

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

2.1.1. Definisi Hiperglikemi

Hiperglikemi merupakan respon stress yang terjadi pada individu dalam kondisi sakit yang timbul karena beberapa hal seperti resistensi insulin, defisiensi insulin, gangguan metabolisme glukosa serta efek dari obat-obatan tertentu seperti katekolamin, glukokortikoid dan pemberian dekstrosa eksogen (Montori VM *et.al.*, 2002). Secara umum hiperglikemi didefinisikan sebagai keadaan dimana kadar gula darah ≥ 126 mg/Dl. Hiperglikemi biasanya disebabkan defisiensi insulin, seperti yang dijumpai pada diabetes tipe 1 atau karena penurunan responsivitas sel terhadap insulin seperti yang dijumpai pada diabetes tipe 2.

Hiperglikemi adalah masalah umum yang terjadi pada pasien rawat inap, terutama pasien sakit kritis dan pasien dengan diabetes mellitus . Risiko hiperglikemi juga dapat meningkat pada pasien yang dengan infus dekstrosa yang terkonsentrasi sebagai tambahan nutrisi tubuh (Butler, 2005). Pada kondisi Hiperglikemi yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi seperti gangguan elektrolit dan meningkatnya resiko infeksi.

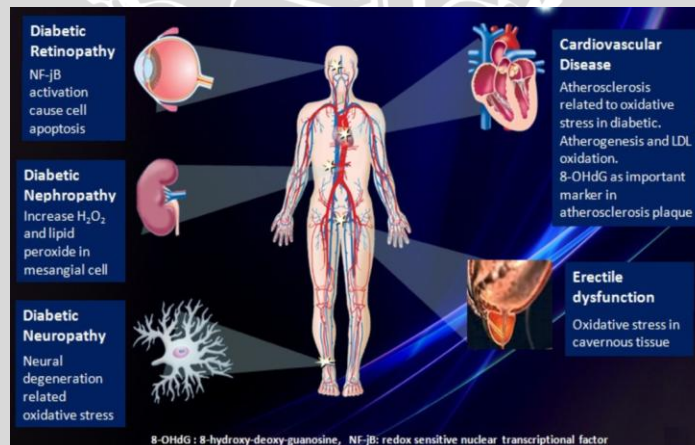
Penatalaksanaan hiperglikemi yaitu dengan mengurangi komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler pada penderita hiperglikemi serta mengurangi infeksi nosokomial dan luka pada pasien hiperglikemia dan diabetes perioperatif (Butler, 2005).

2.1.2. Klasifikasi Hiperglikemi

a. Hiperglikemi Kronis

Hiperglikemi kronis merupakan karakteristik dari kondisi diabetes dimana toksisitas glukosa merupakan penyebab utama dari komplikasi diabetes (Reusch JE, 2003). Toksisitas glukosa dapat diindikasikan sebagai kondisi klinis dimana diabetes dalam kondisi terburuk. Pada kondisi hiperglikemi kapasitas sekresi insulin dari sel β - sel pankreas mengalami penurunan dan peningkatan resistensi insulin menyebabkan hiperglikemi lebih lanjut, pada akhirnya siklus ini menyebabkan ketidakmampuan total sel β mensekresikan insulin (LeRoith D, 2002).

Hiperglikemi kronis dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular (retinopati, neuropati atau nefropati) dan makrovaskular (kardiovaskular) (Yamagishi, 2005).



Gambar 2.1. Komplikasi Hiperglikemi kronis oleh Stres Oksidatif (Rabiul Z dan Harsinen S, 2013)

b. Hiperglikemi Akut

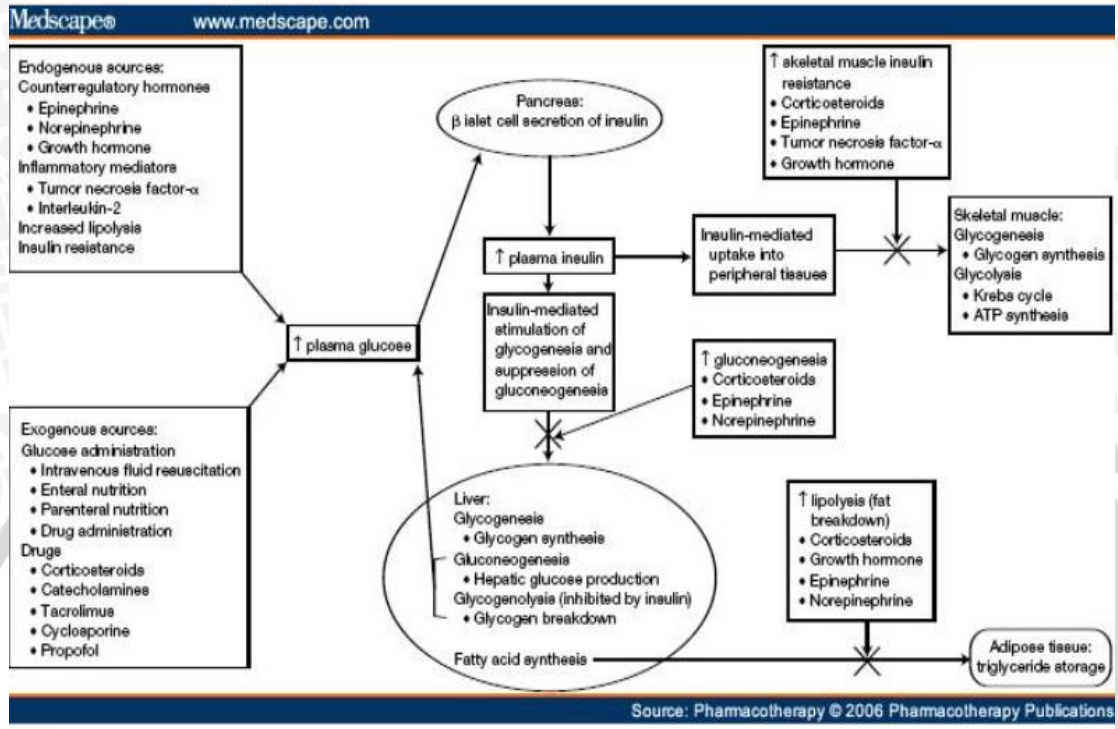
Hiperglikemi pada fase akut menyebabkan penurunan fungsional neutrofil dan merupakan faktor resiko yang menyebabkan infeksi pada periode perioperatif (Shinji *et al.*, 2009). Pada pasien diabetes terjadi penurunan fungsi kekebalan tubuh dan terjadi peningkatan aktivitas bakteri sehingga fokus dalam penanganan sangat penting untuk menghindari meluasnya infeksi. Hal ini masih menjadi masalah utama dibidang kedokteran dan keperawatan (Shinji *et al.*, 2009).

Selain itu disamping infeksi, salah satu akibat dari hiperglikemi akut adalah terjadinya koma diabetes. Koma diabetes terdiri dari 3 macam yaitu koma ketoasidosis akibat hiperglikemia, ketotic hiperosmolar non koma tanpa ketoasidosis, dan asidosis laktat (Clement *et al.*, 2004).

2.1.3. Etiologi dan Patofisiologi Hiperglikemi

Patofisiologi pada kondisi hiperglikemi yang terjadi pada pasien dengan komplikasi dapat disebabkan oleh kombinasi beberapa faktor penyebab dimana kedua faktor tersebut adalah faktor Endogen dan Eksogen yang mempengaruhi kondisi penderita terhadap stress yang disebabkan oleh hiperglikemi. Pentingnya identifikasi dan pemahaman lebih dalam tentang penyebab hiperglikemi pada kondisi pasien terutama dengan komplikasi adalah salah satu strategi dalam penanganan hiperglikemi. Pasien tanpa riwayat diabetes yang mengalami hiperglikemi mempunyai resiko infeksi yang sama dengan pasien dengan diabetes.

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



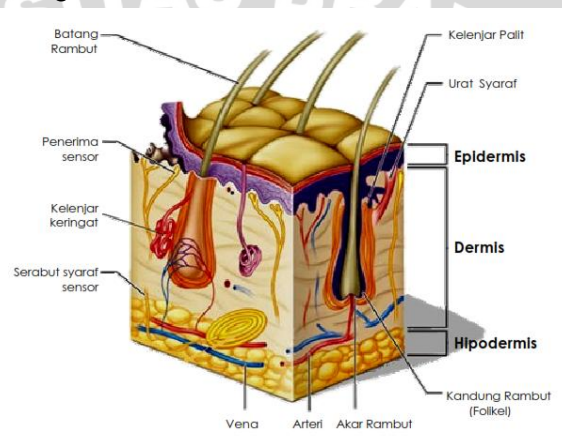
Gambar 2.2. Patofisiologi Hiperglikemi "Barrier to Glucose Control in the Intensive Care Unit" (Kevin and Paul, 2006)

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

2.2. Anatomi Fisiologi Kulit

2.2.1. Anatomi Kulit

Menurut *Anatomy and Physiology of Adult Friction Ridge Skin*, kulit merupakan organ yang terdiri dari 3 lapisan anatomi yaitu Epidermis, Dermis dan Hipodermis. Sebagai gambaran, penampang lintang dan visualisasi struktur lapisan kulit tersebut dapat dilihat pada gambar berikut :



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

1. Epidermis

Epidermis merupakan bagian kulit paling luar yang memiliki ketebalan berbeda-beda pada bagian tubuh manusia. Epidermis terdiri dari beberapa lapisan sel yaitu Keratinosit, Langerhans cells dan sel merkel. Keratinosit adalah sel-sel yang mengalami diferensiasi dan semakin menghilang saat dipermukaan sel. Lapisan ini merupakan lapisan pelindung. Epidermis melekat erat pada dermis karena secara fungsional epidermis memperoleh zat-zat makanan dan cairan antar sel dari plasma yang merembes melalui dinding-dinding kapiler dermis ke dalam epidermis. Pada epidermis dibedakan atas lima lapisan kulit, yaitu:

a. *Stratum Corneum* (Lapisan tanduk)

merupakan lapisan epidermis yang paling atas, dan menutupi semua lapisan epiderma lebih ke dalam. Lapisan tanduk terdiri atas beberapa lapis sel pipih, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna dan sangat sedikit mengandung air. Pada telapak tangan dan telapak kaki jumlah baris *keratinosit* jauh lebih banyak, karena di bagian ini lapisan tanduk jauh lebih tebal. Lapisan tanduk ini sebagian besar terdiri atas keratin yaitu sejenis protein yang tidak larut dalam air dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Pada saat terlepas, kondisi kulit akan terasa sedikit kasar sampai muncul lapisan baru. Proses pembaruan lapisan tanduk, terus berlangsung sepanjang hidup, menjadikan kulit ari memiliki *self repairing capacity* atau kemampuan memperbaiki diri. Bertambahnya usia dapat menyebabkan proses keratinisasi berjalan lebih lambat. Ketika usia mencapai sekitar 60 tahunan, proses keratinisasi, membutuhkan waktu sekitar 45 - 50 hari, akibatnya lapisan tanduk yang sudah menjadi lebih kasar, lebih kering, lebih tebal, timbul bercak-bercak putih karena *melanosit* lambat bekerja dan penyebaran *melanin* tidak lagi merata serta tidak lagi cepat digantikan oleh lapisan tanduk baru. Daya elastisitas kulit pada lapisan ini sangat kecil, dan lapisan ini sangat efektif untuk mencegah terjadinya penguapan air dari lapis-lapis kulit lebih dalam sehingga

mampu memelihara tonus dan turgor kulit, tetapi lapisan tanduk memiliki daya serap air yang cukup besar.

b. *Stratum Lucidum*

Terletak tepat di bawah lapisan tanduk, dan dianggap sebagai penyambung lapisan tanduk dengan lapisan berbutir. Lapisan bening terdiri dari protoplasma sel-sel jernih yang kecil-kecil, tipis dan bersifat translusen sehingga dapat dilewati sinar (tembus cahaya). Lapisan ini sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki. Proses keratinisasi bermula dari lapisan bening.

c. *Stratum Granulosum*

Tersusun oleh sel-sel keratinosit berbentuk kumparan yang mengandung butir-butir di dalam protoplasmanya, berbutir kasa dan berinti mengerut. Lapisan ini tampak paling jelas pada kulit telapak tangan dan telapak kaki.

d. *Stratum Spinosum*

Terdiri atas sel-sel yang saling berhubungan dengan perantaraan jembatan-jembatan protoplasma berbentuk kubus. Jika sel-sel lapisan saling berlepasan, maka seakan-akan selnya bertaju. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Sel-sel pada lapisan taju normal, tersusun menjadi beberapa baris. Bentuk sel berkisar antara bulat ke bersudut banyak (*polygonal*), dan makin ke arah permukaan kulit makin besar ukurannya. Di antara sel-sel taju terdapat celah antar sel halus yang berguna untuk peredaran

cairan jaringan ekstraseluler dan pengantaran butir-butir melanin. Sel-sel di bagian lapis taju yang lebih dalam, banyak yang berada dalam salah satu tahap mitosis. Kesatuankesatuan lapisan taju mempunyai susunan kimiawi yang khas; inti-inti sel dalam bagian basal lapis taju mengandung kolesterol, asam amino dan *glutation*

e. *Stratum Basale*

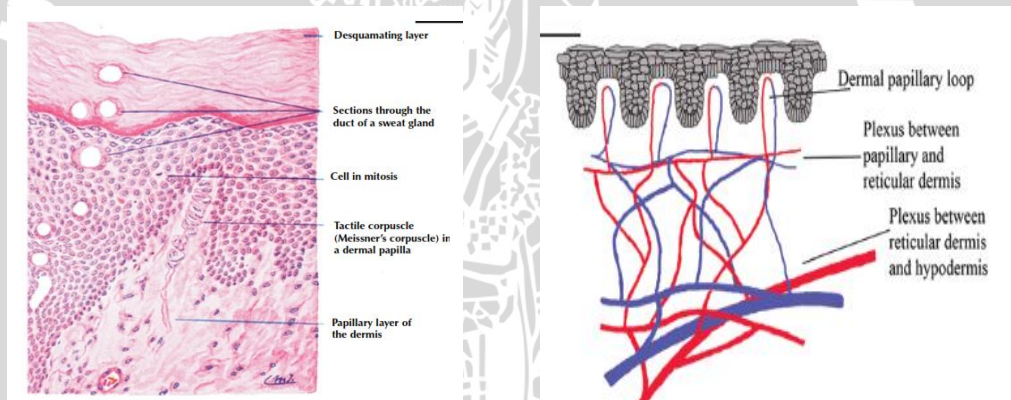
Merupakan lapisan terbawah epidermis, dibentuk oleh satu baris sel torak (silinder) dengan kedudukan tegak lurus terhadap permukaan dermis. Alas sel-sel torak ini bergerigi dan bersatu dengan lamina basalis di bawahnya. Lamina basalis yaitu struktur halus yang membatasi epidermis dengan dermis. Pengaruh lamina basalis cukup besar terhadap pengaturan metabolisme demo-epidermal dan fungsi-fungsi vital kulit. Di dalam lapisan ini sel-sel epidermis bertambah banyak melalui mitosis dan sel-sel tadi bergeser ke lapisan-lapisan lebih atas, akhirnya menjadi sel tanduk. Di dalam lapisan benih terdapat pula sel-sel bening (*clear cells, melanoblas* atau *melanosit*) pembuat pigmen melanin kulit.



Gambar 2.4. Visualisasi Epidermis (*Anatomy and Physiology of Adult Friction Ridge Skin*)

2. Dermis

Pada dasarnya dermis terdiri atas sekumpulan serat-serat elastic yang dapat membuat kulit berkerut akan kembali ke bentuk semula dan serat protein ini yang disebut kolagen. Serat-serat kolagen ini disebut juga jaringan penunjang, karena fungsinya dalam membentuk jaringan-jaringan kulit yang menjaga kekeringan dan kelenturan kulit. Lapisan dermis terdapat 2 lapisan yaitu *papillary layer* dan *reticular layer*. Pada lapisan ini terdapat sarat, kelenjar keringat, pembuluh darah, kelenjar getah bening dan rambut.

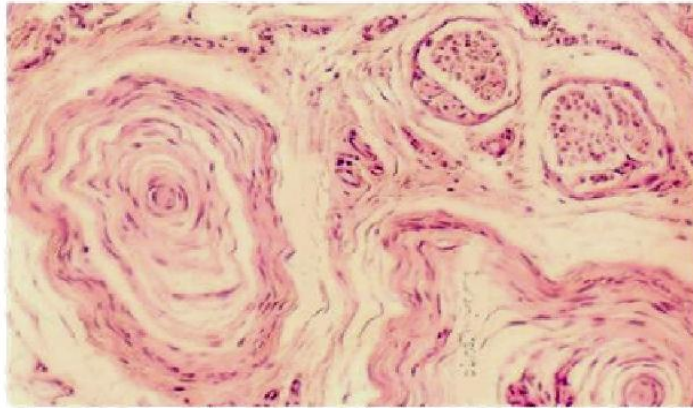


Gambar 2.5. Penampang Visual Dermis Kulit (Anatomy and Physiology of Adult Friction Ridge Skin)

3. Hipodermis

Lapisan ini terutama mengandung jaringan lemak, pembuluh darah dan limfe, saraf-saraf yang berjalan sejajar dengan permukaan kulit. Cabang-cabang dari pembuluh-pembuluh dan saraf-saraf menuju lapisan Dermis. Jaringan ikat bawah kulit berfungsi sebagai bantalan atau penyangga benturan bagi organ-organ tubuh bagian dalam, membentuk kontur tubuh dan sebagai cadangan makanan. Ketebalan dan kedalaman

jaringan lemak bervariasi sepanjang kontur tubuh, paling tebal di daerah pantat dan paling tipis terdapat di kelopak mata. Seiring bertambahnya usia kinerja liposit dalam jaringan ikat bawah kulit juga menurun. Bagian tubuh yang sebelumnya berisi banyak lemak, lemaknya berkurang sehingga kulit akan mengendur serta makin kehilangan kontur.



Gambar 2.6. Penampang Visual Hipodermis (*Anatomy and Physiology of Adult Friction Ridge Skin*)

2.2.2. Fisiologi Kulit

Secara fisiologi kulit mempunyai beberapa fungsi yaitu:

1. Proteksi

Epidermis terutama lapisan tanduk berguna untuk menutupi jaringan tubuh di sebelah dalam dan melindungi tubuh dari pengaruh luar seperti luka dan serangan kuman. Lapisan paling luar dari kulit diselubungi dengan lapisan tipis lemak, yang menjadikan kulit tahan air. Kulit dapat menahan suhu tubuh, menahan luka-luka kecil, mencegah zat kimia dan bakteri masuk ke dalam tubuh serta menghalau rangsang-rangsang fisik seperti sinar ultraviolet dari matahari.

2. Penerima Rangsang

Kulit sangat peka terhadap berbagai rangsang sensorik yang berhubungan dengan sakit, suhu panas atau dingin, tekanan, rabaan, dan getaran. Kulit sebagai indra peraba dirasakan melalui ujung-ujung saraf sensasi.

3. Thermoregulasi

Kulit mengatur suhu tubuh melalui dilatasi dan konstruksi pembuluh kapiler serta melalui respirasi yang keduanya dipengaruhi saraf otonom. Tubuh yang sehat memiliki suhu tetap kira-kira 98,6 derajat Fahrenheit atau sekitar 36,5 °C. Ketika terjadi perubahan pada suhu luar, darah dan kelenjar keringat kulit mengadakan penyesuaian seperlunya dalam fungsinya masing-masing. Pengatur panas adalah salah satu fungsi kulit sebagai organ antara tubuh dan lingkungan. Panas akan hilang dengan penguapan keringat.

4. Ekskresi

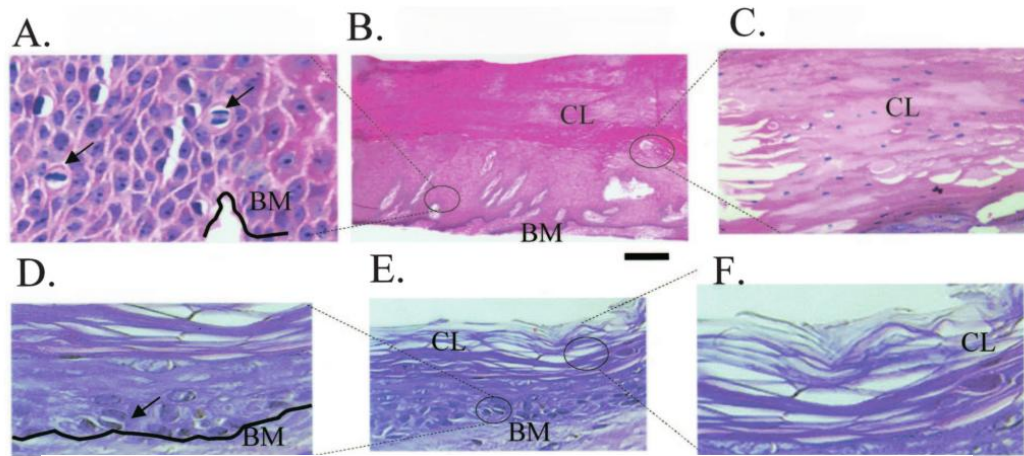
Kulit mengeluarkan zat-zat tertentu yaitu keringat dari kelenjar-kelenjar keringat yang dikeluarkan melalui pori-pori keringat dengan membawa garam, yodium dan zat kimia lainnya. Air yang dikeluarkan melalui kulit tidak saja disalurkan melalui keringat tetapi juga melalui penguapan air *transepidermis* sebagai pembentukan keringat yang tidak disadari.

5. Penyimpanan

Menyimpan lemak didalam kelenjar lemak.

2.2.3. Kulit Hiperglikemi (Diabetes)

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



Gambar 2.7. Penampang Kulit Normal dan Hiperglikemi (Diabetes)
(Stojadinovic et al., 2005)

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

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

2.3. Luka

2.3.1 Definisi Luka

Luka adalah suatu gangguan dari kondisi normal pada kulit (Taylor, 1997). Luka adalah kerusakan kontinuitas kulit, mukosa membran dan tulang atau organ tubuh lain (Kozier, 1995).

Ketika luka timbul, beberapa efek akan muncul :

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

2.3.2. Jenis-Jenis Luka

Luka sering digambarkan berdasarkan bagaimana cara mendapatkan luka itu dan menunjukkan derajat luka (Taylor, 1997).

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

dimasukkan drainase tertutup (misal; Jackson – Pratt). Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1% - 5%.

- b. *Clean-contaminated Wounds* (Luka bersih terkontaminasi), merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau perkemihan dalam kondisi terkontrol, kontaminasi tidak selalu terjadi, kemungkinan timbulnya infeksi luka adalah 3% - 11%.
 - c. *Contaminated Wounds* (Luka terkontaminasi), termasuk luka terbuka, fresh, luka akibat kecelakaan dan operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik atau kontaminasi dari saluran cerna; pada kategori ini juga termasuk insisi akut, inflamasi nonpurulen. Kemungkinan infeksi luka 10% - 17%.
 - d. *Dirty or Infected Wounds* (Luka kotor atau infeksi), yaitu terdapatnya mikroorganisme pada luka.
2. Berdasarkan kedalaman dan luasnya luka
- a. Stadium I : Luka Superfisial (*Non-Blanching Erythema*) : yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.
 - b. Stadium II : Luka "*Partial Thickness*" : yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis. Merupakan luka superficial dan adanya tanda klinis seperti abrasi, blister atau lubang yang dangkal.
 - c. Stadium III : Luka "*Full Thickness*" : yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang

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

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

3. Berdasarkan waktu penyembuhan luka

a. Luka akut : yaitu luka dengan masa penyembuhan sesuai dengan konsep penyembuhan yang telah disepakati.

b. Luka kronis yaitu luka yang mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan, dapat karena faktor eksogen dan endogen.

2.3.3. Klasifikasi Luka Hiperglikemi

Klasifikasi luka hiperglikemi pada penderita DM menurut Wagner terdiri dari 6 tingkatan:

- *Superficial ulcer*

Stadium 0 : Tidak ada luka terbuka.

Kulit dalam keadaan baik, tapi dengan bentuk tulang kaki yang menonjol/charcot arthropathies.

Stadium 1 : Ulkus Superfisialis, terbatas pada kulit.

Hilangnya lapisan kulit hingga dermis dan kadang-kadang tampak tulang menonjol

- *Deep ulcers*

Stadium 2 : Ulkus lebih dalam sering dikaitkan dengan inflamasi jaringan.

Lesi terbuka dengan penetrasi ke tulang atau tendon

Stadium3 : Ulkus dalam yang melibatkan tulang, sendi dan formasi abses. Penetrasi hingga dalam osteomyelitis, pyarhosis, plantar abses atau infeksi hingga tendon.

- *Gangrene*

Stadium 4 : Ulkus dengan kematian jaringan tubuh 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 tubuh pada seluruh kaki.

2.3.4 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 dekubitus dan ulkus tungkai, luka traumatis, misalnya laserasi, abrasi dan luka bakar, atau luka akibat tindakan bedah (Morison, 2004).

Luka dikatakan mengalami proses penyembuhan jika melalui fase inflamasi, fase proliferaive, dan fase maturasi (Morison, 2004). Disertai dengan pengecilan luas luka, jumlah eksudat berkurang, jaringan luka semakin membaik. Kriteria penyembuhan luka dibagi menjadi 3 macam antara lain (Morisson, 2004) :

1. *Healing By Primary Intention*

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

Fase-fase pada *intention*:

- a. Fase inisial berlangsung 3-5 hari
- b. Sudut insisi merapat, migrasi sel epitel, mulai pertumbuhan sel.
- c. Fase granulasi, Fase granulasi luka berwarna merah muda dan mengandung pembuluh darah. Epitelium pada permukaan tepi luka mulai terlihat.
- d. Fase kontraktur scar, Serabut kolagen terbentuk dan terjadi proses remodeling. Pergerakan miofibroblast yang aktif menyebabkan kontraksi area penyembuhan dan luas luka menurun.

2. *Healing by Secondary Intention*

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

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

3. *Healing by Tertiary Intention*

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

2.3.5. Faktor Penyulit Penyembuhan Luka Hiperglikemi

Proses penyembuhan luka Hiperglikemi dipengaruhi oleh faktor sistemik dan seluler. Faktor-faktor sistemik yang dapat berpengaruh yaitu (Genna, 2003)

a. Perfusi yang tidak adekuat

Proses penyembuhan memerlukan aliran darah yang adekuat sehingga oksigen dan nutrisi memenuhi kebutuhan sel untuk tumbuh. pada pasien luka hiperglikemi perubahan perfusi dapat dilihat dari adanya perubahan

denyut nadi arteri tibialis anterior, popliteal, dorsalis pedis dan perineal sebagai dampak dari adanya oklusi

b. Infeksi

Infeksi dapat menghambat proses penyembuhan luka akibat adanya produksi eksudat yang dapat mengganggu proses penyembuhan dan pembentukan jaringan baru, hal ini disebabkan karena lingkungan luka dan penatalaksanaan yang kurang adekuat.

c. Edema

Edema dapat menghambat proses penyembuhan luka akibat adanya hambatan sirkulasi darah pada luka sehingga kebutuhan jaringan akan oksigen dan nutrisi tidak tercukupi

d. Nutrisi yang inadeguat

Pada pasien hiperglikemi rata-rata kadar gula darah penderita tidak terkontrol yang akan mengganggu dalam transportasi nutrisi dalam sel.

Faktor-faktor seluler yang dapat berpengaruh dalam proses penyembuhan luka Hiperglikemi meliputi (Genna, 2003):

a. Faktor pertumbuhan yang kurang

Faktor pertumbuhan mempengaruhi regenerasi sel, produksi dan fungsi sel. Pada pasien diabetes terjadi penurunan kemampuan dan jumlah reseptor yang akan berdampak pada gangguan stimulasi migrasi dan proliferasi sel baru

b. Proses pertumbuhan Fibroblas tidak terjadi

Fibroblas berperan sebagai penghasil kolagen, fibronektin dan komponen protein. Hasil akhirnya adalah jaringan granulasi sebagai calon jaringan baru

c. Pertumbuhan fibroblas dihambat oleh cairan plasma luka

Hali ini dapat menghambat proses seluler dalam jaringan luka karena adanya hambatan pada regenerasi fibroblast dan degenerasi protein dan faktor pertumbuhan oleh enzim protease

d. Kandungan Kolagen, Glikosaminoglikan dan Fibroblas yang menurun.

Penurunan tersebut terjadi pada kulit dermis penderita hiperglikemi yang dapat menghambat proses penyembuhan luka yang sangat diperlukan dalam proses proliferasi dan maturasi.

Faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka adalah (Dealey, 2005):

a. Usia

Proses penyembuhan luka adan lebih lama seiring dengan bertambahnya usia. faktor yang mempengaruhi adalah jumlah elastin yang menurun dan proses regenerasi kolagen yang berkurang akibat penuruna metabolisme sel.

b. Berat Badan

Menurut penelitian terdahulu dari Martens, et al. (1995, dalam Dealey, 2005) menyatakan bahwa obesitas atau kegemukan dapat meningkatkan resiko terjadinya infeksi karena kadar gula darah yang tinggi.

c. Penyakit komplikasi

Adanya penyakit penyerta tertentu dapat meningkatkan resiko terjadinya infeksi pada luka.

d. Riwayat merokok

Kebiasaan merokok dapat meningkatkan gangguan pembuluh darah sehingga menurunkan perfusi jaringan.

e. Pengobatan

Kelompok obat yang berpengaruh terhadap proses fisiologi penyembuhan luka adalah Glukokortikoid yang dapat menghambat sitokin dan *Growth Factor*. Golongan obat NSAIDs dan anti Neoplastik dapat menghambat produksi kolagen.

2.3.6. Patofisiologi Luka Hiperglikemi

Pada umumnya, kadar glukosa darah yang normal adalah hasil pengendalian dari sekresi insulin dan efikasi kerja insulin. Insulin adalah hormon untuk metabolisme glukosa darah. Pada kejadian hiperglikemia, insulin adalah hormon yang memegang peranan penting. Selama berpuasa, sebagian besar glukosa dihasilkan oleh hati, dan sepenuhnya digunakan untuk metabolisme glukosa di otak. Hal ini menyebabkan pengambilan glukosa dari jaringan, terutama pada otot dan sebagian kecil pada jaringan lemak. Dalam situasi ini kadar insulin rendah, dan tidak memiliki efek yang cukup besar pada pengambilan glukosa otot. Pada keadaan normal, hati mampu meningkatkan produksi glukosa 4 kali lebih besar atau lebih,

dan memiliki efek yang besar dari rendahnya kadar insulin untuk mengendalikan produksi glukosa hati (Goldstein and Dirk, 2008).

Pankreas yang normal mampu beradaptasi terhadap perubahan kerja insulin, penurunan kerja insulin berhubungan dengan peningkatan regulasi dari sekresi insulin. Sel β pankreas mampu menghalangi perkembangan dan resistensi insulin yang akan menggambarkan hubungan antara fungsi normal dari sel β pankreas dengan sensitifitas insulin. Saat adaptasi dari sel β tidak mencukupi maka orang tersebut akan mengalami toleransi glukosa yang rendah atau DM tipe 2 (Goldstein and Dirk, 2008). Penurunan sekresi insulin mengindikasikan bahwa tubuh mulai mengalami insulin resisten, maka sejak saat itu pula pankreas mengalami penurunan kemampuan untuk sekresi yang mengakibatkan insulin yang dihasilkan tidak mampu beradaptasi dengan normal (Goldstein and Dirk, 2008).

Insulin resisten menggambarkan bahwa sekresi insulin normal yang biasa dikeluarkan tidak mampu untuk memberikan glukosa pada otot skeletal dan penekanan pada produksi glukosa endogen terutama di hati, sehingga menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia. Insulin resisten memiliki kaitan yang erat dengan obesitas dan sindrom metabolik yang terjadi. Sirkulasi hormon, sitokin, dan energi metabolik, seperti halnya asam lemak tidak teresterifikasi yang berasal dari adiposit mengurangi kerja dari insulin (Goldstein and Dirk, 2008).

Kadar glukosa yang tinggi (hiperglikemi) meningkatkan level plasma fibrinogen yang menyebabkan peningkatan viskositas darah koagulitas. Selain itu hiperglikemi mempunyai dampak negatif yang luas bukan hanya terhadap metabolisme karbohidrat, tetapi juga terhadap metabolisme protein dan lemak yang

dapat menimbulkan pengapuran dan penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis), akibatnya terjadi gangguan peredaran pembuluh darah besar dan kecil, yang mengakibatkan sirkulasi darah yang kurang baik, pemberian makanan dan oksigenasi kurang dan mudah terjadi penyumbatan aliran darah pada terutama daerah kaki (Mayfield *et.al.*, 1998).

Penderita hiperglikemia yang lama akan menyebabkan perubahan patologi pada pembuluh darah. Ini dapat menyebabkan penebalan tunika intima “hiperplasia membran basalis arteria”, oklusi (penyumbatan) arteria, dan hiperkeragulabilitas atau abnormalitas trombosit, sehingga menghantarkan pelekatan (adhesi) dan pembekuan (agregasi) (Wibowo, 2004 ; Misnadiarly, 2005). Selain itu, hiperglikemia juga menyebabkan leukosit tidak normal sehingga fungsi khemotoksis di lokasi radang terganggu, fungsi fagositosis dan bakterisid intrasel menurun sehingga bila ada infeksi mikroorganisme (bakteri), sukar untuk dimusnahkan oleh sistem plagositosis-bakterisid intraseluler, dan diperberat oleh rheologi darah yang tidak normal. Adanya peningkatan kadar fibrinogen dan bertambahnya reaktivitas trombosit, akan menyebabkan tingginya agregasi sel darah merah sehingga sirkulasi darah menjadi lambat, dan memudahkan terbentuknya trombosit pada dinding arteria yang sudah kaku hingga akhirnya terjadi gangguan sirkulasi (Thoha, 2006 ; Armstrong and Lawrence, 1998 ; Misnadiarly, 2005).

Manifestasi angiopati pada pembuluh darah penderita DM antara lain berupa penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah perifer (yang utama). Sering terjadi pada tungkai bawah (terutama kaki). Akibatnya, perfusi jaringan bagian distal dari tungkai menjadi kurang baik dan timbul ulkus yang kemudian dapat berkembang

menjadi nekrosis/gangren yang sangat sulit diatasi dan tidak jarang memerlukan/tindakan amputasi.

2.3.7. Fase Penyembuhan Luka Hiperglikemi

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

1. Fase hemostatis/koagulasi

Platelet mensekresikan vasokonstriktor untuk mencegah kerusakan kapiler darah lebih lanjut sehingga perdarahan berhenti. Di bawah pengaruh ADP (adenosin difosfat), agregasi platelet diproduksi untuk mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut dan mensekresi matrik kolagen. Disamping itu juga mensekresi faktor pembekuan, seperti trombin yang bermanfaat dalam inisiasi fibrin menjadi fibrinogen. Pada akhirnya platelet akan memproduksi sitokin. Hemostasis terjadi beberapa menit setelah injuri sampai dengan perdarahan berhenti. Sitokin utama yang berperan adalah PDGF dan TGF β .

2. Fase inflamasi

Pada fase inflamasi luka akan tampak eritema, bengkak, hangat dan nyeri, berlangsung 4 hari setelah injuri. Pada fase ini terjadi destruksi dan penghancuran debris yang dilakukan oleh neutrofil atau PMN (polimorfonukleosit) yang akan berdampak pembuluh darah melepaskan plasma dan OMN kesekitar jaringan. Neutrophil memfagosit debris dan mikroorganisme sebagai pertahanan primer terhadap terjadinya infeksi.

Fibrin dihancurkan dan didegradasi. Proses selular yang berperan adalah makrofag yang mempunyai kemampuan untuk memfagosit bakteri sebagai pertahanan sekunder. Berbagai jenis *growth factor* dan kemotaksis disekresi, yaitu *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor* (TGF) dan Interleukin-1 (IL1) sebagai tahap persiapan untuk masuk pada fase berikutnya. Respon vaskuler yang terjadi adalah dilatasi, angiogenesis dan vasculogenesis.

3. Fase proliferaatif

Proses granulasi terjadi dalam durasi waktu 4-21 hari yang ditunjukkan dengan terbentuknya jaringan berwarna kemerahan dan adanya kontraksi pada luka. Secara seluler, fibroblas akan mensekresikan kolagen untuk proses regenerasi jaringan. Pada fase ini terjadi proses angiogenesis untuk membentuk sel-sel endotel sebagai cikal bakal terbentuknya kapiler-kapiler darah. Sel-sel keratinosit juga diproduksi yang bertanggung jawab dalam proses epitelisasi. Sitokin utama yang berperan dalam proses ini adalah TGF β dengan respon vaskular dilatasi. Ekstraselular matriks yang berperan adalah kolagen dan proteoglikan. Karakteristik yang paling penting pada penyembuhan luka adalah reepitelisasi. Reepitelisasi adalah sebuah tahap dalam perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis, dan diferensiasi sel epitel (Maiwahyudi, 1999). Gangguan pada proses ini akan menghasilkan luka kronis. Proses reepitelisasi juga dapat didefinisikan sebagai sebuah

proses pembentukan epitel baru (keratinosit) dari tepi luka untuk menutupi permukaan luka.

Reepitelisasi bertujuan untuk menutupi permukaan luka dengan lapisan epitel. Proses reepitelisasi melalui tahap diferensiasi, proliferasi, dan migrasi keratinosit epidermis. Pada proses reepitelisasi, keadaan hipoksia pada luka dapat meningkatkan kecepatan proses reepitelisasi (Abdoelwaheb *et al.*, 2004). Proses reepitelisasi dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan sitokin. Selama proses penyembuhan, ekspresi TGF- β 1 secara signifikan meningkat dan meningkatkan migrasi sel-sel keratinosit menuju pusat luka. Sel-sel keratinosit berasal dari “ledakan” proliferasi pada tepi luka (Garlick and Taichman, 1994).

4. Fase remodeling atau maturasi

Fase ini dimulai pada hari ke 21 sampai dengan 2 tahun. Pada fase remodeling dan maturasi melibatkan peran fibroblas dan miofibroblas untuk membentuk struktur jaringan yang lebih kuat. Secara klinis luka akan tampak lebih berkontraksi sampai dengan mencapai maturasi. Sitokin utama yang berperan adalah TGF β dengan respon vaskular yang tampak yaitu proses dilatasi. Ekstraselular matriks yang berperan adalah kolagen.

Berdasarkan penjelasan di atas terkait proses penyembuhan luka, maka tampak bahwa peran TGF β sangat penting dalam setiap fase penyembuhan luka. TGF β dapat diproduksi oleh semua sel. Terdapat 3

sel utama pada luka yang berperan yaitu platelet, fibroblas dan monosit (Faler, Macsata & Plummer, 2006).

Tabel 2.1. Fase penyembuhan luka

<i>Phases of Healing</i>	<i>Days of Post Injury</i>	<i>Cells Involved in Phase</i>
<i>Hemostasis</i>	<i>Immediate</i>	<i>Platelets</i>
<i>Inflammation</i>	<i>Day 1-4</i>	<i>Neutrophils</i>
<i>Proliferation</i>	<i>Day 4-21</i>	<i>Macrophages</i>
<i>Granulation</i>		<i>Lymphocytes</i>
<i>Contracture</i>		<i>Angiocytes</i>
		<i>Neutrocytes</i>
		<i>Fibroblasts</i>
		<i>Keratinocytes</i>
<i>Remodelling</i>	<i>Day 21-2 year</i>	<i>Fibrocytes</i>

2.3.8. Perawatan Luka Hiperglikemi

Untuk dapat menurunkan dampak luka hiperglikemi, maka disusun rencana tepat dalam penanganan luka dimulai dari deteksi dini kelainan kaki, kontrol mekanik, kontrol metabolik, kontrol vaskuler, kontrol luka, kontrol infeksi dan kontrol edukasi (Perkeni, 2009). Berbagai teknik perawatan luka hiperglikemi dan diabetes mellitus telah berkembang meliputi teknik konvensional dan modern. Pada teknik konvensional menggunakan kassa, antibiotik dan antiseptik, sedangkan teknik modern menggunakan balutan sintetik seperti balutan alginate, balutan foam, balutan hidropolimer, balutan hidrokoloid, balutan hidrogel dan balutan absorden (Milne dan Landry, 2003).

Tujuan penanganan luka adalah melakukan penyembuhan luka dalam waktu sesingkat mungkin dengan seminimal mungkin rasa sakit, dan ketidaknyamanan. Selain itu penanganan luka haruslah menghasilkan lingkungan fisiologis yang

kondusif untuk proses perbaikan dan regenerasi jaringan luka (bowler *et al*, 2001). Bentuk sediaan penyembuh luka sebaiknya mampu memberikan lingkungan yang lembab. Lingkungan yang lembab akan mencegah dehidrasi jaringan dan kematian sel, mempercepat angiogenesis dan meningkatnya pecahnya fibrin dan jaringan mati (Mallfet dan Dweck, 2008). Sediaan yang ditujukan untuk penggunaan luka terbuka adalah sediaan steril.

a. Normal Saline

Menurut pedoman klinis AHCPR (1994), cairan pembersih yang dianjurkan adalah cairan *Normal Saline* (NS). NS merupakan cairan fisiologis dan tidak akan membahayakan jaringan luka. Membersihkan luka secara hati-hati dengan *normal saline* dan memasang balutan yang dibasahi *normal saline* merupakan cara yang sering digunakan untuk menyembuhkan luka dan melakukan debridemen luka. Penggunaan NS untuk mempertahankan permukaan luka agar tetap lembab sehingga dapat meningkatkan perkembangan dan migrasi jaringan epitel. Kandungan NS 0,9% adalah setiap 1000 mL larutan mengandung NaCl 9 gram. Air untuk injeksi 1000 mL, osmolaritas 308 Mosm/L, ion Na⁺ 154 mEq/L dan ion Cl⁻ 154 mEq/L (Otsuka, 2000).

Indikasi pemberian NS 0,9% adalah untuk resusitasi, kehilangan Na > Cl contohnya diare dan sindrom yang berkaitan dengan kehilangan Na, asidosis diabetikum, insufisiensi adrenokortikal, dan luka bakar. Untuk cairan pembersih luka dan untuk melakukan debridemen luka dengan balutan *saline* yang lembab (basah-kering). Selain itu NS digunakan

untuk menambah volume plasma, memberikan Na dan Cl dalam kelebihan kadar plasma diberikan terutama dengan transfusi, dan untuk mengganti kekurangan Na yang hilang misalnya luka bakar, kehilangan cairan melalui gastrointestinal.

b. Perawatan Luka Konvensional

1. Antiseptik

Antiseptik adalah disinfektan non toksik diberikan pada kulit atau jaringan hidup yang mempunyai kemampuan untuk menghancurkan bakteri dengan menghambat proses pertumbuhannya dalam waktu 20 menit (Dealey, 2005). Jenis-jenis antiseptik yaitu :

a. *Cetrimide*

Larutan yang digunakan sebagai pencuci luka trauma atau pengangkat jaringan mati maupun krusta. Tidak diperbolehkan kontak dengan mata. Efek samping yang perlu diperhatikan yaitu iritasi dan sensitif, serta mudah terkontaminasi dengan bakteri khususnya golongan *Pseudomonas Aeruginosa*. Hanya digunakan di UGD sebagai cairan pembersih luka kotor (Dealey, 2005).

b. *Chlorhexidin*

Cairan ini sangat efektif untuk melawan bakteri gram positif dan negatif, dengan toksisitas yang lebih rendah, sangat efektif untuk mengurangi produksi eksudat (Dealey, 2005).

c. *Hydrogen Peroxide*

Larutan ini mempunyai efek terhadap bakteri anaerob, bersifat sitotoksik terhadap bakteri anaerob, bersifat sitotoksik terhadap fibroblas kecuali jika diencerkan pada 0.003%. Campuran ini tidak efektif untuk melawan bakteri. *Hydrogen Peroxide* pada konsentrasi kurang dari 3% dapat menghambat migrasi keratinosit dan proliferasi (Bernett, et al. 2001, dalam Dealay, 2005).

d. *Iodine*

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

e. Potasium Permanganate

Potasium Permanganat sering digunakan pada kondisi luka dengan eksudat yang berlebihan dihubungkan dengan adanya luka kaki, lebih sering digunakan dalam bentuk tablet. Efek samping yang muncul adalah timbulnya warna pada kulit (Dealey, 2005).

f. *Proflavine*

Proflavine mempunyai efek bakteriostatik terhadap gram positif saja. Menurut Foster dan Moore (1997, dalam Dealey, 2005) menyebutkan bahwa *Proflavine* memiliki efek samping nyeri.

g. Silver

Bentuk yang tersedia adalah silver nitrat dalam wujud cair, krim dan balutan. Kelebihan silver adalah respon nyeri lebih berkurang (Dealey, 2005).

h. Sodium Hypochlorite

Sodium Hipoklorit memiliki efek kemerahan, nyeri, oedem, memperpanjang fase inflamasi, bersifat sitotoksik terhadap fibroblas, serta mengambat epitelisasi (Dealey, 2005).

2. Antibiotika

Framycetin sulfat adalah golongan antibiotik yang digunakan untuk berbagai macam terapi luka infeksi, luka bakar, luka diabetes, dan *Skin Graft*. Namun, penggunaan jangka panjang framycetin sulfat dapat menyebabkan pertumbuhan berlebih dari bakteri tertentu, jamur, atau organisme lain. Sehingga hal ini dapat menyebabkan munculnya berbagai infeksi lain seperti infeksi jamur (Depkes, 1997).

3. Madu

Penggunaan madu sebagai bahan perawatan luka mempunyai fungsi sebagai antibakteri, mengurangi bau, debridemen, antiinflamasi, proliferaatif (Dealey, 2005).

4. *Tap water*

Tap water lebih sering dipergunakan sebagai cairan untuk membersihkan berbagai jenis luka, yang perlu diperhatikan yaitu

mencegah terjadinya infeksi silang saat prosedur dilaksanakan (Dealey, 2005).

2.4. Basis Hidrogel

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

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

Carbopol dapat dipanaskan pada suhu 104 °C selama 2 jam tanpa mempengaruhi kekentalannya. Hidrogel Carbopol dapat disterilisasi menggunakan autoklaf dengan perubahan viskositas dan pH minimal. Sterilisasi Carbopol dengan radiasi sinar gamma akan menaikkan viskositas (Rowe *et al.*, 2006). Carbopol didalam air mengembang membentuk struktur jejaring berserat-serat tidak teratur. Penambahan kadar carbopol akan mengakibatkan densitas ikatan silang meningkat dan menaikkan viskositas. Semakin banyak carbopol yang digunakan maka

struktur sarang lebah akan semakin kuat (kim et al, 2003). Hal ini yang menyebabkan carbopol mempunyai kontribusi sangat besar dalam sifat fisis sediaan dan memperkecil penurunan viskositas, bioadesi, dan kadar asam ursolat sediaan.

2.5. Binahong

2.5.1. Taksonomi Binahong

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

Berdasarkan (Mus, 2009) adalah :

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



Gambar 2.8. Daun Binahong *Anredera Cordifolia*(Ten.) Steenis (Mus, 2009)

2.5.2. Manfaat dan Kandungan Kimia Binahong

Daun tanaman Binahong diketahui pula mempunyai kandungan asam oleanolat (Hammond *et al.*, 2006), dan asam oleanolat merupakan golongan triterpenoid yang memiliki aktivitas antioksidan. Asam oleanolat ini berkhasiat sebagai anti-inflamasi dan bisa mengurangi rasa nyeri pada luka bakar. Keberadaan antioksidan dalam daun binahong dan kemampuannya sebagai obat luka bakar juga memiliki aktivitas untuk menghambat reaksi oksidasi tirosin menjadi dopa dan dopakuinon dalam proses pembentukan melanin. Antioksidan ini diharapkan dapat menghambat proses hidrosilasi tirosin menjadi DOPA, dan oksidasi DOPA menjadi dopakuinon oleh enzim tirosinase dalam proses pembentukan senyawa melanin.

Manfaat Binahong juga dapat mengobati beberapa penyakit yaitu DM, tipus, hipertensi, wasir, TBC, rematik, asam urat, asma, untuk meningkatkan volume urin untuk diuretik, pemulihan pasca melahirkan, penyembuhan luka dan pasca-operasi sunat, juga kolitis, diare, gastritis (Ferri, 2009, Rosmalawati, 2010 dan Sukandar, 2010). Pada kultur *in vitro* daun binahong terkandung senyawa aktif *flavonoid*, *alkaloid*, *terpenoid*, dan *saponin*. Penelitian Rochani (2009), melakukan ekstraksi dengan cara maserasi daun binahong dengan menggunakan pelarut petroleum eter, etil asetat, dan etanol, setelah dilakukan uji fitokimia ditemukan kandungan alkaloid, saponin, dan flavonoid. Kemampuan binahong untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit ini berkaitan erat dengan senyawa aktif yang terkandung di dalamnya (Hidayati, 2009).

1. Flavonoid

Aktivitas farmakologi dari flavonoid adalah sebagai anti-inflamasi, analgesi, dan anti-oksidan (De Padua *et al*, 1999). Mekanisme anti-inflamasi terjadi melalui efek penghambatan pada jalur metabolisme asam arakhidona, pembentukan prostaglandin, dan pelepasan histamin pada radang (Loggia *et al.*, , 1986).

Flavonoid bersifat anti inflamasi karena kemampuannya mencegah oksidasi. Flavonoid juga dapat menyebabkan rusaknya susunan dan perubahan mekanisme permeabilitas dari dinding sel bakteri (Harbone, 1996). Flavonoid merupakan senyawa polar yang umumnya mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, menthanol, butanol, dan aseton (Markham, 1998). Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol, senyawa fenol mempunyai sifat efektif menghambat pertumbuhan virus, bakteri dan jamur yang memiliki target spektrum luas (Ferri, 2009).

Flavonoid memiliki mekanisme kerja dengan menghambat proses peroksidasi lemak yang berfungsi mengurangi radikal bebas sehingga dapat memperlambat kematian jaringan, meningkatkan vaskularisasi, kolagen, mencegah kerusakan sel dan meningkatkan sintesa DNA (Nayak *et al.*,2006).

2. Polifenol

Polifenol membantu melawan pembentukan radikal bebas dalam tubuh sehingga dapat berfungsi untuk memperlambat penuaan dini

(Harbone, 1996). Secara garis besar polifenol memiliki sifat sebagai antibakteri dengan mekanisme kerjanya dengan merusak membran sel bakteri, senyawa astrigennya dapat menginduksi pembentukan ikatan senyawa kompleks terhadap enzim atau substrat mikroba yang dapat menambah daya toksisitas (Akiyama *et al.*, 2001).

3. Saponin

Saponin merupakan glukosida yang larut dalam air dan etanol, tetapi tidak larut dalam eter. Saponin bekerja sebagai antibakteri dengan mengganggu stabilitas membran sel bakteri sehingga menyebabkan sel bakterilisis, jadi mekanisme kerja saponin termasuk dalam kelompok antibakteri yang mengganggu permeabilitas membran sel bakteri, yang mengakibatkan kerusakan membran sel dan menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel bakteri yaitu protein, asam nukleat dan nukleotida (Ganiswarna, 1995). Saponin mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat (Robinson, 1995).

Saponin mampu merangsang pembentukan kolagen, suatu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Suratman *et al.*, 1996; Isnaini, 2009). Saponin telah menunjukkan berbagai kegiatan seperti antitumor, menurunkan kolesterol, antikanker, dan antioksidan (Blumert and Liu, 2003).

4. Triterpenoid

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

Senyawa terpenoid adalah senyawa hidrokarbon *Isometric* membantu tubuh dalam proses sintesa organik dan pemulihan sel-sel tubuh. Terpenoid tumbuhan mempunyai manfaat penting sebagai obat tradisional, anti bakteri, anti jamur dan gangguan kesehatan (Thomson, 1993). Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa terpenoid dapat menghambat pertumbuhan dengan mengganggu proses terbentuknya membran dan atau dinding sel, membran atau dinding sel tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna (Ajizah, 2004).

5. Asam ursolat

Asam Ursolat adalah senyawa triterpen tipe ursan yang mempunyai banyak sekali aktivitas biologi seperti anti-inflamasi (Ikeda *et al.*, 2008), hepatoprotektif (Liu, 1995), anti kanker (Cardenas *et al.*, 2004), dan mengembalikan permeabilitas kulit (Lee *et al.*, 2006). Asam ursolat dapat menstimulasi keluarnya *Reseptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α* (PPAR- α), *Involucrin*, *loricrin*, dan *Filagrin*. PPAR merupakan ligan yang mengaktivasi faktor-faktor transkripsi intraselluler yang telah berimplikasi dalam proses biologikal yang sangat penting

seperti inflamasi, remodelling jaringan, dan aterosklerosis. PPAR dalam ranah biologi molekuler merupakan sekelompok reseptor protein nuklear yang berfungsi sebagai faktor-faktor transkripsi yang mengatur pengeluaran dari gen. Stimulasi PPAR- α ini akan meningkatkan diferensiasi epidermis yang merupakan fase formasi jaringan (Lim et al., 2007). Aktivator PPAR- α juga dapat mengurangi jumlah asam lemak yang tersedia untuk trigliserida yang kaya dengan sintesis *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dalam hati (Sigh JP, 2005).

6. Antosianin

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

7. Asam Askorbat (Vitamin C)

Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membran mukosa, mempercepat penyembuhan dan sebagai antioksidan (Almatsier, 2004). Asam Askorbat merupakan kofaktor dari proses hidrosilasi prolin dan lisin yang esensial terhadap pembentukan kolagen. Hidroksiprolin dan hidroksilisil dari kandungan asam askorbat termasuk esensial dalam menstabilasi struktur tripel helix dari kolagen dengan ikatan hidrogen yang kuat dan

adanya cross-link. Tanpa stabilasi ini, struktur akan mengalami disentrigras secara cepat (Collins, 2009).

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

8. Alkaloid

Alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom N, biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari sistem siklik (Nita Rochani, 2009). Alkaloid diduga memiliki kemampuan sebagai antibakteri dengan mekanisme mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Robinson, 1995).

2.6. Nekrosis

2.6.1 Pengertian Nekrosis

Nekrosis merupakan salah satu pola dasar kematian sel. Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organel. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi berat jaringan (Kumar; Cotran & Robbins, 2007).

Mikroba patogen dapat menyebabkan suatu penyakit dalam tubuh manusia. Salah satu caranya yaitu dengan merusak sel dan organelnya. Kemudian respon sel yang utama adalah atrofi, hipertrofi, hiperplasia, dan metaplasia. Jika respon berlebihan akan terjadi jejas (cedera sel) dan berlanjut pada kematian sel (Kumar; Cotran & Robbins, 2007). Pada nekrosis, perubahan terutama terletak pada inti. Memiliki tiga pola, yaitu (Lestari, 2011):

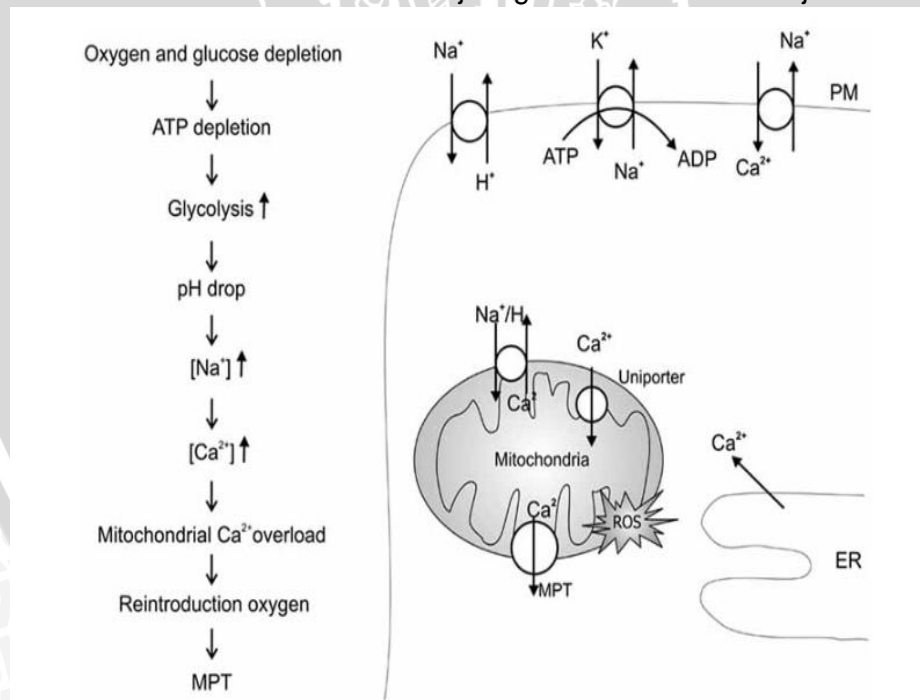
1. Piknosis Yaitu pengerutan inti, merupakan homogenisasi sitoplasma dan peningkatan eosinofil, DNA berkondensasi menjadi massa yang melisut padat.
2. Karioreksis Inti terfragmentasi (terbagi atas fragmen-fragmen) yang piknotik.
3. Kariolisis Pemudaran kromatin basofil akibat aktivitas DNase.

2.6.2 Patofisiologi Nekrosis

Pada nekrosis sel terjadi *Loss Control* terhadap ion proton yang melintasi Mitokondria (Kenneth Mitton, 2000), dimana Mitokondria merupakan pembuat ATP energi untuk sel. Kerusakan dari senyawa toksik atau kerusakan oksidasi sering merugikan pompa ion Mitokondria atau membran dan menyebabkan tingkat energi dalam sel menurun. ATP tingkat jatuh dan ini juga berarti bahwa tingkat *Glutathione* sel menurun (Antioksidan penting dalam sel), dan kerusakan dimulai (Halestrap, 2006). Tingkat *Glutathione* rendah membuat mitokondria semakin rusak dan kurang mampu membuat ATP dan seterusnya. berkurangnya oksigen dan glukosa yang dihasilkan berkurang menyebabkan melepaskan gradient control ion (Ca^+ dan Na^{2+})

sehingga PH menurun. Hal tersebut mencerminkan terjadi kerusakan secara patologi didalam sel ataupun organ.

Sel dan mitokondria memiliki *Superoxide Dismutase* (radikal bebas yang sangat reaktif), dengan cepat mengubahnya menjadi H_2O_2 (hidrogen peroksida) yang tidak reaktif / beracun (Kenneth Mitton, 2000). Namun, banyaknya H_2O_2 , dan bereaksi dengan ion logam untuk menciptakan radikal hydroxy (Kenneth Mitton, 2000). Jika sel juga berada dalam keadaan kekurangan energi, hal tersebut juga dapat membuat protein / sel ini tidak dapat melindungi dirinya baik. Oleh karena itu saat sel mengalami nekrotik dari beberapa penyebab, dapat menunjukkan peningkatan kerusakan oksidasi dll dalam jaringan di mana hal ini terjadi.



Gambar 2.9. Mekanisme Kematian Jaringan (Nekrosis) (Van Langenakker et al., 2008)

2.7. Hubungan Hidrogel Binahong Terhadap Penyembuhan Luka Hiperglikemi

Pada daun binahong terdapat berbagai macam kandungan seperti flavonid Flavonoid memiliki mekanisme kerja dengan menghambat proses peroksidasi lemak yang berfungsi mengurangi radikal bebas sehingga dapat memperlambat kematian jaringan, meningkatkan vaskularisasi, kolagen, mencegah kerusakan sel dan meningkatkan sintesa DNA (Nayak *et al.*, 2006). Polifenol membantu melawan pembentukan radikal bebas dalam tubuh sehingga dapat berfungsi untuk memperlambat penuaan dini (Harbone, 1996). Secara garis besar polifenol memiliki sifat sebagai antibakteri dengan mekanisme kerjanya dengan merusak membran sel bakteri, senyawa astrigennya dapat menginduksi pembentukan ikatan senyawa kompleks terhadap enzim atau substrat mikroba. Saponin mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat (Robinson, 1995).

Terpenoid dapat menghambat pertumbuhan dengan mengganggu proses terbentuknya membran dan atau dinding sel, membran atau dinding sel tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna. Antosianin memotori proses penyembuhan luka dan melindungi dengan meningkatkan efek anti-aging karena terpaparnya sinar matahari yang kuat. Antosianin juga menginduksi makrofag untuk mensekresi tumor nekrosis alpha dan menunjukkan peran dalam melawan bakteri (Torgersen, 2005).

Asam askorbat juga berperan dalam kekuatan kelenturan. Kekuatan kelenturan (*tensile strenght*) penting dalam menekan penyembuhan ulserasi karena luka tekan yang telah sembuh resiko untuk mengalami gangguan. Vitamin C juga

dibutuhkan untuk perbaikan sistem imun, terlebih bagi pasien dengan luka terbuka (Collins, 2009). Alkaloid diduga memiliki kemampuan sebagai antibakteri dengan mekanisme mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Robinson, 1995). Dengan kebermanfaatannya diharapkan danun binahong dapat menghambat atau menurunkan tingkat nekrosis atau kematian sel pada luka sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka dengan baik.

2.8. Tikus Galur Wistar

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



Gambar 2.10. Tikus Galur Wistar (*Rattus Novergicus*) (Laboratorium Farmakologi FKUB, 2013)

2.8.1. Karakteristik Tikus Galur Wistar

Tabel 2.2 Karakteristik Tikus Galur Wistar (Clause, 1998)

Berat Tikus Dewasa	Jantan 250-300 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

2.8.2. Lingkungan

Lingkungan tikus harus dikontrol. Ventilasi, temperature, dan humiditas harus dikontrol dari sisi pemanasan, ventilasi, dan system AC (*Air Conditioning*) (Yaman *et al.*, 2011).

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

2.8.3. Ketentuan Pemberian Makan, Minum dan *Bedding*

Makanan disediakan dalam kawat stainless steel. Air diklorinasi dengan konsentrasi 10-12 ppm yang bebas dari *Pseudomonas Aeruginosa*. Air disediakan dalam botol dengan tabung *Sipper* (Yaman *et al.*, 2011). Kayu digunakan sebagai bahan tempat tidur. Tempat tidur yang sama digunakan dalam kontainer pengiriman. Tempat tidur kering dikemas dalam kantong kertas coklat dan disterilkan dengan autoklaf pada 135°C selama 7 menit sebelum digunakan (Wahyunasari, 2005).

2.9. *Streptozotocin*

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

STZ digunakan secara luas untuk menginduksi hewan coba pada penelitian diabetes. Mekanismenya pada sel β pankreas telah sepenuhnya dimengerti. Efek sitotoksik agen diabetogenik ini dipicu oleh *reactive oxygen species*

(ROS). Ros meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol secara simultan yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas dengan cepat.

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

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

STZ menghambat sekresi insulin dan menyebabkan peningkatan *insulin-dependent* diabetes mellitus. Kedua efek tersebut dapat dihubungkan dengan zat

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

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