

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Diabetik

2.1.1 Definisi Ulkus Diabetik

Ulkus diabetika adalah salah satu bentuk komplikasi kronik Diabetes mellitus berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang dapat disertai adanya kematian jaringan setempat (Hastuti, 2008). Ulkus Diabetik adalah luka pada kaki yang merah kehitam-hitaman dan berbau busuk akibat sumbatan yang terjadi di pembuluh sedang atau besar ditungkai (Sulardi, 2004). Pada ulkus diabetik terjadi kerusakan jaringan kulit yang dimulai dari epidermis, dermis, jaringan subkutan dan dapat menyebar ke jaringan yang lebih dalam seperti otot dan tulang (Frykberg, 2002; Morison, 2003). Luka awal pada pasien yang sering tidak dirasakan dan dapat berkembang menjadi infeksi yang disebabkan oleh bakteri aerob maupun anaerob sehingga terjadi vaskular insufisiensi dan neuropati karena adanya komplikasi mikroangiopati pada luka (Hastuti, 2008).



Gambar 2.1 Ulkus Diabetik (Jones, 2006)

2.1.2 Patofisiologi Ulkus Diabetik

Ulkus kaki diabetik terjadi akibat triad neuropati perifer (kaki kebas), insufisiensi vaskular perifer (iskemia), dan infeksi (Morison, 2003). Ulkus kaki diabetik menggambarkan pengurangan sensasi sebagai akibat neuropati dan

insufisiensi arterial. Luka yang tidak sembuh menjadi tempat masuk mikroba sehingga memperbesar cedera jaringan (Willms *et al.*, 2003).

Iskemia dapat terjadi karena arteriosklerosis dan aterosklerosis. Pada arteriosklerosis terjadi penurunan elastisitas dinding arteri. Pada aterosklerosis terjadi akumulasi *plaques* pada dinding arteri yang dapat berupa kolesterol, lemak, sel-sel otot halus, monosit, fagosit, dan kalsium (Suriadi, 2004). Tempat yang paling umum terkena adalah telapak kaki terutama yang menopang berat badan yaitu kaput metatarsal. Setiap bagian kaki diabetik dapat terkena. Dengan insufisiensi vena yang nyata, zona pramalelous juga mempunyai kecenderungan terkena (Willms *et al.*, 2003).

Neuropati pada pasien DM meliputi sensorik, motorik dan autonomik. Kerusakan inervasi otot kaki intrinsik menyebabkan ketidakseimbangan antara fleksi dan ekstensi pada kaki yang terkena. Hal ini menimbulkan deformitas kaki anatomik berupa posisi tulang dan titik tekan abnormal yang secara perlahan dapat menimbulkan kerusakan kulit dan ulserasi. Neuropati autonomik dapat menyebabkan penurunan fungsi kelenjar keringat dan kelenjar minyak sehingga kulit menjadi kering dan meningkatkan kerentanan ulserasi serta infeksi. Pengurangan maupun hilangnya sensasi nyeri pada kaki dapat menyebabkan tidak diperhatikannya trauma akibat pemakaian sepatu dan kuku jari yang cacat (Clayton dan Elasy, 2009; Morison, 2003).

Infeksi atau sepsis timbul akibat jaringan yang mengandung glukosa tersaturasi sehingga menunjang pertumbuhan bakteri (Grace dan Borley, 2007). Penyembuhan luka yang lambat dan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi cenderung terjadi sehingga gangren dapat berkembang dan terdapat risiko tinggi perlu dilakukan amputasi tungkai bawah (Morison, 2003). Ulkus kaki diabetik

dapat berkomplikasi menjadi osteomielitis pada tulang dibawahnya dan sering menjadi petanda amputasi akibat gangren (Willms *et al.*, 2003).

2.1.3 Klasifikasi Ulkus Diabetik

Sistem klasifikasi ulkus dibuat berdasarkan pada beberapa parameter yaitu luasnya infeksi, neuropati, iskemia, kedalaman atau luasnya luka dan lokasi. Sistem klasifikasi yang paling banyak digunakan pada ulkus diabetes adalah Sistem Klasifikasi Ulkus Wagner-Meggitt yang didasarkan pada kedalaman luka dan terdiri dari 6 grade luka yaitu :

Tabel 2.1. klasifikasi luka diabetikum (Wagner, 2008)

<i>Superficial wounds</i>	
Stadium 0 (Tidak ada luka terbuka)	Kulit dalam keadaan baik, dengan bentuk tulang kaki yang menonjol
Stadium 1 (Luka Superfisialis)	Terbatas pada kulit lapisan epidermis dan dermis
<i>Deep wounds / ulcers</i>	
Stadium 2 (Luka lebih dalam)	Lesi terbuka dengan penetrasi ke tulang/tendon. Dapat dikategorikan sebagai ulkus diabetikum.
<i>Gangrene</i>	
Stadium 3 (ulkus dalam yang melibatkan tulang, sendi dan abses)	Penetrasi hingga dalam osteomyelitis, plantar abses atau infeksi hingga tendon.
Stadium 4 (ulkus dengan kematian jaringan)	Terlokalisir seperti pada ibu jari kaki, bagian depan kaki atau tumit. Gangrene sebagian, menyebar hingga sebagian dari jari kaki, kulit sekitarnya selulitis, gangrene lembab/kering.
Stadium 5 (ulkus dengan kematian jaringan)	Ulkus dengan kematian jaringan tubuh pada seluruh kaki.

Sedangkan menurut sistem *The University of Texas*, klasifikasi ulkus diabetik berdasarkan pada kedalaman ulkus dan kondisi infeksi serta iskemia (Clayton dan Elasy, 2009).

Tabel 2.2 Klasifikasi Ulkus Diabetik Berdasarkan UT System (Saskatchewan Ministry of Health, 2008)

Kedalaman	Derajat			
	0	1	2	3
A	Lesi ulkus pre atau post, epitelisasi	Luka superfisial, tidak termasuk tendon, fasia, dan tulang	Luka menyebar ke tendon dan fasia	Luka menyebar ke tulang dan persendian
B	Infeksi	Infeksi	Infeksi	Infeksi
C	Iskemia	Iskemia	Iskemia	Iskemia
D	Infeksi dan Iskemia	Infeksi dan Iskemia	Infeksi dan Iskemia	Infeksi dan Iskemia

2.1.4 Prinsip Perawatan Ulkus Diabetik

Untuk menurunkan dampak luka diabetikum menjadi ulkus diabetes, maka disusun rencana perawatan yang tepat (Perkeni, 2009). Perawatan luka merupakan salah satu tindakan mandiri perawat yang membutuhkan keahlian khusus mulai dari pengkajian luka sampai dengan merencanakan tindakan keperawatan. Perawatan ulkus diabetik meliputi pengkajian luka, pembersihan luka, debridemen, balutan luka (*wound dressing*), manajemen diabetes, dan manajemen nutrisi (Dealey, 2005; *Saskatchewan Ministry of Health*, 2008).

2.1.4.1 Pengkajian Luka

Penilaian dan klasifikasi ulkus diabetes sangat penting untuk membantu perencanaan terapi intervensi yang tepat dari berbagai pendekatan dan membantu memprediksi hasil tindakan. Perawat dapat mengidentifikasi tipe ulkus yang menunjukkan kondisi neuropati, iskemia, atau keduanya. Meminimalkan penekanan pada luka diperlukan untuk mencegah kerusakan jaringan yang lebih luas (Dealey, 2005). Selain itu, beberapa yang harus dikaji oleh perawat pada luka diabetikum antara lain mengkaji lokasi dan letak luka, stadium atau

klasifikasi luka, warna dasar luka, bentuk dan ukuran luka, status vascular, status neurogic dan tanda-tanda infeksi pada luka (Frykberg, 2002).

2.1.4.2 Pembersihan Luka

Pembersihan luka bertujuan untuk membuang jaringan nekrosis, cairan luka yang bersih, sisa balutan yang digunakan dan sisa metabolik tubuh pada luka agar kondisi luka tetap bersih. Pembersihan luka dengan cara irigasi atau mencuci dapat meningkatkan, memperbaiki, dan mempercepat proses epitelisasi penyembuhan luka dan menghindari kemungkinan terjadinya infeksi (Kartikaningtias, 2006).

Menurut pedoman klinik AHCPH (*The Agency for Health Care Policy and Research*), cairan pembersih yang dianjurkan dalam perawatan luka adalah Natrium Klorida 0.9% (NaCl 0,9%). Pemakaian antiseptik seperti *povidone iodine*, *iodophor*, larutan *sodium hypochlorite*, *hydrogen peroxide*, dan *acetic acid* dapat menyebabkan hambatan proses granulasi jaringan. Tekanan irigasi ulkus diabetik yang efektif dan aman adalah 4 p.s.i-15 p.s.i pada jarak 4-6 inci dari luka dengan menggunakan syringe 35 ml (dengan *angiocath* ukuran 19 atau jarum tumpul) atau dengan tekanan botol NaCL 0,9% 100 ml sekali pakai (*Saskatchewan Ministry of Health*, 2008).

2.1.4.3 Debridemen

Debridement adalah suatu tindakan untuk membuang jaringan nekrosis, callus dan jaringan fibrotik. Adanya jaringan nekrotik dapat memperpanjang respon inflamasi yang akan berpengaruh pada disfungsi selular dan memperlama proses penyembuhan. Jaringan mati yang dibuang sekitar 2-3 mm

dari tepi luka ke jaringan sehat. Debridement meningkatkan pengeluaran faktor pertumbuhan yang membantu proses penyembuhan luka (Bloomgarden, 2008; Wu *et al.*, 2007).

Metode debridement yang sering dilakukan yaitu surgical (sharp), autolitik, enzimatik, kimia dan mekanis. Metode surgical, autolitik dan kimia hanya membuang jaringan nekrosis sedangkan metode mekanis membuang jaringan nekrosis dan jaringan hidup.

- a. Surgical debridement 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.
- b. Debridemen autolitik, yaitu penggunaan balutan yang dapat mempertahankan kondisi lembab pada luka sehingga meningkatkan kemampuan tubuh untuk membersihkan luka itu sendiri.
- c. Debridement enzimatik menggunakan agen topikal yang akan merusak jaringan nekrotik dengan enzim proteolitik seperti papain, kolagenase, fibrinolisin - Dnase, papain - urea, 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.

- d. Debridement mekanis mengurangi dan membuang jaringan nekrotik pada dasar luka. Teknik debridement mekanis yang sederhana adalah pada aplikasi kasa basah-kering. 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; *Saskatchewan Ministry of Health*, 2008)

2.1.4.4 Balutan Luka

Penggunaan balutan yang efektif dan tepat menjadi bagian yang penting untuk memastikan penanganan ulkus diabetes yang optimal. Beberapa jenis balutan telah banyak digunakan pada perawatan luka serta didesain untuk mencegah infeksi pada ulkus (antibiotika), membantu debridement (enzim), dan mempercepat penyembuhan luka. Selain itu, keuntungan penggunaan balutan ini untuk mencegah dehidrasi jaringan dan kematian sel, akselerasi angiogenesis, serta memungkinkan interaksi antara faktor pertumbuhan dengan sel target (Doupis, 2008).

Berbagai teknik perawatan luka diabetikum telah berkembang meliputi teknik konvensional dan modern tergantung pada kondisi luka. Teknik konvensional menggunakan kasa, NaCl 0,9% dan antibiotic, sedangkan teknik modern menggunakan balutan sintetik seperti balutan alginate, balutan foam, hidropolimer, hidrokoloid, dan hidrogel (Milne, 2010).

2.1.4.5 Manajemen Diabetes

Pendidikan kesehatan yang penting dalam meningkatkan manajemen strategi dan pencegahan komplikasi kaki diabetik pada penderita diabetes antara lain :

- Bagaimana cara mengontrol kadar glukosa darah melalui pola makan, olahraga, serta terapi obat dan/atau insulin. Regulasi kadar gula darah yang baik dapat mencegah neuropati perifer atau mencegah keadaan yang lebih buruk pada pasien diabetes.
- Penderita diabetes harus memeriksa kakinya setiap hari, menjaganya agar tetap bersih dengan sabun dan air serta menjaga kelembaban kaki dengan pelembab topikal.
- Sepatu dan alas kaki harus dipilih secara khusus untuk mencegah adanya gesekan atau tekanan pada kaki.

(Frykberg, 2002; *Saskatchewan Ministry of Health*, 2008).

2.1.4.6 Manajemen Nutrisi

Salah satu tujuan utama management nutrisi pada diabetes adalah menghindari kenaikan kadar glukosa darah yang tajam dan cepat setelah makan. Manajemen nutrisi bagi pasien diabetes meliputi intake protein, energi, dan mikronutrien yang adekuat untuk mendukung proses penyembuhan dengan tetap mengoptimalkan manajemen kadar glukosa darah, kadar lipid darah, dan tekanan darah (*Saskatchewan Ministry of Health*, 2008).

2.2 Proses Penyembuhan Luka

2.2.1 Penyembuhan Luka Pada Kondisi Diabetes

Penyembuhan ulkus diabetik berbeda dengan proses penyembuhan luka biasa. Ulkus diabetes menyebabkan penurunan vaskulerisasi menyebabkan hipoksia dan peningkatan radikal bebas yang dapat menyebabkan peningkatan *advanced glycation end products* (AGE). Peningkatan AGE akan menyebabkan penurunan angiogenesis dengan cara merusak pembentukan pembuluh darah baru. Ketika terjadi penurunan pembuluh darah baru maka akan terjadi penurunan substansi penting untuk penyembuhan luka antara lain, *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF) (Abiko, 2010).

EGF berfungsi memfasilitasi regenerasi sel epidermal dan berperan dalam proses penyembuhan luka dengan menstimulasi proliferasi dan migrasi keratinosit, mendorong pembentukan granulasi jaringan dan menstimulasi morilisasi fibroblast (Hardwicke, 2008). Sedangkan PDGF dan FGF berperan dalam proses proliferasi fibroblast (Mathew, 2010). Penurunan proliferasi *fibroblast* akan menurunkan produksi kolagen. Penurunan produksi kolagen menyebabkan penyembuhan luka yang lemah dan waktu yang lebih panjang (Abiko, 2010).

2.2.1.1 Fase Koagulasi

Fase koagulasi merupakan awal proses penyembuhan luka dengan melibatkan platelet. Pengeluaran platelet akan menyebabkan vasokonstriksi dan terjadi koagulasi. Pada tahap ini terjadi adhesi, agregasi, dan degranulasi pada sirkulasi platelet di dalam pembentukan gumpalan fibrin. Pada saat terjadi perlukaan, cairan darah yang mengandung platelet memasuki area luka dan

melakukan kontak dengan kolagen serta ekstraselular matriks lainnya. Kontak ini mengakibatkan platelet mengeluarkan faktor pembeku darah bersamaan dengan pengeluaran *growth factor* esensial dan sitokin seperti *transforming growth factor beta* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *platelet-activating factor* (PAF), dan *insulin like growth factor I* (IGF-I) yang akan mempengaruhi edema jaringan dan awal inflamasi. Proses ini sebagai hemostatis dan pencegahan perdarahan yang lebih luas (Suriadi, 2004).

2.2.1.2 Fase Inflamasi

Pada fase ini terjadi destruksi dan penghancuran debris yang dilakukan oleh neutrofil atau polimorfonuklear (PMN). Polimorfonuklear adalah sel pertama yang menuju ke tempat terjadinya luka dan jumlahnya meningkat cepat yang berfungsi memfagositosis bakteri yang masuk. Adanya sel ini menunjukkan bahwa luka terkontaminasi, bila tidak terjadi infeksi sel polimorfonuklear berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat. Polimorfonuklear sebagai pertahanan primer terjadinya infeksi (Adeodatus, 2009).

Elemen imun seluler yang berikutnya adalah makrofag. Makrofag memfagosit patogen dan mensekresi sitokin serta *growth factor* seperti *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), *vaskular endothelial growth factor* (VEGF), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *interferon gamma* (IFN- γ), dan *interleukin-1* (IL-1). Mediator kimia ini juga akan merangsang infiltrasi, proliferasi, dan migrasi fibroblas dan sel endotelial. Pada fase inflamasi luka akan tampak eritema, bengkak, hangat dan nyeri, berlangsung 4 hari setelah injuri (Adeodatus, 2009).

2.2.1.3 Fase Poliferasi

Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia, karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblast. Fibroblast merupakan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. Fase proliferasi dimulai ketika luka telah bersih/tidak terdapat infeksi dan kontaminasi pada fase inflamasi. Pada fase proliferasi terjadi proses granulasi dan kontraksi. Fase ini dapat berlangsung antara hari ke-3 hingga hari ke-24 (Rainey, 2002).

Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi yang dapat dilihat secara makro melalui pengamatan luas granulasi pada penampakan luka. Pada fase ini makrofag dan limfosit masih ikut berperan. Tipe sel predominal mengalami poliferasi dan migrasi termasuk sel epitelial, fibroblas, dan sel endotelial. Proses ini tergantung pada metabolik, konsentrasi oksigen, dan faktor pertumbuhan (Suriadi, 2004).

Proses selanjutnya epitelisasi, dimana proses ini meningkatkan produksi *extracellular matrix* (ECM), *growth factor*, sitokin dan angiogenesis melalui pelepasan faktor pertumbuhan seperti *keratinocyte growth factor* (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Epidermal yang mencakup sebagian besar keratinosit mulai bermigrasi dan mengalami stratifikasi dan diferensiasi untuk menyusun kembali fungsi *barrier* epidermis yang dimulai dari pinggir luka dan akhirnya membentuk barrier yang menutupi permukaan luka. Untuk membentuk jaringan baru menutup luka, *fibroblast* merubah strukturnya menjadi *myofibroblast* yang mempunyai kapasitas melakukan kontraksi pada jaringan (Suradi, 2004).

Selama epitelisasi sel epitel baru tumbuh di atas permukaan luka untuk membentuk lapisan luar yang baru yang dapat dikenali dengan warnanya putih

bersemu merah dan semi transparan. Proses ini terjadi pada lingkungan yang lembab (Dealey, 2005).

2.2.1.4 Fase Remodelling

Fase ini dimulai minggu ke-3 setelah perlukaan dan dapat berlangsung hingga 2 tahun. Pada fase *remodelling* (maturasi) banyak terdapat komponen matriks. Komponen *hyaluronic acid*, *proteoglycan* dan kolagen yang berdeposit selama perbaikan berguna untuk memudahkan perlekatan pada migrasi seluler dan menyokong jaringan. Serabut-serabut kolagen meningkat secara bertahap dan bertambah tebal kemudian disokong oleh *proteinase* untuk perbaikan sepanjang garis luka (Suriadi, 2004). Kolagen baru menyatu, menekan pembuluh darah dalam penyembuhan luka, sehingga bekas luka menjadi rata, tipis dan garis putih (Argamula, 2008).

Remodeling kolagen selama pembentukan skar tergantung pada sintesis dan katabolisme kolagen secara terus-menerus (Suriadi, 2004). Untuk mencapai penyembuhan optimal diperlukan keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan. Kolagen yang berlebihan akan terjadi penebalan jaringan parut atau *hypertrophic scar*, sebaliknya produksi yang berkurang menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka. (Argamula, 2008).

Tabel 2.3. Fase penyembuhan luka (Mohammad *et.al*, 2013)

<i>Phases of Healing</i>	<i>Days of Post Injury</i>
<i>Hemostasis</i>	<i>Immediate</i>
<i>Inflammation</i>	<i>Day 1-4</i>
<i>Proliferation</i>	<i>Day 4-21</i>
<i>Granulation</i>	
<i>Contracture</i>	
<i>Remodelling</i>	<i>Day 21-2 year</i>

2.2.2 Kriteria Luka Sembuh

Pada dasarnya proses penyembuhan luka sama untuk setiap cedera jaringan lunak. Begitu juga halnya dengan kriteria sembuhnya luka pada tipe cedera jaringan luka baik luka ulserasi kronik, seperti decubitus dan ulkus tungkai, luka traumatik, misalnya laserasi, abrasi dan luka bakar, atau luka akibat tindakan bedah (Morison, 2003).

Luka sembuh adalah kondisi luka dengan kriteria hilangnya pus, munculnya granulasi, terangkatnya jaringan nekrosis, terjadinya epitelisasi, ukuran luka mengecil dan menyatu, hilangnya scar (Handian, 2006).

Kriteria penyembuhan luka dibagi menjadi 3 macam antara lain (Morison, 2003) :

2.2.2.1 Healing By Primary Intention

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

Fase-fase pada *intention*:

- a. Fase inisial berlangsung 3-5 hari
- b. Sudut insisi merapat, migrasi sel epitel, mulai pertumbuhan sel.
- c. Fase granulasi

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

d. Fase kontraktur scar

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

2.2.2.2 Healing By Secondary Intention

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

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

2.2.2.3 Healing By Tertiary Intention

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

2.3 Kontraksi Luka

Kontraksi luka yang berfungsi dalam memfasilitasi penutupan luka. Kontraksi adalah peristiwa fisiologis yang menyebabkan terjadinya penutupan luka pada luka terbuka. Kontraksi terjadi bersamaan dengan sintesis kolagen. Hasil dari kontraksi akan tampak dimana ukuran luka akan tampak semakin mengecil dan menyatu. Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai faktor pertumbuhan yang dibentuk oleh makrofag dan platelet (Suriadi, 2004).

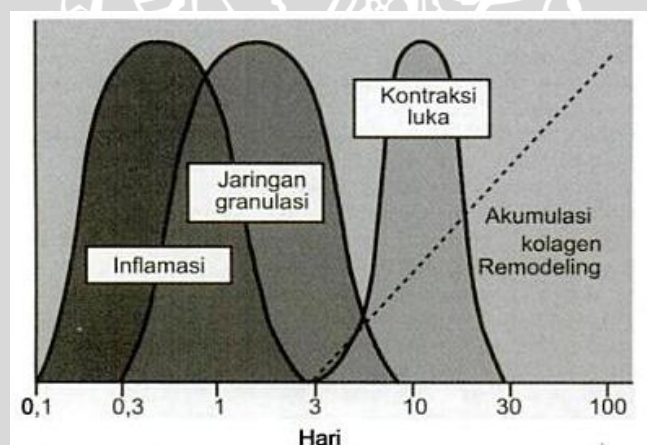
2.3.1 Mekanisme Kontraksi Luka

Pada luka terbuka, sekeliling kulit yang tidak luka tertarik menutup luka sebagai proses kontraksi luka. Kulit yang tertarik memiliki struktur dermis normal. Kontraksi luka adalah gerakan sentripetal seluruh kulit dari tepi luka menuju arah tengah luka. Hasil dari kontraksi akan tampak dimana ukuran luka akan tampak semakin mengecil dan menyatu (Suriadi, 2004). Proses terjadinya kontraksi luka bersamaan dengan sintesis kolagen. Kontraksi luka dimulai pada hari ke-4 (Potter and Perry, 2005) dan maksimal berlanjut sampai hari ke-12 atau ke-15, tapi juga bisa berlanjut apabila luka tetap terbuka (Chen et al., 2007).

Sel yang banyak ditemukan pada kontraksi luka adalah myofibroblas. Sel ini berasal dari fibroblas normal tetapi mengandung actin mikrofilamen di sitoplasmanya dan terdapat di seluruh tubuh. Semakin banyak fibroblas pada luka maka semakin besar daya kontraksi luka sehingga sisi luka akan tertarik dan menyebabkan ukuran luka semakin mengecil (Prasetyo et al., 2010). Selama pembentukan jaringan granulasi, fibroblas berangsur-angsur berubah menjadi

myofibroblas (Chen et al., 2007). Diferensiasi fibroblas menjadi myofibroblas disebabkan oleh TGF- β 1 yang mengatur ekspresi α -smooth muscle actin (α -SMA) (Atiyeh et al., 2009). Kemampuan miofibroblas menarik luka yaitu bergerak ke arah tengah luka rata – rata 0,6 sampai 0,75 mm / hari (Asmarajaya, 2011).

Ada dua teori tentang bagaimana myofibroblas ini mendorong tepi-tepi luka untuk mengurangi ukuran luka 80% dalam waktu 10 hari. Salah satu teori (teori bingkai gambar) mengatakan bahwa myofibroblas bekerja dibalik tepi luka dan mendorong tepi luka ke depan dan kearah bagian tengah. Teori lain mengatakan bahwa myofibroblas pada bagian tengah luka mendorong tepi-tepi luka ke arahnya. Bukti yang ada sekarang lebih mendukung teori bingkai gambar, walaupun kemungkinan, kedua mekanisme ini timbul bersama-sama (Sabiston, 1995).



Gambar 2.2 Fase-Fase Penyembuhan Luka (Mitchel, 2008)

2.3.2 Mengukur Kontraksi Luka

Luas luka sebagai pengkajian awal untuk memantau kondisi luka dan proses penyembuhan luka sehingga dapat menentukan perawatan luka yang tepat bagi pasien. Pengecilan luas luka dapat menjadi tanda luka yang akan sembuh. Hal ini terjadi karena luas luka sebagai indikator terjadinya kontraksi

luka, ketika luas luka mengecil maka kontraksi luka berjalan dengan baik. Luas luka mengindikasikan laju penyembuhan luka dan menjadi patokan awal efek manajemen luka (Dealey, 2005).

Mengukur luas luka dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu:

1. *Tracing*

Sistem *tracing* adalah pengukuran luas permukaan luka menggunakan mika (plastik tipis) dan kertas milimeter. Mika ditempelkan pada luka untuk membuat pola area luka. Hasil area luka yang tergambar pada mika dicetak pada kertas millimeter dengan cara menempatkan mika diatas kertas millimeter.

Luas luka dapat diketahui dengan menghitung kotak yang ada pada kertas millimeter. Kekurangan metode ini adalah sering terjadi kesalahan penghitungan pada kertas millimeter (Dealey, 2005).

2. *Measurement*

Metode *measurement* adalah metode sederhana mengukur panjang dan lebar luka, lalu mengkalikan panjang dan lebar sehingga didapatkan luas luka. Kelebihan Metode ini adalah cukup mudah dan menggunakan waktu singkat. Kekurangan metode ini adalah kurang akurat jika digunakan untuk mengukur luka besar dan luka dengan bentuk *irregular* (Dealey, 2005).

3. *Photography*

Baru-baru ini, metode komputerisasi canggih telah dikembangkan, sehingga dapat mengukur luas permukaan luka. Metode ini memberikan tingkat signifikan lebih tinggi dari metode pengukuran luas luka yang lain. Kamera digital digunakan untuk

mengambil penampakan luka. foto yang diambil dimasukkan ke program komputer, di mana program dapat menghitung luas permukaan luka (Dealey, 2005).

2.4 Cacing Tanah (*Pheretima aspergillum*)

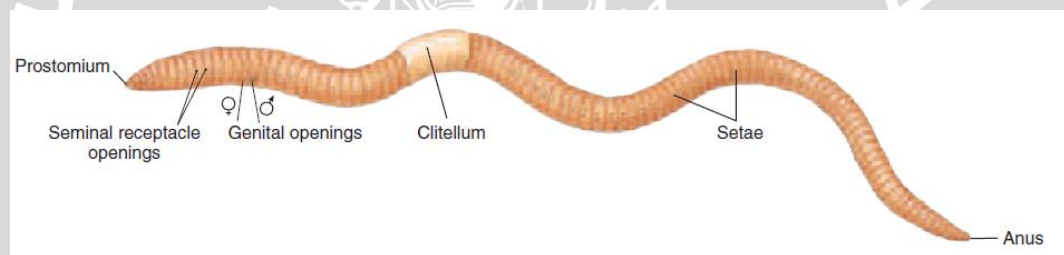
2.4.1 Deskripsi Hewan

Cacing tanah merupakan organisme detritivora yaitu organisme yang memakan bahan organik dan diubah menjadi partikel organik yang lebih kecil strukturnya (Ashori dan Martono, 2009). Cacing tanah hidup di tanah yang lembab dan kaya zat organik seperti dibawah pohon atau tumpukan bahan organik. Habitat alami cacing tanah adalah tanah dengan suhu 15°C-25°C, kelembaan 15%-50%, dan pH netral (7,2). Cacing tanah dapat hidup hingga usia 5 tahun bergantung pada kondisi lingkungannya (Santoso, 2002).

Cacing tanah merupakan organisme yang bermanfaat bagi kehidupan manusia dan tersebar hampir di seluruh permukaan bumi. Selain sebagai organisme penyubur tanah, cacing tanah memiliki banyak manfaat lain. Cacing tanah telah banyak digunakan untuk ramuan obat baik untuk pencegahan maupun pengobatan dan bahan dasar kosmetika (Santoso, 2002).

Secara morfologi, tubuh cacing tanah tersusun atas segmen-segmen yang berbentuk cincin dan setiap segmen memiliki seta kecuali pada 2 segmen pertama. Seta adalah struktur seperti rambut yang berfungsi untuk menggali substrat dan memegang pasangan saat kopulasi, serta sebagai alat gerak cacing tanah. Cacing tanah memiliki mulut pada ujung anterior (tidak bersegmen) yang disebut prostomium. Organ reproduksi cacing tanah baik organ kelamin jantan dan betina, terletak pada beberapa segmen bagian anterior tubuhnya. Secara

umum organ kelamin jantan terdiri dari dua pasang testis, yang terletak pada segmen ke-10 dan 11, sedangkan organ kelamin betina yaitu ovarium terletak pada segmen ke-13. Setelah dewasa akan terjadi penebalan epitelium pada posisi segmen tertentu membentuk klitelum (tabung peranakan atau rahim). Klitelum tersebut dapat berwarna lebih pekat atau lebih pudar dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya. Sel sperma yang dipertukarkan disimpan dalam klitelum untuk kemudian diselubungi mukus membentuk kokon. Kokon dilepas dalam tanah dan berkembang menjadi embrio yang siap menjadi individu baru. Perkembangbiakan vegetatifnya dengan cara fragmentasi tubuh yang diikuti dengan regenerasi (Roslim *dkk.*, 2013; Ashori dan Martono, 2009).



Gambar 2.3 Morfologi Cacing Tanah (Hickman *et al.*, 2006)

Pheretima aspergillum yang dikenal masyarakat Indonesia dengan nama cacing kalung dan oleh masyarakat China dikenal dengan nama dilong (naga tanah) memiliki ukuran tubuh lebih besar dibandingkan cacing tanah jenis lain. Panjang tubuhnya dapat mencapai 30 cm dengan diameter mencapai 10 mm dengan warna tubuh dominan coklat keunguan. Jumlah segmennya mencapai 150 dan klitelum terdapat pada sekitar segmen ke-15. Gerakannya cukup gesit apabila disentuh. *Pheretima aspergillum* banyak dijumpai pada saat musim hujan sebagai pemakan humus terutama dibawah robohan pohon pisang (Santoso, 2002).

Kandungan gizi cacing tanah sangat bergantung pada jenis, habitat, media hidup, dan keadaan alam. Umumnya cacing tanah tidak mengandung senyawa toksik karena mampu mengakumulasi logam berat dalam jumlah yang cukup tinggi (Santoso, 2002). Cacing tanah mengandung asam amino yang sangat mirip dengan ikan dan berpotensi lebih unggul daripada daging (Anitha dan Jayraaj, 2012).

Tabel 2.4 Komposisi senyawa kimia cacing tanah (Santoso, 2002)

Senyawa Kimia	Jumlah (% bobot kering)
Protein (N X 6,25)	62 – 64
Lemak (ekstra eter)	7 – 10
Kalsium	0,55
Fosfor	1,0

Tabel 2.5 Kandungan asam amino cacing tanah (Sofyan, 2007)

Asam Amino Esensial	Kandungan (%)	Asam Amino Non Esensial	Kandungan (%)
- Arginin	4,13	- Sistein	2,29
- Histidin	1,56	- Glisin	2,92
- Isoleusin	2,58	- Serin	2,88
- Leusin	4,84	- Tirosin	1,36
- Lisin	4,33		
- Metionin	2,18		
- Fenilalanin	2,25		
- Treonin	2,95		
- Valin	3,01		

2.4.2 Taksonomi

Cacing tanah (*Pheretima aspergillum*) atau yang sering disebut dengan *earthworm* memiliki taksonomi sebagai berikut: (Santoso, 2002)

Kingdom : Animalia

Sub-kingdom : Metazoa

Filum : Annelida
Kelas : Oligochaeta
Famili : Megascolecidae
Genus : Pheretima
Spesies : *Pheretima aspergillum*



Gambar 2.4 *Pheretima aspergillum* (Santoso, 2002)

2.4.3 Kandungan Kimia

2.4.3.1 G-90 Glikolipoprotein

G-90 merupakan glikolipoprotein aktif pada *Pheretima aspergillum* yang mengandung makromolekul. G-90 terdiri atas beberapa faktor pertumbuhan yaitu *insulin like growth factor I* (IGF-I), *immunoglobulin like growth factor* (IgGF-I), *epidermal growth factor* (EGF) dan *serine protease* (Chang *et al.*, 2011b). G-90 memiliki efek protektif melawan toksisitas H₂O₂, menstimulus pertumbuhan sel, serta memiliki aktivitas antibakterial, antikoagulan, fibrinolisis, mitogenik, dan juga antioksidan. Hal ini menyebabkan G-90 berperan dalam regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. Secara *in vivo*, G-90 yang diberikan secara langsung pada kulit yang terluka dapat meningkatkan sintesis EGF dan FGF (*fibroblast growth factor*) dan meningkatkan proliferasi sel yang mendukung proses penyembuhan luka (Chang *et al.*, 2011a).

2.4.3.2 Polifenol

Polifenol (polyphenol) adalah kelompok bahan kimia dengan lebih dari satu unit fenol per molekul. Secara garis besar polifenol memiliki sifat sebagai antibakteri dengan mekanisme kerjanya dengan merusak membran sel bakteri (Akiyama *et al*, 2001). Polifenol dalam ekstrak *Pheretima aspergillum* berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Antioksidan yang ada mampu menetralkan radikal bebas yang memiliki efek merusak terhadap sel-sel dan jaringan tubuh. Sebagai antioksidan, kandungan polifenol ekstrak etanol *Pheretima aspergillum* meliputi *Glutathione* (GSH), *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (CAT), dan *Glutathione Peroxidase* (GPx) (Chang *et al.*, 2011c). Sel tubuh memiliki mekanisme pertahanan meliputi antioksidan enzimatik seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (CAT), dan *Glutathione Peroxidase* (GPx), *Glutathione S Transferase* (GST), *Glutathione Reductase* (GR), dan antioksidan non enzimatik seperti *Glutathione* (GSH), vitamin E, dan vitamin C. Cacing tanah merupakan sumber potensial antioksidan baik enzimatik maupun non enzimatik (Anitha dan Jayraaj, 2012).

2.4.3.3 Epidermal Growth Factor (EGF)

EGF merupakan polipeptida dari asam amino 53 yang terlibat dalam pertumbuhan sel normal, *oncogenesis* dan penyembuhan luka. Famili EGF terdiri dari 4 protein: EGF, hTGF-alpha, heparin-binding EGF, dan amphiregulin. Semua famili tersebut memiliki struktur yang serupa, bereaksi pada reseptor permukaan sel dan memiliki efek biologis yang sama. EGF memfasilitasi regenerasi sel epidermal dan berperan penting dalam proses penyembuhan luka epidermal melalui stimulasi proliferasi dan migrasi keratinosit. EGF berikatan dengan

reseptor spesifik pada permukaan sel yang disebut sebagai EGFR (*Epidermal growth factor receptor*). (Hardwich, 2008).

EGFR merupakan famili dari reseptor *tyrosine kinases* yang meliputi 3 reseptor lainnya (erbB2/HER-2, erbB3/HER-3, and erbB4/HER-4). Reseptor ini terpasang pada membran sitoplasma dan memiliki struktur serupa yang tersusun atas domain *extracellular ligand-binding*, yaitu sebuah bagian transmembran hidrofobik dan sebuah domain *intracytoplasmic tyrosine kinase* yang berimplikasi pada kontrol pertumbuhan dan proliferasi sel (Maurizio, 2006).

2.4.4 Efek Farmakologis

2.4.4.1 Antiinflamasi

Penelitian Omar *et al* (2012) menunjukkan efek antiinflamasi ekstrak cacing tanah pada edema kaki tikus albino yang diinduksi histamin. Hasil menunjukkan ekstrak cacing tanah dosis 100 mg/kg dapat menurunkan volume edema kaki tikus serupa dengan indometasin yang merupakan agen antiinflamasi. Hal ini menunjukkan aktivitas antihistamin pada cacing tanah mampu menghambat mediator inflamasi. Penelitian yang dilakukan Balamurugan *et al* (2007) menunjukkan pemberian pasta cacing tanah dengan dosis 80 mg/kg memiliki efek lebih baik daripada pemberian aspirin dalam menurunkan volume edema kaki tikus albino Wistar yang diinduksi *carageenan*. Hal ini disebabkan kandungan antiinflamasi pada cacing tanah dapat mempengaruhi sintesis kinin, prostaglandin, bradikinin, dan lisosim. Sehingga terbukti bahwa cacing tanah mengandung agen antiinflamasi.

2.4.4.2 Antioksidan

Ekstrak cacing tanah memiliki efek antioksidan dengan menghambat peroksidasi lipid dan melindungi jaringan kulit dari radikal bebas. Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme yang menimbulkan terbentuknya prooksidan dalam bentuk *reactive oxygen species* (ROS) meliputi anion superoksida (O_2^-), anion hidroksil (OH^-), dan anion hidrogen peroksida (H_2O_2). SOD melindungi sel dari O_2^- yang menyebabkan kerusakan membran dan struktur sel. CAT terutama berperan dalam menguraikan H_2O_2 menjadi H_2O . GPx memiliki peran penting dalam menghambat hidroperoksida lipid sedangkan GSH dapat menangkap ROS secara non enzimatis atau melalui reaksi yang dikatalis oleh GPx (Anitha dan Jayraaj, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Omar *et al* (2012) menunjukkan pemberian ekstrak cacing tanah dosis 100 mg/kg dapat meningkatkan level GSH dan aktivitas SOD dan CAT pada jaringan hepatis tikus albino yang diinduksi CCl_4 .

2.4.4.3 Antibakteria

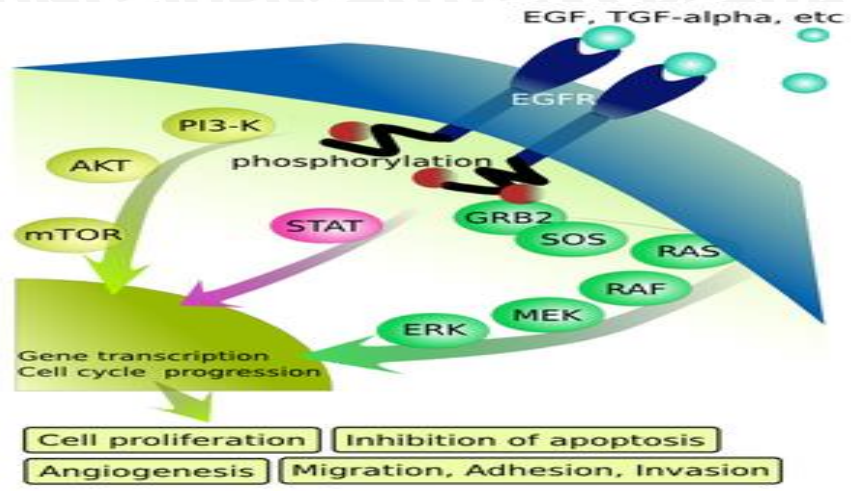
Pada sebuah riset yang dilakukan oleh Hatti (2014) menunjukkan efek antibakterial ekstrak cacing tanah yang diujikan pada bakteri *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, dan *Bacillus*. Spesies bakteri dikultur secara terpisah pada *nutrient broths* hingga mencapai 10^{-7} cfu/ml dan hasil kultur 18-24 jam dipindahkan pada *agar plate*. *Paper disks* 6 mm kemudian diberi 20 μ l fraksi *coelomic fluid* dari cacing tanah dan diinkubasi dalam inkubator $37^\circ C$ selama 24 jam. Aktivitas antibakterial diukur dalam mm luas zona inhibisi. Hasil menunjukkan terdapat zona inhibisi 9 mm-10 mm pada jenis bakteri

Escherichia coli, *Proteus*, dan *Staphylococcus aureus* dan zona inhibisi 5mm-7mm pada *Pseudomonas* dan *Bacillus*.

2.4.5 Mekanisme Ekstrak Cacing Tanah dalam Meningkatkan Kontraksi Luka

Ikatan EGF dengan EGFR mengaktifasi 4 jalur utama yaitu jalur phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase), signal transducer and activator of transcription (STAT), phospholipase C-protein kinase C (PLC-PKC) dan Ras-mitogen-activated protein kinase (Ras-MAPK). Keseluruhan jalur ini memiliki implikasi pada kontrol pertumbuhan dan proliferasi. EGF-R yang memperantarai aktivasi PLC dan MAPK mengarahkan pada migrasi dan invasi sel. Peran jalur MAPK pada reseptor EGFR memperantarai *signaling pathway* pada fibroblas. Jalur MAPK terutama terdiri atas *extracellular signal-regulated kinases* (Erk1/2), *c-Jun N-terminal kinases* (JNKs) dan p38s (Maurizio, 2006).

ERK terutama teraktivasi oleh mitogen dan faktor pertumbuhan selama proliferasi dan diferensiasi sel. Jnks dan p38 memiliki peran dalam perkembangan, proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Aktivasi dari EGFR akan berdampak pada proliferasi fibroblast dan kontraksi luka. Kontraksi kolagen dari fibroblas bergantung pada EGFR dan *signaling pathway* ini melibatkan aktivitas AP-1 dan ekspresi MMP yang diperantarai jalur ERK dan JNK (Kajanne *et al.*, 2007).



Gambar 2.5 EGF Signaling Pathway (Maurizio, 2006)

2.5 Tikus Wistar

2.5.1 Karakteristik Tikus

Rattus norvegicus merupakan spesies tikus yang sering digunakan untuk uji coba laboratorium. Tikus ini memiliki tingkat adaptasi yang tinggi terhadap lingkungan dan termasuk hewan yang relatif jinak. Percobaan yang dilakukan di laboratorium memerlukan hewan yang sudah jinak untuk mempermudah peneliti dalam melakukan perlakuan, misalnya injeksi dan lainnya (Kaliste, 2007).



Gambar 2.6 Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) (Siska, 2013)

Tabel 2.6 Karakteristik Tikus Galur Wistar (Clause, 1998)

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

2.5.2 Kandang Tikus

Prinsip kandang tikus laboratorium adalah mudah dibersihkan, tahan gigitan, cukup kuat atau tidak mudah rusak, tahan lama dan tikus tidak dapat lepas tetapi dapat tampak dari luar. Kandang harus tetap kering dan bersih, serta memberi ruang yang cukup untuk tikus dapat bergerak dengan bebas dalam berbagai posisi. Kandang tikus harus dilengkapi makanan dan minuman yang mudah dicapai oleh tikus. Pembersihan kandang dilakukan minimal 2 kali dalam satu minggu. Alas kandang tikus juga harus diperhatikan dan berprinsip untuk menjaga tikus tetap kering. Alas yang dapat digunakan antara lain sekam, kayu halus, atau kain handuk (*National Academy of Science, 2010*). Salah satu alasan mengapa tidak dianjurkan terlalu banyak tikus di satu kandang adalah terlalu berdesak-desakan sehingga suhu badan meningkat di atas normal.

2.5.3 Nutrisi Tikus

Kebutuhan pakan bagi seekor tikus setiap harinya kurang lebih sebanyak 10% dari bobot tubuhnya jika pakan tersebut berupa pakan kering dan dapat ditingkatkan sampai 15% dari bobot tubuhnya jika pakan yang dikonsumsi berupa pakan basah. 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. Sedangkan untuk kebutuhan minum seekor tikus setiap hari kira-kira 15-30 ml air (Laksono, 2009).

