebal memberikan perlindungan terhadap pengaruh trauma yang terus-menerus terjadi di daerah tersebut.

Bagian startum korneum epidermis merupakan barier yang paling efektif terhadap berbagai faktor lingkungan seperti sinar matahari, virus, fungus, gigitan serangga, luka karena gesekan angin dan trauma. Lapisan dermis kulit memberikan kekuatan mekanis dan keuletan lewat jaringan ikat fibrobasa dan serabut kolagennya. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi fungsi protektif kulit mencakup usia kulit, daerah kulit yang terlibat dalam vaskuler (Smeltzer & Bare, 2008).

### 2. Sensasi

Ujung-ujung reseptor serabut saraf pada kulit memungkinkan tubuh untuk memantau secara terus menerus keadaan lingkungan disekitarnya. Fungsi utama reseptor pada kulit adalah untuk mengindra suhu, rasa nyeri, sentuhan yang ringan dan tekanan (atau sentuhan yang berat). Meskipun ujung saraf tersebar di seluruh tubuh, ujung-ujung saraf lebih

terkonsentrasi pada sebagian daerah dibandingkan bagian lainnya. Sebagai contoh, ujung-ujung jari tangan jauh lebih terinervasi ketimbang kulit pada bagian punggung tangan (Smeltzer & Bare, 2008).

### 3. Termoregulasi

Peran kulit dalam pengaturan panas meliputi sebagai penyekat tubuh, vasokonstriksi (yang mempengaruhi aliran darah dan hilangnya panas ke kulit), dan sensasi suhu. Pada kondisi suhu tubuh rendah, pembuluh darah akan mengalami konstriksi. Sebaliknya saat suhu tinggi, hipotalamus menghambat vasokonstriksi dan pembuluh dilatasi. Pengeluaran dan produksi panas terjadi secara simultan. Struktur kulit dan paparan terhadap lingkungan secara konstan, pengeluaran panas secara konstan melalui radiasi, konduksi, konveksi dan evaporasi (Muttaqin, 2011)

Pengeluaran keringat merupakan proses lainnya yang digunakan tubuh untuk mengatur laju kehilangan panas. Pengeluaran keringat akan terjadi sebelum suhu internal tubuh melampaui 37°C tanpa tergantung pada suhu kulit. Pada hawa lingkungan yang panas, laju produksi keringat dapat setinggi 1L/jam. Dalam keadaan tertentu, misalnya pada stress emosional, perspirasi dapat terjadi secara refleks dan tidak ada hubungannya dengan keharusan untuk menghilangkan panas dari tubuh (Smeltzer & Bare, 2008).

### 4. Keseimbangan Air

Stratum korneum memiliki kemampuan untuk menyerap air dan dengan demikian akan mencegah kehilangan air dan elektrolit yang berlebihan dari bagian internal tubuh dan mempertahankan kelembaban

jaringan subkutan. Dilain pihak, kulit tidak sepenuhnya impermeable terhadap air. Sejumlah kecil air akan mengalami evaporasi secara terus menerus dari permukaan kulit, evaporasi ini dinamakan perspirasi tidak kasat mata (Smeltzer & Bare, 2008).

### **5. Produksi Vitamin**

Kulit yang terpajan sinar ultraviolet dapat megubah substansi yang diperlukan untuk mensintesis vitamin D (kolekalsiferol). Vitamin D merupakan unsur esensial untuk mecegah penyakit riketsia, suatu keadaan yang terjadi akibat defisiensi vitamin D, kalsium serta fosfor dan menyebabkan deformitas tulang.

### **6. Pembentukan Pigmen**

Terletak pada lapisan basal dan sel ini berasal dari rigi syaraf. Melanosit membentuk warna kulit. Enzim melanosom dibentuk oleh alat golgi dengan bantuann tiroksinasi (meningkatkan metabolisme sel), ion Cu, dan O<sub>2</sub>. Sinar matahari mempengaruhi melanosom, pigmen yang tersebar di epidermis melalui tangan-tangan dendrit, sedangkan lapisan dibawah oleh melanofag. Warna kulit tidak selamanya dipengaruhi oleh pigmen kulit melainkan juga oleh tebal tipisnya kulit, reduksi Hb, dan keraton (Asmara *et al.*, 2009)

## **2.3 Luka Diabetes**

### **2.3.1 Definisi Luka Diabetes**

Luka diabetes/ulkus diabetes merupakan luka terbuka pada permukaan kulit dikarena adanya komplikasi makroangiopati sehingga terjadi vaskuler insusifiensi dan neuropati, yang lebih lanjut terdapat luka pada penderita yang sering tidak dirasakan, dan dapat berkembang menjadi

infeksi disebabkan oleh bakteri aerob maupun anaerob (Hastuti 2008; Misnadiarly 2006).

### 2.3.2 Klasifikasi Luka diabetes

Klasifikasi diabetes menurut Wagner, klasifikasi Wagner merupakan klasifikasi yang populer digunakan untuk luka diabetes. Pada klasifikasi Wagner, luka dibagi menjadi enam tingkatan berdasarkan kedalaman dari luka dan luas jaringan nekrosis (Frykberg, 2006). Berikut klasifikasi lukamenurut Wagner:

Tabel 2.1 Klasifikasi Wagner (Frykberg, 2006)

#### **Wagner Classification System**

<b>Grade</b>	<b>Lesion</b>
0	No open lesions: may have deformity or cellulitis
1	Superficial ulcer
2	Deep ulcer to tendon or joint capsule
3	Deep ulcer with abscess, osteomyelitis, or joint sepsis
4	Local gangrene – for foot or heel
5	Gangrene of entire foot

Selain itu terdapat sistem klasifikasi menurut *University of Texas San Antonio*. Klasifikasi ini berhubungan kedalaman luka dengan iskemia dan infeksi. Sistem ini sudah tervalidasi dan umumnya terprediksi dari hasil. Sekarang klasifikasi ini sudah mulai meluas digunakan oleh klinik dan *diabetic foot centers* (Frykberg, 2006)

Tabel 2.2 Klasifikasi *University of Texas San Antonio* (Frykberg, 2006)

Tahapan	Derajat			
	0	I	II	III
<b>A</b>	Pre atau post luka ulkus, epitelisasi	Luka superfisial, tidak termasuk tendon, tulang dan fasia	Luka menyebar ke tendon dan fasia	Luka menyebar ke tulang dan persendian
<b>B</b>	Infeksi	Infeksi	Infeksi	Infeksi
<b>C</b>	Iskemia	Iskemia	Iskemia	Iskemia
<b>D</b>	Infeksi dan Iskemia	Infeksi dan Iskemia	Infeksi dan Iskemia	Infeksi dan Iskemia

Sistem klasifikasi luka PEDIS mengevaluasi 5 karakteristik dasar seperti: *perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection and sensation* (Frykberg, 2006)

Tabel 2.3 Klasifikasi Luka PEDIS (Frykberg, 2006)

	1	2	3	4
<b>Perfusion</b>	Normal	Non-critical PAD	Critical limb ischemia	
<b>Extent/Size (cm<sup>2</sup>)</b>				
<b>Depth tissue loss</b>	Full thickness	Deep	Bone and / or joint	
<b>Infection</b>	None	Mild	Moderate/severe	Systemic Inflammatory response syndrome
<b>Sensation</b>	Intact	LOPS		

### 2.3.3 Epidemiologi Luka Diabetes

Prevalensi penderita luka diabetes di Amerika Serikat sebesar 15- 20% dan angka mortalitas sebesar 17,6% bagi penderita DM dan merupakan sebab utama perawatan penderita diabetes mellitus di rumah sakit. Penelitian kasus kontrol di Amerika Serikat menunjukkan bahwa 16% perawatan DM dan 23% total hari perawatan adalah akibat luka diabetes dan amputasi kaki karena luka diabetes sebesar 50% dari total amputasi kaki.

Sebanyak 15% penderita DM akan mengalami persoalan kaki suatu saat dalam kehidupannya (Frykberg, 2006).

#### 2.3.4 Etiologi dan Faktor Risiko Luka Diabetes

Etiologi dari Luka diabetes biasanya mempunyai banyak bagian. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan 63% dari luka diabetes disebabkan tiga serangkai kritis seperti neuropati saraf perifer, trauma, dan deformitas. Faktor lain dari luka diabetes yaitu iskemia, terbentuknya kalus dan edema (Frykberg, 2002).

Banyak faktor risiko dari luka diabetes yang juga menyebabkan amputasi, karena ulkus/luka merupakan penyebab primer yang bisa berujung ke amputasi. Faktor risiko meliputi neuropati perifer, penyakit vaskuler, mobilitas sendi terbatas, deformitas kaki, tekanan pada kaki, trauma, riwayat ulserasi atau amputasi, dan gangguan visual (Frykberg, 2006)

##### 1. Neuropati

Sekitar 45% sampai 60% dari semua penderita ulkus diabetik adalah murni karena neuropati murni, sementara hingga 45% karena memiliki neuropatik dan iskemik. Menurut sebuah studi multicenter, neuropati sensori merupakan penyebab paling sering terjadinya luka diabetes. Neuropati sensori perifer terjadi tanpa dapat dirasakan trauma. Neuropati motorik yang mengakibatkan atrofi otot atau pengecilan otot intrinsik dapat menyebabkan kaki deformitas seperti *foot drop*, *equinus*, *hammertoe*, dan *plantar metatarsal* menonjol. Neuropati autonom sering mengakibatkan kulit kering dengan retak dan pecah-pecah, menciptakan sebuah portal masuk untuk bakteri.

Neuropati autonomik mengakibatkan 2 hal yaitu anhidrosis dan pembukaan *arteriovenous* (AV) shunt. Selain itu disfungsi termoregulasi mikrovaskuler mengganggu perfusi jaringan normal dan respon mikrovaskular menjadi cedera. Perubahan ini bisa akan berimplikasi dalam patogenesis ulkus (Frykberg, 2006).

## 2. Deformitas Kaki

Deformitas kaki disebabkan dari neuropati, biomekanik yang abnormal, kelainan bawaan, atau pembedahan yang dapat mengakibatkan tingginya tekanan pada kaki dan peningkatan risiko ulserasi. Efek neuropati motorik terjadi lebih awal dan membuat atrofi otot kaki dengan berkembangnya *hammertoes*, perpindahan pada lemak, dan peningkatan tekanan kaki plantar depan. Meskipun sebagian besar deformitas menyebabkan tekanan plantar tinggi dan kaki plantar ulkus, medial dan punggung kaki ulkus dapat berkembang menjadi iritasi. Umumnya deformitas mungkin mencakup amputasi kaki sebagian sebelumnya, kepala metatarsal menonjol, *hammertoes*, *Charcot arthropathy*, atau *hallux valgus* (Frykberg, 2006).

## 3. Trauma

Trauma dengan adanya neuropati sensorik merupakan komponen penting penyebab dari ulserasi. Sementara trauma mungkin meliputi dari luka tusukan dan cedera tumpul, umumnya sebuah cedera yang mengarah ke ulkus adalah stress moderat yang berulang, yang itu terkait dengan kegiatan sehari-hari. Terkait dengan trauma sepatu juga telah telah diidentifikasi sebagai penyebab tersering luka/ulkus kaki (Frykberg, 2006).

#### 4. *Peripheral Arterial Disease (PAD)*

*Peripheral Arterial Disease (PAD)* jarang menyebabkan ulkus secara langsung. Namun, setelah luka/ulkus berkembang, insufisiensi arteri akan menyebabkan penyembuhan yang lama, sehingga terjadi peningkatan risiko amputasi (Frykberg, 2006). Penderita diabetes, seperti orang tanpa diabetes, kemungkinan akan menderita penyakit atherosklerosis pada arteri besar dan sedang, misalnya pada aortailiaca, dan femoropoplitea. Alasan dugaan bentuk penyakit arteri ini pada penderita diabetes adalah hasil beberapa macam kelainan metabolik, meliputi kadar *Low Density Lipoprotein (LDL)*, *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*, peningkatan kadar faktor von Willbrand plasma, inhibisi sintesis prostasiklin, peningkatan kadar fibrinogen plasma, dan peningkatan adhesifitas platelet. Secara keseluruhan, penderita diabetes mempunyai kemungkinan besar menderita atherosklerosis, terjadi penebalan membran basalis kapiler, hialinosis arteriolar, dan proliferasi endotel (Hariani, 2009)

#### 5. Infeksi

Infeksi adalah keluhan yang sering terjadi pada pasien diabetes mellitus, infeksi biasanya terdiri dari polimikroba. Hiperglikemia, gangguan respon imunologi, neuropati, dan *peripheral vascular disesae* adalah faktor utama yang menyebabkan infeksi luka diabetes. Hiperglikemia merusak respon imunologi, hal ini menyebabkan leukosit gagal melawan patogen yang masuk, selain itu iskemia menyebabkan penurunan suplai darah yang menyebabkan antibiotik juga tidak efektif sampai pada luka. Akibatnya, infeksi dapat mengembangkan dan

menyebar dengan cepat dan menghasilkan kerusakan jaringan yang signifikan dan tidak dapat diubah (Frykberg, 2006).

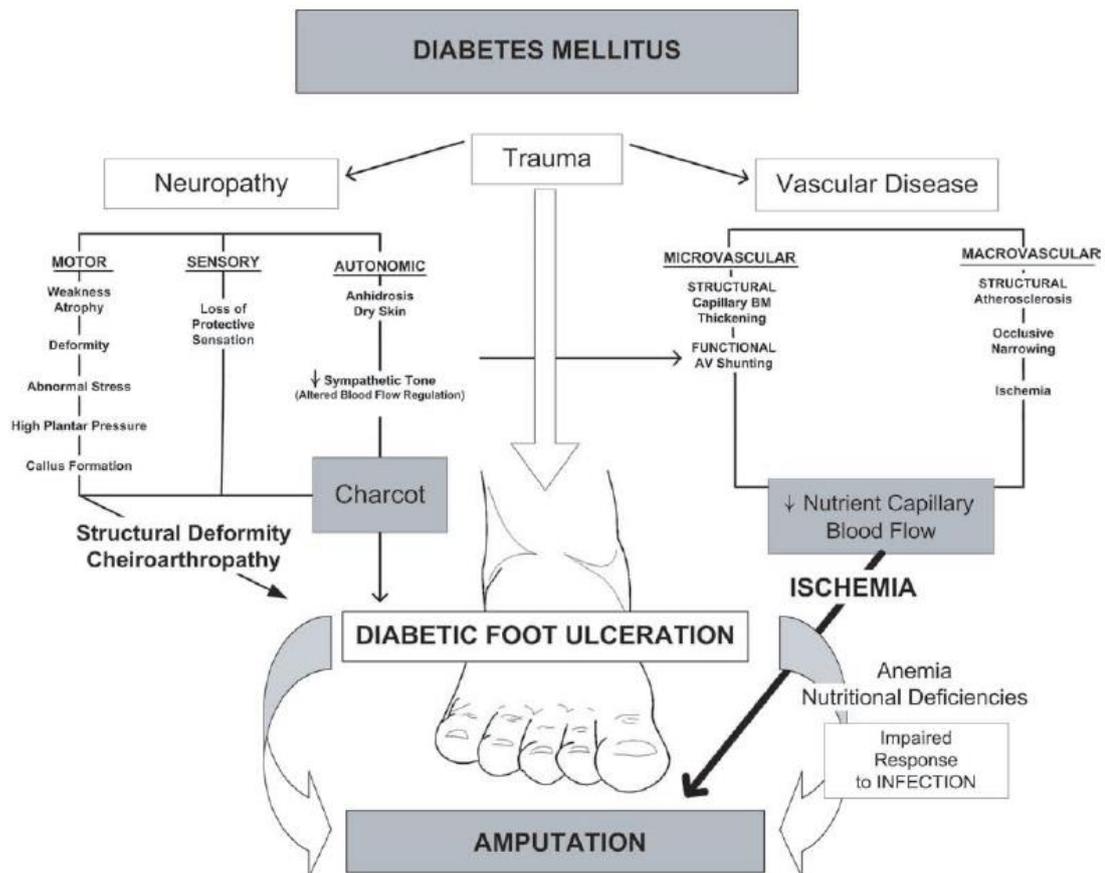
### 2.3.5 Patofisiologi Luka Diabetes

Diabetes Mellitus secara langsung dapat mengaktifasi jalur polyolol yang berakibat pada peningkatan oksidatif stress yaitu ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS dalam jumlah berlebihan akan mengaktifasi *Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP)*, sehingga dapat mengaktifasi *Protein Kinase-C (PKC)* yang berdampak pada mikroangiopati (gangguan pembuluh darah kecil), juga dapat meningkatkan produksi AGE (*Advanced Glycation-End Product*) yang berdampak pada peningkatan sitokin-sitokin (Frykberg, 2006; Brownlee, 2005).

Semua gangguan ini menjadi faktor predisposisi kejadian luka diabetes. Beberapa gangguan mikroseluler merupakan komplikasi umum dari penderita luka diabetes, diantaranya gangguan pada keratinosit, fibroblas, defisiensi kolagen jaringan, dan penurunan *growth factor*. Pada penderita diabetes terjadi peningkatan proliferasi keratinosit namun terjadi penurunan diferensiasi dan migrasi selnya, pada fibroblas terjadi penurunan proliferasi sel dan peningkatan apoptosis. Defisiensi kolagen yang terjadi berdampak pada peningkatan *matrix metalloproteinase (MMP)*, serta faktor pertumbuhan seperti PDGF, FGF, TGF- $\beta$ , VEGF, EGF mengalami penurunan. Penurunan pada VEGF merupakan pemicu terjadinya penurunan pada neovaskularisasi dan angiogenesis jaringan luka pada penderita diabetes mellitus. Perpanjangan fase inflamasi ditandai dengan meningkatnya sitokin proinflamasi dan sel (makrofag, sel B, dan plasma sel),

tetapi terjadi penurunan sel T di daerah sekitar luka (Lodhi, 2013; Frykberg, 2006; Brownlee, 2005).

Selain itu terdapat faktor risiko yang paling signifikan untuk luka diabetes yaitu neuropati motorik, sensorik, autonom, trauma pada anggota perifer, dan gangguan vaskuler (mikrovaskuler & makrovaskuler) (Frykberg, 2006)



Gambar 2.1 Patofisiologi Luka Diabetes (Frykberg, 2006)

### 2.3.6 Manifestasi Klinis Luka Diabetes

Manifestasi klinik dari luka diabetes antara lain 1) umumnya pada daerah plantar kaki, 2) kelainan bentuk kaki: deformitas kaki, 3) berjalan yang kurang seimbang, 4) adanya fisura dan kering pada kulit, 5) pembentukan kalus pada area yang tertekan, 6) tekanan nadi pada area kaki

kemungkinan normal, 7) ABI (*angkle brachial index*), 8) luka biasanya dalam dan berlubang, 9) sekeliling kulit; dapat terjadi selulitis, 10) hilang atau berkurangnya sensasi nyeri, 11) xerosis (keringnya kulit kronik), 12) hiperkeratosis pada sekeliling luka dan anhidrosis, 13) eksudat yang tidak begitu banyak, 14) biasanya luka tampak merah (Suriadi 2007)

### 2.3.7 Penatalaksanaan Luka Diabetes

Standar utama untuk pengobatan luka diabetes meliputi kontrol gula darah, debridemen luka, manajemen infeksi, prosedur revaskularisasi, dan *off-loading*. Metode yang lainnya yang merupakan terapi tambahan yaitu terapi oksigen hiperbarik, penggunaan produk-produk perawatan luka dan terapi NPWT (Negative Pressure Wound Therapy).

#### 1. Kontrol gula darah

Menurut McIntosh, (2009) dalam UK Prospective Diabetes Study, (1998) membuktikan bahwa tinggi kadar glukosa darah dapat meningkatkan risiko diabetes yang berhubungan dengan komplikasi, khususnya *arterial disease*, neuropati dan meningkatnya risiko infeksi. Selanjutnya, kadar glukosa darah tinggi dapat mengganggu penyembuhan luka di ulkus kaki dibentuk (Falanga, 2005). Mengupayakan untuk kontrol glikemik ketat sangat penting dalam pencegahan dan pengelolaan ulkus kaki diabetik. International Diabetes Federation (IDF 2005) menyarankan orang-orang dengan diabetes untuk menjaga kadar glukosa, yang diukur dengan uji HbA1c, di bawah 6,5%. Tes HbA1c menyediakan ukuran glikosilasi hemoglobin dalam darah yang melebihi periode waktu, biasanya interval 2-6 bulanan (McIntosh, 2009).

## 2. Debridemen Luka

Debridemen adalah suatu tindakan untuk membuang jaringan nekrosis, kalus dan jaringan fibrotik. Jaringan mati yang dibuang sekitar 2-3 mm dari tepi luka ke jaringan sehat. Debridemen dapat meningkatkan pengeluaran faktor pertumbuhan yang membantu proses penyembuhan luka. Metode debridemen yang sering dilakukan yaitu *surgical (sharp)*, autolitik, enzimatik, kimia, mekanis dan biologis. Metode *surgical*, autolitik dan kimia hanya membuang jaringan nekrosis (debridemen selektif), sedangkan metode mekanis membuang jaringan nekrosis dan jaringan hidup (debridemen non selektif) (Jones, 2007; Bloomgarden, 2008; Doupis, 2008).

Debridemen *surgical* merupakan standar baku pada ulkus diabetes dan metode yang paling efisien, khususnya pada luka yang banyak terdapat jaringan nekrosis atau terinfeksi. Pada kasus dimana infeksi telah merusak fungsi kaki atau membahayakan jiwa pasien, amputasi diperlukan untuk memungkinkan kontrol infeksi dan penutupan luka selanjutnya (Bloomgarden, 2008; Doupis, 2008)

Debridemen enzimatik menggunakan agen topikal yang akan merusak jaringan nekrotik dengan enzim proteolitik seperti papain, kolagenase, fibrinolisin-Dnase, papainurea, streptokinase, streptodornase dan tripsin. Agen topikal diberikan pada luka sehari sekali, kemudian dibungkus dengan balutan tertutup. Penggunaan agen topikal tersebut tidak memberikan keuntungan tambahan dibanding dengan perawatan terapi standar. Oleh karena itu, penggunaannya terbatas dan secara umum diindikasikan untuk memperlambat ulserasi dekubitus pada kaki dan pada luka dengan perfusi arteri terbatas (Bloomgarden, 2008; Doupis, 2008)

Debridement mekanis mengurangi dan membuang jaringan nekrotik pada dasar luka. Teknik debridement mekanis yang sederhana adalah pada aplikasi kasa basah-kering (*wet-to-dry saline gauze*). Setelah kain kasa basah dilekatkan pada dasar luka dan dibiarkan sampai mengering, debris nekrotik menempel pada kasa dan secara mekanis akan terkelupas dari dasar luka ketika kasa dilepaskan (Doupis, 2008).

Debridemen Biologis menggunakan belatung steril. Belatung mempunyai kemampuan untuk mencerna permukaan debris, bakteri dan jaringan nekrotik. Metode ini juga efektif untuk mengeliminasi patogen yang resisten terhadap obat, seperti *staphylococcus aureus* yang resisten terhadap *methicilin* (Alexiadou, 2012).

Debridemen autolitik melibatkan penggunaan *dressing* yang dapat membuat lingkungan luka lembab sehingga mekanasime pertahanan (neutrofil, makrofag) dapat membersihkan jaringan menggunakan enzim tubuh. Autolisis ditingkatkan dengan penggunaan *dressing* yang tepat, seperti hydrocolloids, hidrogel, dan film. Autolitik sangat selektif, menghindari kerusakan pada kulit sekitar (Alexiadou, 2012).

### 3. Off-Loading

*Offloading* adalah pengurangan tekanan pada ulkus, menjadi salah satu komponen penanganan ulkus diabetes. Ulserasi biasanya terjadi pada area telapak kaki yang mendapat tekanan tinggi. Bed rest merupakan satu cara yang ideal untuk mengurangi tekanan tetapi sulit untuk dilakukan (Doupis, 2008)

*Total Contact Casting* (TCC) merupakan metode offloading yang paling efektif. TCC dibuat dari gips yang dibentuk secara khusus untuk

menyebarkan beban pasien keluar dari area ulkus. Metode ini memungkinkan penderita untuk berjalan selama perawatan dan bermanfaat untuk mengontrol adanya edema yang dapat mengganggu penyembuhan luka. Meskipun sukar dan lama, TCC dapat mengurangi tekanan pada luka dan itu ditunjukkan oleh penyembuhan 73-100%. Kerugian TCC antara lain membutuhkan ketrampilan dan waktu, iritasi dari gips dapat menimbulkan luka baru, kesulitan untuk menilai luka setiap harinya. Karena beberapa kerugian TCC tersebut, lebih banyak digunakan Cam Walker, *removable cast walker*, sehingga memungkinkan untuk inspeksi luka setiap hari, penggantian balutan, dan deteksi infeksi dini (Doupis, 2008)

#### 4. Terapi Hiperbarik Oksigen

Ada bukti kuat bahwa fibroblas, sel endotel, dan keratinosit bereplikasi pada tingkat yang lebih tinggi dalam kondisi lingkungan yang kaya oksigen. Selain itu leukosit dapat membunuh bakteri lebih efektif ketika terdapat oksigen. Hal ini juga diketahui bahwa fibroblas dari penderita diabetes menunjukkan sel kekurangan oksigen daripada orang yang bukan penderita diabetes (Alexiadou, 2012).

Berdasarkan data tersebut, perlu adanya gagasan bahwa pemberian oksigen pada konsentrasi tinggi mungkin mempercepat penyembuhan luka diabetes. Pengobatan dengan terapi hiperbarik oksigen membutuhkan oksigen 100% secara intermiten pada tekanan lebih besar daripada permukaan laut. Pada saat dilakukan terapi pasien bernapas dengan 100% oksigen secara intermiten ketika tekanan atmosfer ditingkatkan mencapai 2-3 atmosfer dalam durasi 1-2 jam. Terapi secara keseluruhan kira-kira mencapai 30-40 sesi. Beberapa data menunjukkan terjadinya penurunan yang

signifikan pada daerah ulkus serta pengurangan risiko terjadinya amputasi mayor. Terapi hiperbarik oksigen ini diterapkan sebagai terapi tambahan untuk pasien dengan infeksi kaki jaringan luka berat dan osteomyelitis yang tidak merespon pengobatan konvensional. Dampak buruk dari terapi ini termasuk barotrauma telinga dan sinus, pneumotoraks, kejam, perubahan visual (Alexiadou, 2012).

#### 5. Dressing (balutan luka)

Lingkungan luka yang lembab, banyak mengandung sitokin, platelet, sel darah putih, *growth factors*, *matrix metalloproteinases* (MMPs), dan enzim-enzim lainnya. Sebagian besar faktor-faktor tersebut memicu penyembuhan luka melalui proliferasi fibroblas dan keratinosit, serta angiogenesis. Sedangkan leukosit dan produksi toksin dari bakteri akan menghambat proses penyembuhan. Pembalutan luka mampu meningkatkan penyembuhan luka dan meminimalkan komplikasi dengan menciptakan lingkungan luka yang lembab (Said, 2014).

Balutan luka yang ideal harus bebas dari kontaminasi dan mampu mencegah masuknya mikroorganisme ke dalam luka, memudahkan pertukaran gas, mudah diganti dan memerlukan biaya yang murah. Berbagai macam balutan luka mampu mencegah infeksi dan meningkatkan penyembuhan luka, dan beberapa penelitian sudah membuktikan efektivitas penggunaan balutan untuk penyembuhan luka. Beberapa contoh balutan luka (dressing) yang sering digunakan untuk perawatan luka diabetes yaitu hidrokolid, hidrogel, foam, dan film (Said, 2014).

## 6. Terapi NPWT (*Negative Pressure Wound Therapy*)

Terapi NPWT telah muncul sebagai pengobatan baru untuk ulkus kaki diabetes. Ini melibatkan penggunaan tekanan subatmosfer yang berkelanjutan dan intermiten melalui pompa khusus (*vaccum-assisted closure*). Pompa tersebut terhubung ke tabung untuk eksudat luka. Menurut penelitian NPWT dapat mengoptimalkan aliran darah, menurunkan edema, dan menghilangkan eksudat, sitokin proinflamasi, dan bakteri di daerah luka. Saat ini NPWT memang untuk penderita yang berindikasi luka diabetes, akan tetapi terdapat kontraindikasi bago penderi ulkus yang mengalami perdarahan aktif (Alexiadou, 2012).

### 2.4 Proses Penyembuhan Luka diabetes

Fisiologi respon seluler terhadap cedera jaringan kulit pada keadaan normal, berlangsung melalui rangkaian fase-fase waktu dan ruang, sehingga integritas anatomi dan fungsional dari jaringan kembali secara normal. Adapun fase-fase penyembuhan luka meliputi fase akut (hemostasis, inflamasi), fase proliferaatif (granulasi, epitelialisasi), dan fase remodeling (Sen & Roy, 2013; Bolognia *et al.*, 2012).

#### 2.4.1 Fase Hemostasis

Pada hemostasis platelet mensekresikan vasokonstriktor dan mensekresikan faktor pembekuan darah seperti thrombin. Trombin yang keluar akan menstimulasi pengeluaran sitokin pro-inflamasi oleh sel endotel seperti CCL2, interleukin-6 (IL-6), and IL-8. Efek proinflamasi dari trombin meliputi menstimulasi vasodilatasi untuk extravasasi dari plasma, edema, dan meningkatkan ekspresi dari adesi molekul sel endotel yang dapat membantu monosit dan sel lainnya ekstravasasi dan infiltrasi ke sisi luka.

Selain itu trombin juga menstimulasi pengeluaran sitokin inflamasi oleh monosit seperti IL-6, interferon- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), pengeluaran sitokin ini merupakan awal terjadinya fase inflamasi (Sen & Roy, 2013).

#### 2.4.2 Fase Inflamasi

Pada Fase inflamasi sangat penting untuk proses penyembuhan luka. Fase inflamasi dimediasi oleh sel mast, neutrofil, dan makrofag, proses inflamasi akan terjadi dalam waktu 24 jam hingga 2 minggu. Hal ini melibatkan sel - sel memproduksi kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang memediasi inflamasi seperti IL-1, IL-6, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\delta$  (IFN- $\delta$ ) (Marston, 2014). Pada kondisi diabetes terdapat peningkatan IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  sehingga dengan meningkatnya sitokin inflamasi ini dapat menyebabkan penyembuhan luka berkurang (Leong, 2013). Sitokin ini dikeluarkan oleh limfosit dan makrofag yang teraktivasi, hasilnya terjadi rekrutmen dan aktivasi sel fibroblas dan epitel di daerah luka. Selain itu neutrofil sebagai sinyal *chemoattractant* memigrasi ke daerah luka untuk mengeluarkan *matrix metalloproteinases* (MMPs). MMPs bertanggung jawab untuk membersihkan jaringan bahaya dari daerah luka dengan memecah kolagen (MMP-1 dan -8) , gelatin (MMP - 2 dan -9) , dan elastin (elastase). Aktivitas MMPs dikontrol ketat oleh inhibitor jaringan MMPs (TIMPs), yang diproduksi oleh makrofag (Marston, 2014; Bolognia *et al.*, 2012). Akan tetapi pada kondisi diabetes terjadi peningkatan produksi MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-8, dan MMP-9) dan penurunan produksi TIMPs, sehingga TIMPs tidak mampu menghambat aktivitas MMPs yang pada akhirnya berdampak terjadinya pemanjangan pada fase inflamasi (Leong,

2013). Perpanjangan fase inflamasi pada penderita luka diabetes ditandai juga dengan peningkatan sel (makrofag, sel B, dan plasma sel), tetapi juga terjadi penurunan sel T di daerah sekitar luka (Mirastschijski, 2013).

Selain itu terdapat respon inflamasi oleh sel mast yaitu melepaskan histamin dan mediator lain, sehingga menyebabkan vasodilatasi dari pembuluh darah di sekeliling yang masih utuh serta meningkatnya penyediaan darah ke daerah tersebut, sehingga menjadi merah dan hangat pada lokasi luka. Permeabilitas kapiler-kapiler darah meningkat dan cairan yang kaya akan protein mengalir ke dalam spasi intersisial, menyebabkan edema lokal dan mungkin hilangnya fungsi di tempat tersebut. Hal ini akan menimbulkan lima tanda kardinal inflamasi yaitu kemerahan, panas, bengkak, nyeri, dan kehilangan fungsi (Smeltzer dan Bare, 2008).

#### **a. Rubor (Kemerahan/Eritema)**

Eritema adalah kemerahan pada kulit akibat kongesti pembuluh darah kapiler. Proses pembentukan eritema biasanya disertai dengan edema, berasal dari proses perbaikan jaringan yang terdiri dari pengontrolan darah (hemostasis), pengiriman darah dan sel ke area yang mengalami cedera. Selama proses hemostasis, pembuluh darah yang cedera akan mengalami konstriksi dan trombosit berkumpul untuk menghentikan perdarahan. Jaringan yang rusak dan sel mast mensekresi histamin yang menyebabkan vasodilatasi kapiler di sekitarnya dan mengeluarkan serum sel darah putih ke dalam jaringan yang rusak sehingga menyebabkan edema dan eritema. Respon inflamasi seperti eritema kulit dan edema ini merupakan

respon yang menguntungkan. Eritema biasanya berwarna merah ceri dan berlangsung dalam waktu 3-4 hari (Potter dan Perry, 2006).

Rubor atau kemerahan biasanya merupakan hal pertama yang terlihat di daerah yang mengalami peradangan. Ketika reaksi peradangan mulai timbul, maka arteriol yang mensuplai daerah tersebut melebar, dengan demikian lebih banyak darah mengalir ke dalam mikrosirkulasi lokal. Kapiler-kapiler yang sebelumnya kosong atau sebagian saja yang meregang dengan cepat terisi penuh dengan darah. Keadaan ini yang disebut hiperemia atau kongesti menyebabkan warna merah lokal karena peradangan akut. Timbulnya hiperemia pada permulaan reaksi peradangan diatur oleh tubuh baik secara neurogenik maupun secara kimia melalui pengeluaran zat seperti histamin (Price, 2006).

#### **b. Kolor (Panas)**

Kolor atau panas terjadi bersamaan dengan kemerahan dari reaksi peradangan akut. Sebenarnya panas merupakan sifat reaksi peradangan yang hanya terjadi pada permukaan tubuh yang dalam keadaan normal lebih dingin dari 37°C, yaitu suhu di dalam tubuh. Daerah peradangan pada kulit menjadi lebih panas dari sekelilingnya, sebab darah (pada suhu 37°C) yang disalurkan tubuh ke permukaan daerah yang terkena lebih banyak daripada yang disalurkan ke daerah normal. Fenomena panas ini tidak terlihat pada daerah-daerah yang terkena radang jauh di dalam tubuh karena jaringan-jaringan tersebut sudah mempunyai suhu inti 37°C dan hiperemia lokal tidak menimbulkan perbedaan (Price, 2006).

**c. Dolor (Nyeri)**

Dolor atau rasa nyeri dari reaksi peradangan dapat dihasilkan dengan berbagai cara. Nyeri yang timbul adalah akibat tekanan cairan pada ujung saraf. Perubahan pH lokal atau konsentrasi lokal ion-ion tertentu dapat merangsang ujung-ujung saraf. Hal yang sama, pengeluaran zat seperti histamin atau zat kimia bioaktif lainnya dapat merangsang saraf. Selain itu, pembengkakan jaringan yang meradang mengakibatkan peningkatan tekanan lokal yang menimbulkan rasa sakit (Price 2006; Smeltzer dan Bare, 2002).

**d. Tumor (Pembengkakan)**

Segi paling mencolok dari peradangan akut adalah pembengkakan lokal atau tumor. Pembengkakan ditimbulkan oleh adanya pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan interstitial. Campuran dari cairan dan sel yang tertimbun di daerah peradangan disebut eksudat. Pada keadaan dini reaksi peradangan sebagian besar eksudat adalah cair, seperti yang terjadi pada lepuhan yang disebabkan oleh luka bakar ringan. Kemudian sel-sel darah putih atau leukosit meninggalkan aliran darah, tertimbun sebagai bagian dari eksudat (Price, 2006).

**e. Fungsi Laesa (Perubahan Fungsi)**

Fungsi laesa atau perubahan fungsi adalah reaksi peradangan yang lazim terjadi. Bagian yang bengkak, nyeri disertai sirkulasi abnormal dan lingkungan kimiawi lokal yang abnormal, berfungsi secara abnormal. Namun sebenarnya kita tidak mengetahui secara

mendalam dengan cara apa fungsi jaringan yang meradang itu terganggu (Price, 2006).

### 2.4.3 Fase Proliferasi

Pada fase proliferasi, faktor pertumbuhan, seperti platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF), keratinocyte growth factor (KGF), dan epidermal growth factor (EGF) disekresikan oleh beberapa jenis sel, terutama oleh makrofag. Mereka bertanggung jawab untuk proliferasi fibroblas untuk memulai fase proliferasi dan memulai angiogenesis yang diperlukan untuk mendukung generasi jaringan dan pertumbuhan epitel (Marston, 2014). Pada kondisi luka diabetes PDGF, FGF, TGF- $\beta$ , VEGF, EGF mengalami penurunan. Penurunan pada VEGF merupakan pemicu terjadinya penurunan pada neovaskularisasi dan angiogenesis jaringan luka pada penderita diabetes mellitus (Brownlee, 2005).

Peran fibroblas sangat besar pada proses perbaikan, yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan (Prasetyono, 2009). Pada jaringan lunak yang normal (tanpa perlukaan), pemaparan sel fibroblas sangat jarang dan biasanya bersembunyi di matriks jaringan penunjang. Sesudah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (kolagen, elastin, hyaluronic acid, fibronectin dan proteoglycans) yang berperan dalam membangun (rekonstruksi) jaringan baru (Marston, 2014). Akan tetapi fibroblas mengalami penurunan proliferasi sel dan peningkatan apoptosis pada

kondisi diabetes, hal ini yang menyebabkan luka tidak dapat sembuh (Brownlee, 2005).

Fungsi kolagen yang lebih spesifik adalah membentuk cikal bakal jaringan baru (connective tissue matrix) dan dengan dikeluarkannya subtrat oleh fibroblas, memberikan tanda bahwa makrofag, pembuluh darah baru dan juga fibroblas sebagai satu kesatuan unit dapat memasuki kawasan luka (Prasetyono, 2009).

Sejumlah sel dan pembuluh darah baru yang tertanam di dalam jaringan baru tersebut disebut sebagai jaringan granulasi. Pembentukan jaringan granulasi adalah pusat dari peristiwa penting selama fase proliferasi. Jaringan granulasi terdiri dari sel-sel inflamasi, fibroblas, kolagen, neovascular, glikosaminoglycans dan proteoglycans. Pembentukan jaringan granulasi terjadi 3-5 hari setelah cedera. Sedangkan proses proliferasi fibroblas dengan aktifitas sintetikanya disebut fibroblasia (Morrison, 2004).

Respons yang dilakukan fibroblas terhadap proses fibroblasia adalah :

- a. Proliferasi
- b. Migrasi
- c. Deposit jaringan matriks
- d. Kontraksi luka

Angiogenesis suatu proses pembentukan pembuluh kapiler baru di dalam luka, mempunyai arti penting pada tahap proliferasi proses penyembuhan luka. Kegagalan vaskuler akibat penyakit (misal : diabetes), pengobatan (misal : radiasi) atau obat ( misal : preparat steroid) mengakibatkan lambatnya proses penyembuhan karena terbentuknya ulkus yang kronis. Jaringan vaskuler yang melakukan invasi kedalam luka

merupakan suatu respons untuk memberikan oksigen dan nutrisi yang cukup di daerah luka karena biasanya pada daerah luka terdapat keadaan hipoksik dan turunnya tekanan oksigen. Pada fase ini fibroplasia dan angiogenesis merupakan proses terintegrasi dan dipengaruhi oleh substansi yang dikeluarkan oleh platelet dan makrofag (*growth factors*) (Morrison, 2004).

Proses selanjutnya adalah epitelisasi, dimana fibroblas mengeluarkan "*keratinocyte growth factor*" (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Keratinisasi akan dimulai dari pinggir luka dan akhirnya membentuk barrier yang menutupi permukaan luka. Dengan sintesa kolagen oleh fibroblas, pembentukan lapisan dermis ini akan disempurnakan kualitasnya dengan mengatur keseimbangan jaringan granulasi dan dermis. Untuk membantu jaringan baru tersebut menutup luka, fibroblas akan merubah strukturnya menjadi myofibroblast yang mempunyai kapasitas melakukan kontraksi pada jaringan. Fungsi kontraksi akan lebih menonjol pada luka dengan defek luas dibandingkan dengan defek luka minimal (Morrison, 2004). Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai growth factor yang dibentuk oleh makrofag dan platelet (Andre, 2007).

#### **2.5.4 Fase Remodelling**

Fase remodeling merupakan fase yang paling lama pada proses penyembuhan luka, terjadi pada hari ke 21 hingga 1 tahun. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Terjadi kontraksi luka

dan atau jaringan parut, akibat pembentukan aktin myofibroblas dengan aktin mikrofilamen yang memberikan kekuatan kontraksi pada penyembuhan luka, pada proses ini *growth factor* yang berpengaruh yaitu TGF- $\beta$ 1 (Sen & Roy, 2013). Epitelisasi terjadi sangat cepat ketika jaringan sudah mulai bergranulasi, jaringan sudah berhimpit dan berespon terhadap sinyal *growth factor*, seperti *epithelial growth factor* dan *keratinocyte growth factor*. Sel epitel bermigrasi dari perifer ke daerah luka dengan mensekresikan MMPs untuk mendegradasi jaringan luka yang tidak layak. Remodelling merupakan proses dalam jangka panjang dimana kolagen tipe III sebagian tergantikan oleh kolagen tipe 1 yang matur, proses ini juga membutuhkan adanya MMPs (Bologna, 2012).

## 2.5 Fibroblas

### 2.5.1 Definisi Fibroblas

Fibroblas merupakan jenis lapisan mesodermal yang terlibat dalam sintesis dan sekresi matriks ekstraseluler untuk pemeliharaan jaringan dengan mensekresi perkusor matriks jaringan ikat. Fibroblas memiliki peran yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka (Fanny, 2004).

Fungsi utama dari fibroblas yaitu mensekresi prekursor matriks ekstraseluler secara terus menerus untuk menjaga integritas struktural dari jaringan ikat melalui. Fungsi sekretori dari fibroblas terdiri dari prekursor seluruh komponen matriks ekstraseluler, terutama substansi dasar dan susunan serabut yang meliputi retikulum, kolagen, dan elastin. Komposisi dari matriks ekstraseluler memiliki peran penting dalam sifat fisik dari jaringan ikat (Fanny, 2004).

### 2.5.2 Histologi Umum Fibroblas

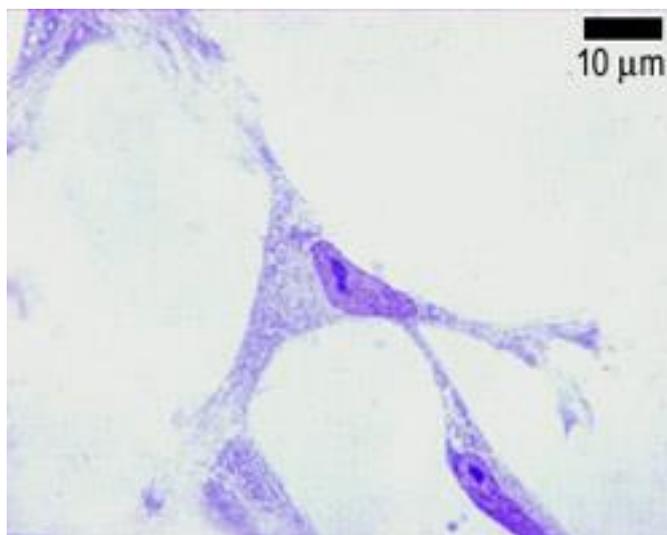
Fibroblas merupakan sel yang besar, datar, dan mempunyai cabang yang tampak seperti bentuk gelondong atau cerutu dalam sebuah nukleus elips dan mempunyai sitoplasma yang tipis. Fibroblas mempunyai nukleus berbentuk oval atau memanjang dan mempunyai membran inti yang halus, terdapat satu atau dua nucleoli yang berbeda, dan sejumlah kecil kromatin glanular halus (Midwood *et al.*, 2004). Dalam sebaran jaringan ikat, nukleus fibroblas terlihat pucat. Jika dilihat melalui mikroskop elektron, akan tampak fitur khas dari badan golgi dan retikulum endoplasma kasar yang berkembang dengan baik.

Terdapat dua aktivitas fibroblas yaitu aktifitas aktif dan diam. Sel dengan aktivitas sintesis yang intens atau aktif secara morfologi akan berbeda dengan fibroblas yang diam yang tersebar dalam matriks. Fibroblas yang masih muda mempunyai sitoplasma yang bercabang dan teratur. Nukleusnya berbentuk oval seperti telur, besar, dan berwarna pucat dengan kromatin halus dan nukleolus yang menonjol (euchromatic nuclei), sitoplasmanya memiliki banyak retikulum endoplasma kasar dan kompleks golgi berkembang dengan baik dan berlokasi dekat dengan nukleus. Fibroblas muda tampak relatif homogen dan basofilik dan secara aktif terlibat dalam sintesis protein untuk produksi zat interseluler. Mitokondria tampak sebagai batang ramping dan mikrotubulus juga tampak dan diperlukan untuk translokasi vesikel sekretori (Midwood *et al.*, 2004).

Fibroblas tua secara relatif merupakan fibroblas yang tidak aktif dengan nukleus heterokromatik dan juga disebut sebagai fibrosit. Fibroblas tua lebih kecil daripada fibroblas yang aktif, berbentuk gelondong, mempunyai nukleus yang memanjang, lebih gelap, lebih kecil, dan mempunyai prosesus yang lebih sedikit. Selain itu merupakan sel yang lemah, sitoplasma basofilik atau bahkan

sitoplasma asidofilik dengan retikulum endoplasma yang jarang. Namun, jika cukup dirangsang, seperti dalam penyembuhan luka, fibrosit dapat kembali ke keadaan menjadi fibroblas (Midwood *et al.*, 2004).

Fibroblas mempunyai sitoplasma bercabang yang berbentuk oval dan nukleusnya merupakan mono atau binukleoli. Fibroblas yang aktif atau muda dikenali melalui adanya sejumlah besar retikulum endoplasma kasar yang terkondensasi. Fibroblas tersebut dapat ditemukan tersebar diantara matriks ekstraseluler atau paralel teratur dalam kelompok (Midwood *et al.*, 2014).



Gambar 2.2 Histologi Fibroblas (University of Leeds, 2014)

### 2.5.3 Peran Fibroblas pada Proses Penyembuhan Luka

Proses yang paling penting pada tahap awal penyembuhan luka yaitu pembentukan jaringan granulasi. Secara histologi, granulasi jaringan ditandai dengan adanya proliferasi dari fibroblas dan pembuluh darah kecil baru (Liua *et al.*, 2014). Fibroblas berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Setelah terjadi cedera, fibroblas dan myofibroblas di jaringan sekitar luka mengalami proliferasi 3 hari pertama. Setelah itu fibroblas akan bermigrasi ke dalam area luka dan proses ini di stimulasi oleh TGF- $\beta$  dan PDGF.

Fibroblas tampak pada area luka saat fase proliferasi dari fase-fase penyembuhan luka. Fibroblas mulai masuk ke area luka tiga sampai lima hari setelah luka atau ketika fase inflamasi berakhir. Fungsi dari fibroblas adalah untuk sintesis serabut kolagen dan penetrasi dari jaringan ikat areolar sehingga menyebabkan pematangan jaringan ikat. Pada luka, fibroblas akan berproliferasi sebanyak-banyaknya dan memproduksi matriks protein hyaluronan, fibronectin, proteoglikans, dan prokolagen tipe 1 dan tipe 3. Semua produk fibroblas disimpan di dalam lingkungan lokal pada luka (Ramasastry, 2005).

Menjelang akhir minggu pertama, akumulasi matriks ekstraseluler berlebihan yang mendukung migrasi sel dan penting untuk proses perbaikan sel-sel yang rusak karena cedera. Pada tahap ini, fibroblas berubah menjadi protomyofibroblas. Protomyofibroblas yang berdiferensiasi menjadi myofibroblas ini mengandung ikatan aktin yang tebal dibawah membran plasma dan bergerak meluas secara aktif, dan melekat pada fibronectin dan kolagen di dalam matriks ekstraseluler, pada proses ini growth factor yang menstimulasi yaitu TGF- $\beta$ 1 (Ramasastry, 2005). Setelah itu myofibroblas akan membentuk kontraksi luka, pada proses ini terjadi perbaikan jaringan yang membantu penutupan luka dan akan terjadi penarikan sel yang luas. Setelah proses ini selesai, fibroblas yang berlebihan akan dieliminasi melalui proses apoptosis (Baum & Arpey, 2005)

## 2.6 Jamur Tiram

### 2.6.1 Deskripsi Tumbuhan

Jamur Tiram putih merupakan jenis jamur kayu yang tumbuh berderet menyamping pada batang kayu lapuk. Jamur tiram tumbuh juga di ilalang, sampah tebu dan sampah sagu. Jamur ini memiliki tubuh buah yang tumbuh mekar membentuk corong dangkal seperti kulit kerang. Ciri jamur tiram putih

antara lain bentuk tudung seperti tiram , lebar 25 cm , tebalnya 0,5-2 cm, yang tumbuh di daerah dingin biasanya tudungnya lebih tebal dibandingkan dengan yang tumbuh di suhu yang lebih panas (Sumarmi, 2006). Jamur tiram termasuk golongan jamur yang memiliki spora berwarna putih. Jamur ini tidak berklorofil sehingga tidak membutuhkan banyak sinar matahari. Nutrisi sebagai bahan makannya, yaitu energi dan asam amino, protein, dan zat gizi dari tanaman yang telah lapuk.

Jamur tiram mengandung protein, lemak, fosfor, zat besi, vitamin B-1, dan Vitamin B-2 tinggi. Jamur tiram dibutuhkan oleh tubuh manusia dan tidak mengandung kolesterol. Selain itu jamur tiram memiliki manfaat antara lain:

- Jamur tiram dapat digunakan sebagai bahan makanan yang bernutrisi dan berprotein tinggi, kaya vitamin dan mineral, tetapi rendah karbohidrat, lemak dan kalori
- Jamur tiram diketahui dapat menyembuhkan penyakit lever, diabetes mellitus, anemia, hipertiroid, influenza, antikanker dan menurunkan kadar kolesterol
- Jamur tiram mampu membantu pencernaan karena memiliki serat tinggi
- Jamur tiram dapat menetralkan racun dan zat-zat radioaktif dalam tanah
- Jamur tiram dapat menghentikan perdarahan dan mempercepat pengeringan luka pada permukaan tubuh
- Jamur tiram dapat meningkatkan sistem imun

### 2.6.2 Taksonomi

Kingdom	:	<i>Fungi</i>
Phylum	:	<i>Basidiomycota</i>
Class	:	<i>Agaricomycetes</i>
Order	:	<i>Agaricales</i>
Family	:	<i>Pleurotaceae</i>
Genus	:	<i>Pleurotus</i>
Species	:	<i>Pleurotus ostreatus</i>



Gambar 2.3 Jamur Tiram (USDA, 2015)

### 2.6.3 Daerah Tumbuh

Jamur tiram putih banyak tumbuh di daerah yang lembab atau di negara yang memiliki 4 musim. Indonesia merupakan salah satu negara penghasil jamur tiram putih. Petani-petani jamur tiram putih di Indonesia pada saat ini berkembang cukup pesat hal ini dikarenakan permintaan pasar internasional dan potensi dari jamur tiram putih tersebut (Suriawira, 2009).

Selama ini budi daya jamur tiram di dataran tinggi. Dataran tinggi 800 m di atas permukaan laut memenuhi kriteria pertumbuhan optimal jamur tiram karena tingkat kelembaban di atas 80% dan suhu 18-25° C. Sentra-sentra jamur tiram berada di daerah tersebut misalna Cisarua, Ciwidey, Pengalengan di Jawa Barat, Magelang dan Karanganyar (Jawa Tengah), Kaliurang (Yogyakarta), Malang, Batu, dan Pasuruhan (Jawa Timur), dan Bedugul (Bali).

### 2.6.4 Kandungan Kimia

Salah satu kandungan dari jamur tiram yaitu beta 1-3/1-6 D glucan yang juga disebut sebagai pleuran sebagai komposisi utama jamur ini

(Lindequist *et al.*, 2005). Selain beta glukon jamur tiram juga mengandung senyawa golongan saponin (Zahro, 2013).

### **Beta Glukan**

Glukan adalah polisakarida yang terbuat dari rantai molekul glukosa. Sedangkan beta ( $\beta$ ) adalah sebutan dari posisi sterik dari group hidroksi glukosa yang termasuk dalam formasi rantai tersebut. Beta ( $\beta$ )-1,3 D-glukan dan beta ( $\beta$ )-1,6 D-Glukan adalah struktur yang biasa terbentuk. Sedangkan penomoran 1,3 dan 1,6 adalah berdasarkan posisi molekul glukosa yang terangkai bersama rantai. Beta glukan merupakan homopolimer glukosa yang diikat melalui ikatan  $\beta$ -(1,3) dan  $\beta$ -(1,6) glukosida (Thontowi, 2007). Beta glukan memiliki bobot molekul tinggi, tergolong senyawa homopolisakarida, yaitu polisakarida yang tersusun dari satu jenis gula.

Beta glukan banyak teradpat pada dinding sel bakteri, jamur, maupun tumbuhan tingkat tinggi. Beta glukan merupakan salah satu konstituen pada dinding sel yeast, beberapa bakteri dan jamur yang bisa dimakan. Jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) merupakan salah satu jamur yang memiliki kandungan beta glukan yang tinggi (Bobek dan Galbavy, 2001). Beta glukan telah mendapat rekomendasi aman dari *Food and Drug Administration (FDA)* untuk dikonsumsi manusia. Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa beta glukan yang dikonsumsi dapat memberikan efek pengobatan antara lain sebagai antioksidan, antikolesterol, perlindungan terhadap radiasi, antipenuaan dan juga sebagai antitumor (Spicer, 2005). Menurut Penelitian Kikuchi (2002) secara *in vitro* beta glukan dapat membuat maturasi *Dendritic Cell* (Sandvik dalam Kikuchi, 2008). Menurut Celal *et al* (2008) beta glukan dapat membuat makrofag menjadi aktif dan migrasi. Sehingga beta glukan

dapat meningkatkan sistem imun di dalam tubuh dan meningkatkan penyembuhan luka (Sandvik, 2008; Mowsumi & Chaudhury, 2010).

### **Saponin**

Sebagai antibakteri senyawa saponin memiliki komponen aktif aglycone yang bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan dinding sel bakteri sehingga menyebabkan terjadinya. Setelah tegangan permukaan dinding sel bakteri menurun, saponin membentuk kompleks sterol yang menyebabkan pembentukan dari single ion channel. Single ion channel ini menyebabkan ketidakstabilan membran sel sehingga menghambat aktivitas enzim, terutama enzim-enzim yang sangat berperan dalam kehidupan bakteri. Apabila transport ion terhambat maka pertumbuhan bakteri juga akan terhambat. Selain itu mekanisme kerja saponin mampu mengganggu permeabilitas membran sel bakteri yang mengakibatkan kerusakan membran sel dan menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel bakteri yakni protein, asam nukleat dan nukleotida sehingga dapat menyebabkan kematian bakteri (Zahro, 2013). Menurut penelitian Kimura *et al.* (2006) Saponin juga menstimulasi produksi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), yang berguna dalam proses angiogenesis.

## **2.7 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar**

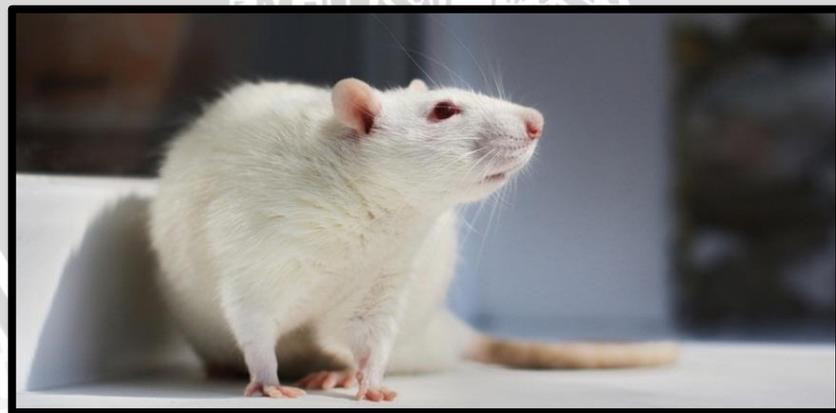
### **2.7.1 Karakteristik Umum**

Tikus adalah binatang memiliki kemampuan menyesuaikan diri baik dengan lingkungannya (Adnan, 2007). Tikus paling banyak digunakan sebagai hewan percobaan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Tikus ini memiliki beberapa keunggulan antara lain penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya kecil, sehat dan bersih,

kemampuan reproduksi tinggi dengan masa kebuntingan singkat (Adnan, 2007).

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut (Myres dan Amitage, 2004)

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Subvilum	: Vertebrae
Kelas	: Mamalia
Subkelas	: Theria
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Subfamili	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur/Strain	: Wistar



Gambar 2.4 *Rattus norvegicus* (Adnan, 2007)

Ciri tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar adalah mempunyai kepala lebar, mata kecil, telinganya panjang dan tidak berambut, memiliki ekor panjang (tidak melebihi panjang tubuhnya). Tikus memiliki sepasang gigi seri

berbentuk pahat tidak berhenti tumbuh pada setiap rahangnya, sehingga untuk mempertahankan ukurannya mengerat apa saja. Warna *Rattus norvegicus* yaitu putih merupakan bangsa albino termasuk tikus laboratorium. Hewan ini melakukan aktivitasnya pada malam hari (nocturnal). Tikus laboratorium jarang hidup lebih dari 3 tahun. Berat badan pada umur 4 minggu dapat mencapai 35-40 gram dan setelah dewasa rata-rata 200-250 gram. Tikus jantan dapat mencapai 500 gram tetapi tikus betina jarang lebih dari 350 gram. Total panjang tubuh 440 mm., panjang ekor 205 mm. Ekskresi urin perhari 5,5 ml/100gramBB (Adnan, 2007).

Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar sebagai hewan coba. Penanganan tikus galur wistar memiliki beberapa alasan, antar lain (Setyaningsih, 2010) :

1. Masih tergolong satu kelas dengan manusia yaitu mamalia, sehingga proses fisiologisnya hampir sama.
2. Mengeluarkan CO<sub>2</sub> saat ekspirasi dan perawatannya mudah

### 2.7.2 Data Biologis

Tabel 2.4 Data Biologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Adnan, 2007)

Kriteria	Keterangan
<b>Lama hidup</b>	2-3 tahun, dapat sampai 4 tahun
<b>Lama produksi ekonomis</b>	1 tahun
<b>Lama bunting</b>	20-22 hari
<b>Kawin sesudah beranak</b>	1-24 jam
<b>Umur disapih</b>	21 hari
<b>Umur dewasa</b>	40-60 hari
<b>Umur dikawinkan</b>	10 minggu
<b>Siklus kelamin</b>	Poliestrus
<b>Siklus estrus (birahi)</b>	4-5 hari
<b>Lama estrus</b>	9-20 jam
<b>Perkawinan</b>	Pada waktu estrus
<b>Berat dewasa</b>	300-400 g jantan; 250-300 g betina
<b>Berat lahir</b>	5-6 g
<b>Jumlah anak</b>	Rata-rata 9, dan dapat 20
<b>Susu</b>	73% Air, 14-16% lemak, 9-10% protein, 2-3% gula
<b>Putting susu</b>	12 puting: 3 pasang di daerah dada dan 3 pasang di daerah perut
<b>Pekawinan kelompok</b>	3 betina dengan 1 jantan
<b>Kecpatan tumbuh</b>	5 g/hari

### 2.7.3 Kandang

Prinsip kandang tikus laboratorium ditempatkan pada kotak yang mudah disterilkan dan tahan lama. Tetapi persyaratan yang penting adalah persyaratan fisiologis dan tingkah laku yaitu meliputi menjaga lingkungan tetap kering dan bersih, suhu memadai dan memberi ruang yang cukup untuk bergerak dengan bebas dalam berbagai posisi. Kandang harus cukup kuat tidak mudah dan tahan disteril ulang dengan suhu sampai 120°C dan tahan disterilkan dengan bahan kimia (Laksono, 2009). Kandang harus dibuat dari bahan yang baik, mudah dibongkar, mudah dibersihkan dan mudah dipasang lagi. Kandang harus tahan gigitan, hewan tidak mudah lepas, hewan tampak jelas dari luar. Selanjutnya sistem kandang harus

dilengkapi makanan dan minuman yang mudah dicapai oleh tikus. Cara membersihkan kandang dengan mengganti alasnya misalnya sekam diganti 3 hari sekali agar tetap kering dan tidak lembab (Laksono. 2009).

#### **2.7.4 Makanan Tikus (*Rattus norvegicus*)**

Kebutuhan pakan seekor tikus setiap harinya kurang lebih 10% dari bobot tubuhnya jika pakan tersebut pakan kering dan dapat ditingkatkan sampai 15% dari bobot tubuhnya jika pakan dikonsumsi berupa pakan basah. Konsumsi makan perharinya 5 gr/100grBB. Pakan yang diberikan pada tikus umumnya tersusun dari komposisi alami dan mudah diperoleh dari sumber daya komersial. Namun pakan yang diberikan pada tikus sebaiknya mengandung nutrisi dalam komposisi yang tepat. Pakan ideal untuk tikus yang sedang tumbuh harus memenuhi kebutuhan zat makanan antara lain protein 12%, lemak 5% dan serat kasar kira-kira 5%, harus cukup mengandung vitamin A, vitamin D, asam linoleat, tiamin, riboflavin, pantotenat, vitamin B12, biotin, piridoksin dan kolin serta mineral-mineral tertentu. Protein pakan yang diberikan pada tikus harus mengandung asam amino esensial yaitu: Arginin, Histidin, Isoleusin, leusin, Methionin, Fenilalanin, Treonin, Tryptofan, dan valine (Adnan, 2007).

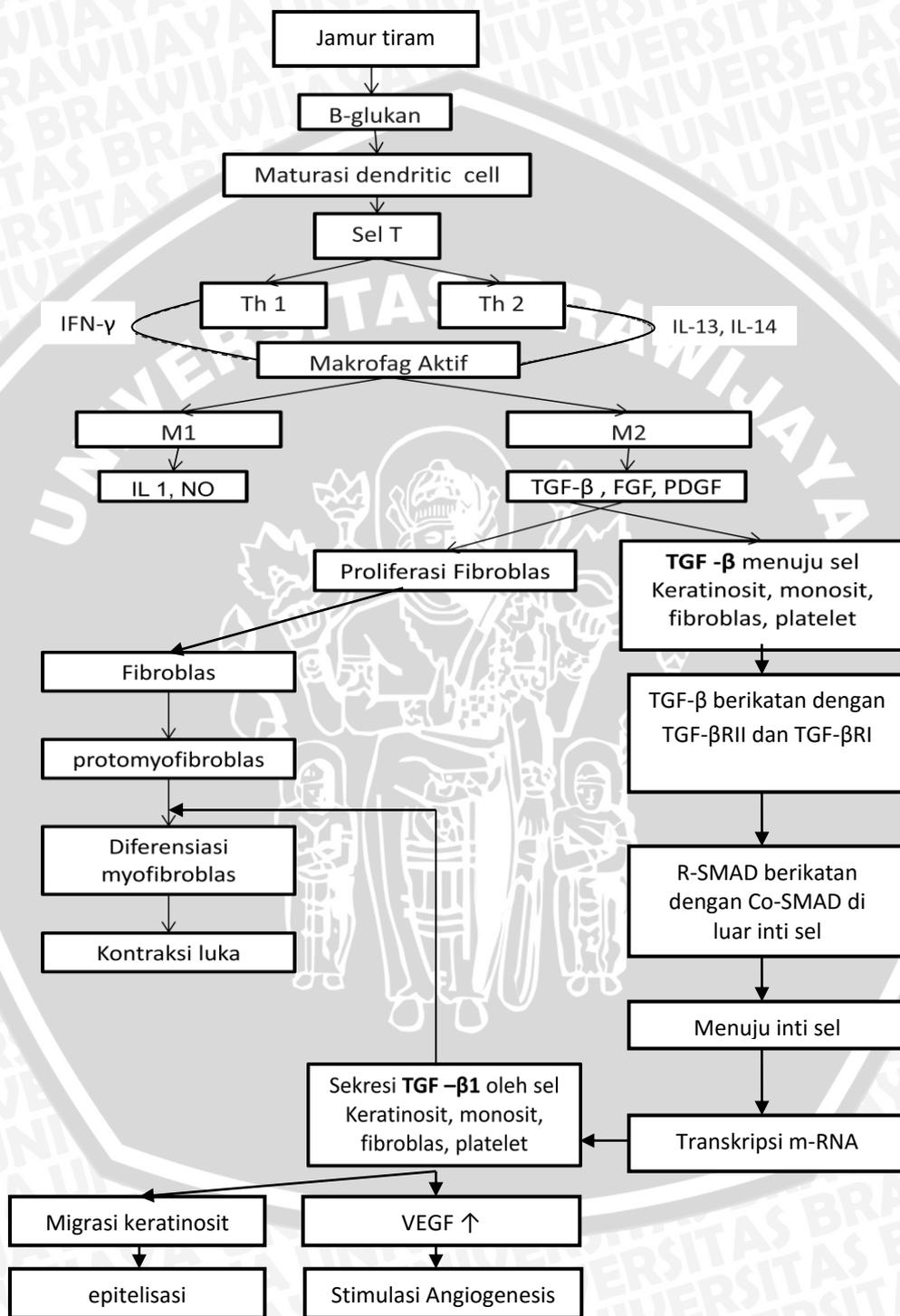
Bahan dasar makanan tikus dapat juga bervariasi misalnya protein 20-25% , lemak 5%, pati 5-50%, serat kasar 5%, vitamin dan mineral 3%. Setiap hari seekor tikus dewasa makan antara 12-20 gram makanan. Makanan yang diberikan adalah ABS (Ayam Buras Super) *comfeed* dengan komposisi air maksimal 12%. Keperluan mineral dalam makanan tikus adalah kalsium 0,5%, fosfor 0,4%, magnesium 400 mg/kg, kalium 0,36%, natrium, yodium, besi, mangan dan seng (Laksono, 2009).

### 2.7.5 Minuman Tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus minum air lebih banyak sehingga minuman harus selalu tersedia maka dapat digunakan botol yang dipakai untuk minum, setiap hari tikus dewasa minum 20-45 ml air. Konsumsi air minum per hari 8-11 ml/100 grBB (Laksono, 2009).



## 2.8 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

Salah satu kandungan dari jamur tiram yaitu beta 1-3/1-6 D glukcan yang juga disebut sebagai pleuran sebagai komposisi utama jamur ini (Lindequist *et al.*, 2005). beta glukcan merupakan polimer karbohidrat yang sepenuhnya terdiri dari glukosa. beta glukcan dapat meningkatkan sistem imun di dalam tubuh dan meningkatkan penyembuhan luka (Sandvik, 2008; Mowsumi & Chaudhury, 2010). Menurut Penelitian Kikuchi (2002) secara *in vitro* beta glukcan dapat membuat maturasi *Dendritic Cell*. *Dendritic cell* yang maturasi disebabkan molekul beta glukcan yang berikatan pada reseptor Dectin-1 dan TLR di *dendritic cell imature* (Chan *et al.*, 2009). *Dendritic Cell* matur merangsang sel T untuk berdiferensiasi menjadi himpunan bagian yang berbeda, yaitu sel Th1 dan Th2, dan dengan demikian mempengaruhi lingkungan mikro luka dengan mengeluarkan profil sitokin yang berbeda. Sel-sel Th1 akan mensekresikan IFN- $\gamma$  sedangkan sel Th2 akan mensekresikan IL-4 dan IL-13 (Bologna *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2009). Menurut Celal *et al.* (2008) beta glukcan dapat membuat makrofag menjadi aktif dan migrasi. Proses pengaktifan makrofag itu sendiri berasal dari profil sitokin Th1 dan Th2, sehingga makrofag dapat memperoleh keadaan aktivasi yang berbeda, makrofag yang "secara klasik aktif" (M1) dan makrofag "alternatif aktif" makrofag (M2) (Bologna *et al.*, 2012). Makrofag M1 diaktifkan oleh IFN- $\gamma$ , setelah aktif makrofag ini akan terjadi aktifitas pro-inflamasi seperti produksi IL-1, NO, dan pemeberantasan serangan mikroorganisme (Bologna *et al.*, 2012). Sedangkan makrofag M2 diaktifkan oleh IL-4 dan IL-13, makrofag ini memiliki fungsi antiinflamsasi, angiogenesis, *remodelling* jaringan dan terutama meningkatkan produksi *growth factor* seperti TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor- $\beta$* ), FGF (*Fibroblast growth factor*) dan PDGF (*Platelet-derived growth factor*) yang berfungsi untuk proliferasi fibroblas (Kumar *et al.*, 2009;

Bologna *et al.*, 2012). Pada fase proliferasi fibroblas memerlukan *growth factor* untuk berproliferasi, misalnya *growth factor* yang berperan yaitu TGF- $\beta$  (Leong, 2013).

Secara fisiologis peran dari TGF- $\beta$  Mengatur fungsi keratinosit, fibroblas, sel endotel, monosit dan tipe sel lainnya. TGF- $\beta$  akan berikatan dengan reseptor TGF- $\beta$ RII dan TGF- $\beta$ RI untuk terjadinya fosforilasi. Setelah adanya fosforilasi, R-SMAD dan Co-SMAD berikatan untuk bereaksi di luar dan dalam inti sel, selanjutnya TGF- $\beta$ 1 dikeluarkan dari dalam inti sel melalui proses transkripsi mRNA. TGF- $\beta$ 1 di proses dan disekresikan oleh keratinosit, monosit, fibroblas dan makrofag. TGF- $\beta$ 1 yang dikeluarkan akan menstimulasi angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi VEGF (*Vascular endothelial Growth Factor*), migrasi keratinosit untuk melakukan re-epitelisasi, menstimulasi, protomyofibroblas menjadi myofibroblast terdiferensiasi untuk menghasilkan kontraksi pada luka (Ramirez *et al*, 2014; Nam *et al.*, 2010). Sehingga dari hal tersebut akan mempercepat proses penyembuhan dari luka (Bologna *et al*, 2012).