

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Hiperglikemia

##### 2.1.1 Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia berasal dari bahasa Yunani diantaranya, *hyper* yang artinya lebih, *glyc* artinya manis dan *emia* yang berarti darah, jadi hiperglikemia merupakan keadaan dimana jumlah glukosa dalam darah melebihi batas normal ( $>200$  mg/dl atau  $11,1$  mmol/L). Peningkatan glukosa dalam darah terjadi ketika pankreas memiliki sedikit insulin atau ketika sel tidak dapat menerima respon insulin untuk menangkap glukosa dalam darah (American Diabetes Association, 2000). Hiperglikemia berbeda dengan diabetes melitus, hiperglikemia merupakan tanda dari diabetes melitus. Seseorang yang memiliki hiperglikemia belum tentu memiliki penyakit diabetes melitus. Namun ketika hiperglikemia semakin kronis, hal ini bisa memicu timbulnya diabetes dan ketoasidosis (AIDSInfo, 2005).

Menurut Corwin (2001), Hiperglikemia merupakan keadaan peningkatan glukosa darah dari rentang kadar glukosa puasa normal  $80-90$  mg/dl atau kadar glukosa sewaktu  $140-160$  mg/dl. Sedangkan menurut World Health Organization (WHO) tahun 2011, hiperglikemia adalah KGD  $\geq 126$  mg/dL ( $7.0$  mmol/L), dimana KGD antara  $100$  dan  $126$  mg/dL ( $6,1$  sampai  $7.0$  mmol/L) dikatakan suatu keadaan toleransi abnormal glukosa.

### 2.1.2 Etiologi Hiperglikemia

Menurut smeltzer & Bare (2002) hiperglikemia disebabkan kegagalan sel  $\beta$  dan resisten insulin. Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Sel  $\beta$  tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini sepenuhnya, artinya terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidakmampuan ini terlihat dari berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa, maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain. Berarti sel  $\beta$  mengalami desensitisasi terhadap glukosa, sehingga menyebabkan glukosa tertumpuk di dalam darah yang kemudian dapat menyebabkan hiperglikemia.

### 2.1.3 Klasifikasi Hiperglikemia

#### 1. Hiperglikemia sedang

Peningkatan kadar gula dalam darah pada fase awal dimana gula darah dalam level  $>126$  mg/dl untuk gula darah puasa.

#### 2. Hiperglikemia berat

Peningkatan kadar gula dalam darah pada level 200mg/dl untuk gula darah puasa setelah terjadi selama beberapa periodik tanpa adanya *hypoglycemic medication*. Pada hiperglikemia kronis sudah harus dilakukan tindakan dengan segera, karena dapat meningkatkan resiko komplikasi pada kerusakan ginjal, kerusakan neurologi, jantung, retina, ekstremitas dan diabetic neuropathy merupakan hasil dari hiperglikemia jangka panjang (Frier, BM et al., 2004).

#### 2.1.4 Manifestasi Hiperglikemia

##### 1. Hiperglikemia sedang

Pada hiperglikemia akut belum terlihat tanda dan gejala yang bermakna, namun seseorang yang memiliki hiperglikemia akut biasanya mengalami osmotik diuresis.

##### 2. Hiperglikemia berat

Pada hiperglikemia kronis, biasanya seseorang sudah memiliki tanda gejala yang bermakna diantaranya:

- a. Polyphagia (Peningkatan frekuensi makan karena sering lapar)
- b. Polydipsia (Peningkatan frekuensi minum karena sering haus)
- c. Polyuria (Peningkatan urinary)
- d. Blurred vision (penglihatan kabur)
- e. Fatigue (sleepiness) (Kelelahan)
- f. Weight loss (Kehilangan berat badan tanpa alasan)
- g. Poor wound healing (Proses penyembuhan luka lama)
- h. Dry mouth (Mulut kering)
- i. Dry or itchy skin (Kulit kering atau gatal)
- j. Tingling in feet or heels (Kesemutan pada ekstremitas)
- k. Erectile dysfunction (Disfungsi ereksi)
- l. Recurrent infections, external ear infections (swimmer's ear)  
(Rentan terhadap infeksi)
- m. Cardiac arrhythmia (Peningkatan irama jantung)
- n. Stupor (Kejang)
- o. Coma (Koma)
- p. Seizures (Pingsan) (Jauch Chara K, et al., 2007).

### 2.1.5 Patofisiologi Hiperglikemia

Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi secara micro maupun *macrovascular*, meningkatkan resiko infeksi, polyneuropathy, dyslipidemia and kelainan pada proses inflamasi dan koagulasi (Mesotten and Van den Berghe, 2003). Stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia ditandai dengan konsentrasi gula darah diatas 200 mg/dl. Stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat dikaitkan dengan hormone Endogen sebagai penyebabnya, sitokin dan *Counterregulatory Nervous System Signals* pada saat metabolisme glukosa (Mesotten and Van den Berghe, 2003). Inflamasi dan *Counterregulatory Response* pada kondisi hiperglikemia mengubah efek atau fungsi insulin yang dihasilkan oleh hati pada saat produksi glukosa terjadi pada otot rangka. Pada fase awal kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan pemecahan gula pada hati sehingga konsentrasi glucagon, kortisol dan hormone 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 hiperglikemia (Lewis KS el al, 2004). Sitokin, IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$  secara langsung maupun tidak meningkatkan Gluconeogenesis dan Glucogenolysis hati. TNF- $\alpha$  memodifikasi sifat dari signal substrat reseptor insulin sehingga terjadi peningkatan resistensi insulin baik dihati maupun di otot rangka (Lewis KS el al, 2004). Hasilnya terjadi peningkatan output dari produksi gula pada hati dan meningkatnya resistensi insulin pada otot rangka.

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

## 2.2. Kulit

### 2.2.1 Anatomi Kulit

#### 1. Epidermis

Epidermis adalah bagian terluar kulit. Bagian ini tersusun dari jaringan epitel skuamosa bertingkat yang mengalami keratinisasi. Jaringan ini tidak memiliki pembuluh darah, sel-selnya sangat rapat dan mengalami stratifikasi menjadi lima lapisan berikut (Sloane, 2003):

- a. *Stratum basalis (germinativum)* adalah lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit di bawahnya, dermis. Pembelahan sel yang cepat berlangsung pada lapisan ini, dan sel baru didorong masuk ke lapisan berikutnya.
- b. *Stratum spinosum* adalah lapisan sel spina atau tanduk, disebut demikian karena sel-sel tersebut disatukan oleh tonjolan yang menyerupai spina. Spina adalah bagian penghubung intraselular yang disebut desmosom.

c. *Stratum granulosum* terdiri dari tiga atau lima lapisan atau barisan sel dengan granula-granula keratohialin yang merupakan prekursor pembentukan keratin.

1) Keratin adalah protein keras dan resilien, anti air serta melindungi permukaan kulit yang terbuka.

2) Keratin pada lapisan epidermis merupakan keratin lunak yang berkadar sulfur rendah, berlawanan dengan keratin yang ada pada kuku dan rambut.

3) Saat keratohialin dan keratin berakumulasi, maka nukleus sel berdisintegrasi, menyebabkan kematian sel.

d. *Stratum lusidum* adalah lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel-sel pipih tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan sel.

e. *Stratum korneum* adalah lapisan epidermis teratas, terdiri dari 25 sampai 30 lapisan sisik tidak hidup yang sangat terkeratinisasi dan semakin pipih saat mendekati permukaan kulit. Keseluruhan lapisan epidermis akan diganti dari dasar ke atas setiap 15 sampai 30 hari.

## 2. Dermis

Dermis dipisahkan dari lapisan epidermis dengan adanya membran dasar atau lamina. Membran ini tersusun dari dua lapisan jaringan ikat, yaitu:

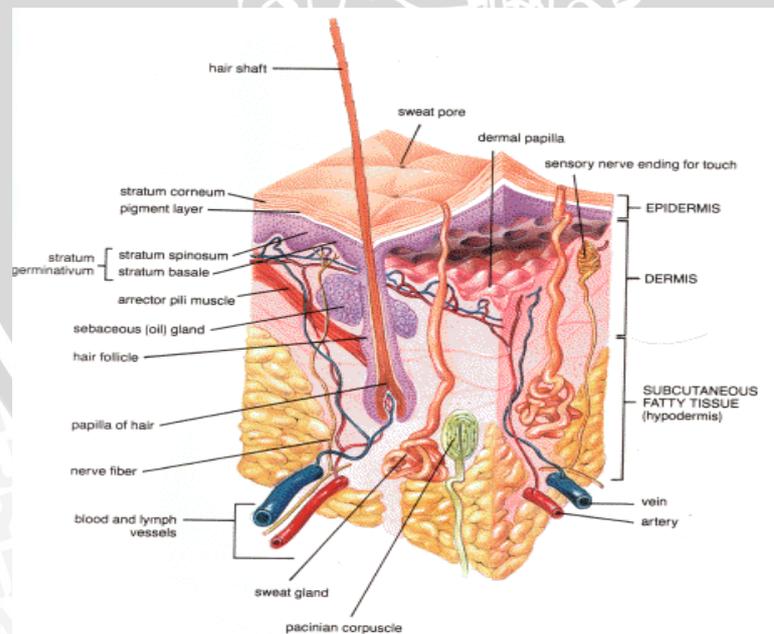
a. Lapisan papilar adalah jaringan ikat areolar renggang dengan fibroblas, sel mast, dan makrofag. Lapisan ini mengandung

banyak pembuluh darah yang memberi nutrisi pada epidermis di atasnya.

- b. Lapisan retikular terletak lebih dalam dari lapisan papilar. Deteriorasi normal pada simpul kolagen dan serat elastik dapat mengakibatkan pengeriputan kulit sejalan dengan penambahan usia.

3. *Lapisan subkutan atau hipodermis (fase superfisial)*

Lapisan ini mengikat kulit secara longgar dengan organ-organ yang terdapat di bawahnya. Lapisan ini mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung pada area tubuh dan nutrisi individu, serta berisi banyak pembuluh darah dan ujung saraf.



Gambar 2.1 Dimensi kulit dalam potongan melintang (Sloane, 2003)

### 2.2.2 Fisiologi Kulit

Menurut Sloane (2003), fungsi kulit adalah sebagai berikut.

#### 1. Perlindungan

Kulit melindungi tubuh dari mikroorganisme, penarikan atau kehilangan cairan, dan dari zat iritan kimia maupun mekanik. Pigmen melanin yang terdapat pada kulit memberikan perlindungan selanjutnya terhadap sinar ultraviolet matahari.

#### 2. Pengaturan suhu tubuh

Pembuluh darah dan kelenjar keringat dalam kulit berfungsi untuk mempertahankan dan mengatur suhu tubuh.

#### 3. Ekskresi

Zat berlemak, air dan ion-ion, seperti  $\text{Na}^+$  disekresi melalui kelenjar-kelenjar pada kulit.

#### 4. Metabolisme

Dengan bantuan radiasi sinar matahari atau sinar ultraviolet, proses sintesis vitamin D yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan tulang, dimulai dari sebuah molekul prekursor (dehidrokolesterol-7) yang ditemukan di kulit.

#### 5. Komunikasi

- a. Semua stimulus dari lingkungan diterima oleh kulit melalui sejumlah reseptor khusus yang mendeteksi sensasi yang berkaitan dengan suhu, sentuhan, tekanan, dan nyeri.
- b. Kulit merupakan media ekspresi wajah dan refleks vaskular yang penting dalam komunikasi.

### 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 tak terinfeksi 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. 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 Eritema") : 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 Patofisiologi Luka pada Kondisi Hiperglikemia

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  $\beta$  pankreas mampu menghalangi perkembangan dan resistensi insulin yang akan menggambarkan hubungan antara fungsi normal dari sel  $\beta$  pankreas dengan sensitifitas insulin. Saat adaptasi dari sel  $\beta$  tidak mencukupi maka orang tersebut akan mengalami toleransi glukosa yang rendah (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).

Hiperglikemia seringkali dapat menyebabkan penyakit vaskular perifer yang menghambat sirkulasi darah. Kondisi tersebut dapat menyebabkan penyempitan di sekitar arteri yang menyebabkan penurunan sirkulasi yang signifikan di bagian bawah tungkai dan kaki. Sirkulasi yang buruk ikut berperan terhadap timbulnya kaki diabetik dengan menurunkan jumlah oksigen dan nutrisi yang disuplai ke kulit maupun jaringan lain, sehingga menyebabkan luka tidak sembuh-

sembuh. Penderita hiperglikemia biasanya kadar kolesterol total, *Low Density Lipid* (LDL), dan trigliserida plasma tinggi. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar jaringan akan menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan, merangsang reaksi peradangan yang akan merangsang terjadinya aterosklerosis yaitu merupakan sebuah kondisi arteri yang menebal dan menyempit karena penumpukan lemak pada bagian dalam pembuluh darah. Menebalnya arteri di kaki dapat mempengaruhi otot-otot kaki akibat berkurangnya suplai darah, sehingga menyebabkan kesemutan, rasa tidak nyaman, dan dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan kematian jaringan yang akan berkembang menjadi ulkus, gangren, dan dapat juga di amputasi (Wibowo, 2004).

Kadar glukosa yang tinggi (hiperglikemia) meningkatkan level plasma fibrinogen yang menyebabkan peningkatan viskositas darah koagulitas. Selain itu hiperglikemia 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 peningakatan 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 & Lawrence, 1998 ; Misnadiarly, 2005).

Manifestasi angiopati pada pembuluh darah penderita hiperglikemia antara lain berupa penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah perifer. 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.

### 2.3.4 Faktor Penyulit Penyembuhan Luka pada Kondisi Hiperglikemia

Proses penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia dipengaruhi oleh faktor sistemik dan selular. Faktor-faktor sistemik yang dapat berpengaruh yaitu (Genna, 2003) :

1. Perfusi yang tidak adekuat

Proses penyembuhan memerlukan aliran darah yang adekuat sehingga oksigen dan nutrisi memenuhi kebutuhan sel untuk bertumbuh. Pada pasien luka dengan kondisi hiperglikemia perubahan perfusi dilihat dari adanya perubahan denyut nadi arteri tibialis anterior, arteri poplitea, arteri dorsalis pedis, dan arteri perineal sebagai dampak dari adanya oklusi.

2. Adanya infeksi

Infeksi dapat menghambat proses penyembuhan luka akibat adanya produksi eksudat yang akan mengganggu proses terbentuknya jaringan yang baru.

3. Edema

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

4. Nutrisi yang inadeguat

Pemenuhan kebutuhan nutrisi yang tidak adekuat pada pasien hiperglikemia dapat dilihat dari rata-rata kadar gula darah yang tidak terkontrol yang akan mengganggu dalam transportasi nutrisi dalam sel.

Faktor-faktor selular yang dapat berpengaruh dalam proses penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia meliputi (Genna, 2003) :

1. Faktor pertumbuhan yang kurang

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

2. Proses pembentukan fibroblas tidak terjadi

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

3. Pertumbuhan fibroblas dihambat oleh cairan plasma luka

Hal ini dapat menghambat proses selular dalam jaringan luka karena adanya hambatan pada regenerasi fibroblas dan degradasi protein dan faktor pertumbuhan oleh enzim protease.

4. Adanya hambatan migrasi keratinosit

Keratinosit berperan dalam proses epitelisasi sebagai sel primer dari epidermis dan dihasilkan dari tepi luka.

5. Kandungan kolagen, glikosaminoglikan dan fibroblas yang menurun

Penurunan tersebut terjadi pada kulit dermis yang dapat menghambat proses penyembuhan luka. Kolagen, glikosaminoglikan dan fibroblas sangat diperlukan dalam proses proliferasi dan maturasi.

### 2.3.5 Fase Penyembuhan Luka pada Kondisi Hiperglikemia

Penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Keseluruhan fase tersebut mempunyai kontribusi yang spesifik terhadap proses penyembuhan luka (Majewska dan Gendaszewska-Darmach, 2011).

#### 1. Fase hemostatis/koagulasi

Fase ini dimulai segera setelah terjadinya luka dengan ditandai oleh vasokonstriksi dan pembentukan bekuan fibrin. Hal tersebut bertujuan untuk mencegah perdarahan berlebihan dan menyuplai matriks untuk sel-sel yang akan beraktivitas. Agregasi platelet dimulai dalam 24 jam dengan cara mengikat kolagen yang menjadi terekspos akibat rupturnya lapisan endotel pembuluh darah. Pembentukan bekuan fibrin membatasi perdarahan yang terus berlangsung dan berfungsi sebagai struktur sementara atau kerangka untuk sel-sel yang menuju ke area luka. Fungsi lainnya adalah sebagai reservoir berbagai macam faktor pertumbuhan dan sitokin yang dilepaskan saat degranulasi platelet dimulai. Faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin seperti *Insulin-like Growth Factor* (IGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), fibronektin, fibrinogen, histamin, PDGF, serotonin, dan *von Willebrand Factor* (vWF) berperan untuk mengontrol perdarahan dan meminimalisir tingkat keparahan luka. Molekul-molekul tersebut juga membantu proses penyembuhan luka dengan cara mengaktifkan dan menarik neutrofil, makrofag, sel endotel, dan fibroblas (Guo dan DiPietro, 2010; Majewska dan Gendaszewska-Darmach, 2011).

#### 2. Fase inflamasi

Fase inflamasi ditandai dengan masuknya leukosit polimorfonuklear (neutrofil) dalam waktu 24-36 jam setelah terjadinya luka. Neutrofil masuk ke dalam luka karena adanya rangsangan dari agen kimia seperti *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ). Fungsi utama neutrofil adalah memfagositosis bakteri & material asing yang masuk. Adanya sel ini menunjukkan bahwa luka terkontaminasi bakteri. Fungsi lainnya adalah sebagai sinyal awal untuk mengaktifkan fibroblas dan keratinosit. Selanjutnya, makrofag yang tertarik oleh faktor-faktor pembekuan, komponen komplemen, PDGF, TGF- $\beta$ , leukotriene B<sub>4</sub>, faktor platelet IV, dan elastin, serta produk pemecahan kolagen muncul dalam luka dan melanjutkan proses fagositosis. Makrofag juga mengaktifkan keratinosit, fibroblas, dan sel endotel dengan melepaskan TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Heparin-Binding EGF-like Growth Factor* (HB-EGF), dan matriks-matriks metalloproteinase (MMPs). Makrofag juga melepaskan PDGF dan VEGF yang menginisiasi pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis. Limfosit adalah sel terakhir yang memasuki area luka pada fase inflamasi akhir (Majewska dan Gendaszewska-Darmach, 2011; Velnar *et al.*, 2009; Triyono, 2005). Dari beberapa *growth factor* proangiogenik, VEGF memegang peranan paling dominan (Pradhan *et al* 2007). VEGF merupakan peptida multifungsional yang dapat menginduksi reseptor pada sel-sel endotel sehingga terjadi proliferasi dan angiogenesis baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Cines *et al*, 1998). VEGF mempunyai potensi spesifik untuk merangsang proliferasi sel-sel endothelial sehingga ini

menjadikan VEGF sebagai *growth factor* utama dalam proses angiogenesis (Harada et al, 2001).

### 3. Fase proliferaif

Fase ini dimulai pada hari 4 sampai sekitar 2 minggu setelah terjadi luka. Jaringan granulasi mulai dibentuk pada fase ini. Sel utama dalam jaringan granulasi adalah fibroblas. Fibroblas ini berasal dari sel-sel mesenkimal lokal, terutama yang berhubungan dengan lapisan adventisia. Pertumbuhannya disebabkan oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag & limfosit. Fibroblas muncul pertama kali secara bermakna pada hari ketiga dan mencapai puncak pada hari ke tujuh. Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. Proses proliferasi & migrasi fibroblas disebut fibroplasia. Fibroblas berproliferasi dan menghasilkan komponen matriks (hialuronan, fibronectin, proteoglikan, prokolagen tipe I dan III). Pada akhirnya fibroblas berubah menjadi fenotip myofibroblast yang mampu melekatkan fibronectin dan kolagen dalam matriks ekstraselular. Perlekatan ini memulai proses kontraksi luka yang mengarah ke pendekatan dari tepi luka (Triyono, 2005; Li et al., 2007).

Fibroblas juga memproduksi kolagen dalam jumlah yang besar. Fungsi kolagen adalah membentuk cikal bakal jaringan baru (*connective tissue matrix*) dan dengan dikeluarkannya substrat oleh fibroblas, memberikan pertanda bahwa makrofag, pembuluh darah baru dan juga fibroblas sebagai kesatuan unit dapat memasuki kawasan luka. Sejumlah sel dan pembuluh darah baru yang tertanam

di dalam jaringan baru tersebut disebut sebagai jaringan granulasi yang ditandai dengan adanya pembuluh darah, kemerahan dan mudah berdarah (Argamula, 2008).

Revaskularisasi dari luka terjadi secara bersamaan dengan fibroplasia. Proses ini disebut angiogenesis. Tunas-tunas kapiler tumbuh dari pembuluh darah yang berdekatan dengan luka. Tunas-tunas kapiler ini bercabang di ujungnya kemudian bersatu membentuk lengkung kapiler tempat di mana darah kemudian mengalir. Tunas-tunas baru muncul dari lengkung kapiler membentuk pleksus kapiler. Proses pembentukan pembuluh-pembuluh darah baru juga berperan dalam pembentukan jaringan granulasi, yaitu dengan menyediakan nutrisi dan oksigen untuk pertumbuhan jaringan (Triyono, 2005; Li *et al.*, 2007).

Fibroblas kemudian berpindah dari pembuluh darah ke luka membawa fibrin. 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 (Argamula, 2008).

#### 4. Fase remodeling atau maturasi

Remodeling merupakan fase terakhir dari tahap penyembuhan luka di mana jaringan granulasi berubah menjadi jaringan ikat yang matang. Salah satu karakteristik dari fase remodeling adalah perubahan komposisi matriks ekstraseluler. Matriks ekstraselular dibentuk kembali oleh kolagen, sedangkan vaskularisasi dan selularitas pada area luka berkurang. Kolagen yang baru berperan

dalam meningkatkan kekuatan tegangan luka, tetapi kekuatan akhir penyembuhan luka tetap kurang efektif jika dibandingkan dengan kulit yang tidak pernah terluka dengan kekuatan tahanan maksimal jaringan parut hanya 70% dari kulit utuh (Li *et al.*, 2007; Triyono, 2005; Majewska dan Gendaszewska-Darmach, 2011).

Pengembalian kekuatan tegangan berjalan perlahan karena deposisi jaringan kolagen berlangsung terus-menerus, remodeling serabut kolagen membentuk bundel-bundel kolagen lebih besar, dan perubahan *cross-linking* inter molekuler. Remodeling kolagen selama pembentukan jaringan parut tergantung pada proses sintesis dan katabolisme kolagen yang berkesinambungan. Degradasi kolagen pada luka dikendalikan oleh enzim kolagenase. Kecepatan tinggi sintesis kolagen mengembalikan luka ke jaringan normal dalam waktu 6 bulan sampai 1 tahun. Remodeling aktif jaringan parut akan terus berlangsung sampai 1 tahun dan tetap berjalan dengan lambat seumur hidup (Triyono, 2005).

Tabel 2.1. Fase penyembuhan luka (Mohammad et.al., 2013)

Fase Penyembuhan	Jumlah Hari Post Injury	Sel-sel yang Terlibat
Hemostasis	segera setelah <i>injury</i>	Platelet
Inflamasi	1-4 Hari	Neutrofil
Proliferasi	4-21 Hari	Makrofag
Granulasi		Limfosit
Kontraktur		Angiosit
		Neutrosit
	Fibroblas	
	Keratinosit	
Remodeling	Hari 21- 2 Tahun	Fibrosit

#### 2.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF merupakan sebuah homodimerik 34,46 kDa heparin-binding protein dengan berat jenis 34000-50000 dalton. VEGF memiliki struktural kimia mirip/homolog dengan *placental growth factor* dan PDGF. Gen VEGF manusia diekspresikan sebagai 4 isoform utama yang menghasilkan protein residu 121, 165, 189, dan 206 dimana isoform 121 dan 165 digunakan untuk menginduksi angiogenesis secara in vivo (Saaristo et al, 2006). Family *Vascular Endothelial Growth Factor* memiliki 7 anggota antara lain VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F dan PlGF, semuanya VEGF umumnya memiliki domain dan area yang dikarakteristikan oleh residu sistein. VEGF disekresi oleh berbagai tipe sel berbeda seperti neutrofil, makrofag yang teraktivasi, keratinosit dan fibroblas. Ekspresi VEGF diinduksi kuat oleh kondisi hipoksia melalui

*transcription factor hypoxia inducible factor-1*. Ekspresi VEGF diinduksi secara umum oleh *growth factor* lain serta sitokin seperti epidermal *growth factor*, TGF $\beta$ , keratinocyte *growth factor*, IGF-I, FGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6. Vascular Endothelial Growth Factor diketahui sebagai inducer penting proses angiogenesis selama penyembuhan luka (Pradhan et al, 2007).

Pada jaringan dewasa, pertumbuhan vaskular (angiogenesis) secara normal terjadi selama perbaikan jaringan seperti pada penyembuhan luka. Diantara sejumlah faktor angiogenik yang diketahui, VEGF, FGF-2 dan angiopoetin menunjukkan aktivitas sebagai stimulator kuat untuk angiogenesis. Angiogenesis selama penyembuhan luka memiliki peran ganda yaitu menyediakan nutrisi yang dibutuhkan oleh jaringan luka dan berperan pada perbaikan struktur melalui pembentukan jaringan granula. VEGF menjadi faktor kunci dalam situasi patologis yang melibatkan neovaskularisasi dan juga pemacuan permeabilitas vaskuler. Aksi langsung VEGF termasuk peningkatan permeabilitas endotel, pertumbuhan, dan migrasi. VEGF juga berperan pada angiogenesis selama penyembuhan luka dengan menstimulasi migrasi sel endotel melalui matrik ekstrasel. Pada luka hari pertama, ekspresi protein/mRNA VEGF meningkat. Walaupun sumber utama VEGF adalah makrofag dan fibroblas, akan tetapi keratinosit, platelet, neutrofil dan limfosit juga mensintesa dan melepaskan VEGF lokal pada luka (Saaristo et al, 2006).

VEGF adalah molekul primer yang terlibat di dalam angiogenesis dan vasculogenesis serta menyebabkan *proliferation*, *sprouting*, migrasi, serta *tube formation* di sel endotel. VEGF merupakan kunci pengatur yang

paling kuat dan spesifik dalam angiogenesis secara fisiologis dan patologis (Ferrara, 2004). VEGF meningkat regulasinya di jaringan luka kulit dan memacu penyembuhan yang dihubungkan dengan angiogenesis. Peningkatan ekspresi transgenik dari VEGF dikulit mengawali pembentukan saluran limfatik baru (lymphangiogenesis) pada luka, dimana blokade VEGFR-2 mencegah pembentukan pembuluh limfa. VEGF menginduksi ekspresi integrin  $\alpha 1$  dan  $\alpha 2$  yang memulai pemebentukan tube secara *in vitro* dan migrasi haptotaktik pada kolagen tipe I. Penyembuhan luka yang ditandai dengan pembentukan banyak jaringan granulasi terovaskularisasi yang mendukung peningkatan nutrisi yang dibutuhkan untuk percepatan proliferasi dan migrasi keratinosit epidermal, fibroblas dan leukosit. Beberapa faktor angiogenesis dijumpai meningkat regulasinya dipenyembuhan luka termasuk VEGF yang dominan diekspresikan oleh keratinosit epidermal pada tepi luka dan dipembentukan epidermis baru. VEGF memegang peranan penting pada perbaikan jaringan yang dihubungkan dengan proliferasi vaskuler dan kegagalan penyembuhan luka dihubungkan dengan kerusakan angiogenesis (Young et al, 2004).

## 2.5 Perawatan Luka pada Kondisi Hiperglikemia

Untuk dapat menurunkan dampak luka pada kondisi hiperglikemia, maka disusun rencana tepat dalam penanganannya dimulai dari deteksi dini kelainan kaki, kontrol mekanik, kontrol metabolik, kontrol vaskuler, kontrol luka, kontrol infeksi dan kontrol edukasi (Perkeni, 2009). Berbagai teknik perawatan luka telah berkembang meliputi teknik konvensional dan modern. 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 (Moynihan dan crean, 2009).

### 2.5.1 Normal Saline

Menurut pedoman klinis *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) 1994, cairan pembersih yang dianjurkan adalah cairan *normal saline*. *Normal saline* 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 *normal saline* untuk mempertahankan permukaan luka agar tetap lembab sehingga dapat

meningkatkan perkembangan dan migrasi jaringan epitel. Kandungan *Normal Saline 0,9%* adalah setiap 1000 mL larutan mengandung NaCl 9 gram. Air untuk injeksi 1000 mL, osmolaritas 308 Mosm/L, ion Na<sup>+</sup> 154 mEq/L dan ion Cl<sup>-</sup> 154 mEq/L (Otsuka, 2000).

Indikasi pemberian *Normal Saline 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 *normal saline* 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 (La Rocca, 1998).

## 2.5.2 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 (Dealay, 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 permanganat*

*Potasium permanganat* sering digunakan pada kondisi luka dengan eksudat yang berlebihan dihubungkan dengan adanya ulkus 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, ulkus diabetes, ulkus dekubitus, 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).

## 2.6 Binahong

### 2.6.1 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

## 2.6.2 Deskripsi Tanaman

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

Tanaman binahong berupa tumbuhan menjalar, berumur panjang (perennial), bisa mencapai panjang lebih kurang 5 m. Akar berbentuk rimpang, berdaging lunak. Batang lunak, silindris, saling membelit, berwarna merah, bagian dalam solid, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan bertekstur kasar. Daun tunggal, bertangkai sangat pendek (sessile), tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung (cordata), panjang 5–10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk (*emarginatus*), tepi rata, permukaan

licin, bisa dimakan (Gambar 2.2). Bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5-1 cm, berbau harum. Perbanyak generatif (biji), namun lebih sering berkembang atau dikembangbiakan secara vegetatif melalui akar rimpangnya (Mus, 2009).



**Gambar 2.2 Daun Binahong *Anredera cordifolia*(Ten.) Steenis (Mus, 2009)**

### **2.6.3 Manfaat dan Kandungan Kimia Binahong**

Daun tanaman binahong diketahui pula mempunyai kandungan asam oleanolat (Hammond *et al.* 2006), dan menurut Liu (1995), 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 hidroksilasi tirosin menjadi DOPA,

dan oksidasi DOPA menjadi dopakuinon oleh enzim tirosinase dalam proses pembentukan senyawa melanin.

Manfaat binahong juga dapat mengobati beberapa penyakit yaitu diabetes mellitus, tipus, hipertensi, wasir, TBC, rematik, asam urat, asma, untuk meningkatkan volume urin untuk diuretik, pemulihan pasca melahirkan, penyembuhan luka dan pasca-operasi 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 dkk, 1986).

Flavonoid bersifat anti inflamasi karena kemampuannya mencegah oksidasi dan menghambat zat yang bersifat merugikan yang bisa timbul pada luka. Flavonoid juga dapat menyebabkan rusaknya susunan dan perubahan mekanisme permeabilitas dari dinding sel

bakteri (Harbone, 1996). Flavanoid merupakan senyawa polar yang umumnya mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, methanol, butanol, dan aseton (Markham, 1998). Flavanoid 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 dkk, 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 juga dapat bekerja sebagai antiinflamasi. Mekanisme saponin sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat pembentukan eksudat dan menghambat kenaikan permeabilitas vaskular (Fitriyani *et al.*, 2011).

Saponin mampu merangsang pembentukan kolagen, suatu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Suratman *et al.*, 1996; Isnaini, 2009). Saponin juga menstimulasi produksi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (Kimura *et al.*, 2006). VEGF adalah suatu protein yang mengawali pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis (Majewska dan Gendaszewska-Darmach, 2011). Saponin telah menunjukkan berbagai kegiatan seperti antitumor, menurunkan kolesterol, antikanker, dan antioksidan (Blumert dan 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 triterpenoid 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- $\alpha$*  (PPAR- $\alpha$ ), *involucrin*, *loricrin*, dan filagrin. PPAR merupakan ligan yang mengaktifasi faktor-faktor transkripsi intraselluler yang telah berimplikasi dalam proses biologikal yang sangat penting seperti inflamasi, remodelling jaringan, dan aterosklerosis. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) dalam ranah biologi molekuler merupakan sekelompok reseptor protein nuklear yang berfungsi sebagai faktor-faktor transkripsi yang meregulasi pengeluaran dari gen. Stimulasi PPAR- $\alpha$  ini akan meningkatkan diferensiasi epidermis yang merupakan fase formasi jaringan (Lim et al., 2007). Aktivator PPAR- $\alpha$  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 hidroksilasi prolin dan lisin yang esensial terhadap pembentukan kolagen. Hidroksiprolin dan hidroksilisin 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).

### 2.7 Basis Hidrogel

Sediaan yang ditujukan untuk penggunaan luka terbuka adalah sediaan steril (Moynihan dan 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 (Mohamed, 2004).

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 (hoefler, 2011).

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.

CMC (*carboxymethyl cellulose*) merupakan derivatif dari selulosa. CMC (*carboxymethyl cellulose*) biasanya digunakan untuk pengawet tetes mata, balutan selulosa, luka jahitan dengan struktur selulosa. Berdasarkan penelitian CMC (*carboxymethyl cellulose*) ini dapat menyembuhkan ulkus kornea dan efektif pada luka bakar. Hal ini dikarenakan CMC dan derivatifnya meningkatkan ekspresi gen TNF-alfa yang dapat merangkai limfosit dan neutrophil pada sel endotel di pembuluh darah. Rangkaian ini menstimulasi sekresi dari sitokin dan kemokin dari neutrophil. Dalam sediaan gel CMC ditambahkan ion Na<sup>+</sup>, Na-CMC dapat disterilisasi pada kondisi kering dengan suhu 160 °C selama 2 jam. Proses ini akan menurunkan viskositas larutan yang berasal dari bahan yang telah steril tersebut. Larutan Na- CMC yang disterilisasi menggunakan autoklaf akan mengalami penurunan viskositas sebesar 25%, tetapi penurunan viskositas ini masih lebih kecil dibandingkan penurunan viskositas yang dihasilkan oleh sterilisasi kering. Sterilisasi larutan Na-CMC dengan radiasi sinar gamma akan menurunkan viskositas (Rowe *et al.*, 2006). Na-CMC

memberikan pengaruh terhadap sifat fisis gel kecuali bioadesi, memperbesar penurunan viskositas dan bioadesi, tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar asam ursolat dan memberikan kontribusi paling besar terhadap penurunan bioadesi (Bocheck et al, 2002).

Ca-alginat dapat disterilisasi menggunakan cara autoklaf pada 115 °C selama 30 menit atau sterilisasi kering pada 150 °C selama 1 jam (Rowe *et al.*, 2006). Ca alginate memberikan pengaruh terhadap viskositas, daya sebar, dan bioadesi sediaan, memperbesar penurunan viskositas (draget et al, 1997).

Penggunaan Carbopol sebagai basis hidrogel berada pada rentang 0,5 – 2,0% (Rowe *et al.*, 2006). Na-CMC akan menghasilkan gel yang lembut dan elastis dan digunakan pada rentang 3,0 – 6,0% (Rowe *et al.*, 2006; Zatz and Kushla, 1996). Ca-alginat digunakan sebagai basis hidrogel dengan kadar minimal 0,5%. Ca-alginat ini mempunyai sifat absorpsi kuat sehingga menguntungkan bila digunakan sebagai basis hidrogel bagi sediaan penyembuh luka (Rowe *et al.*, 2006; Zatz and Kushla, 1996). Campuran Carbopol, Na-CMC, dan Ca-alginat sebagai basis hidrogel diharapkan akan memberikan viskositas yang cukup dan mampu memberikan lembab pada area luka (Cornell *et al.*, 1997). Kadar basis hidrogel akan berpengaruh terhadap viskositas hidrogel yang dihasilkan (Garg *et al.*, 2002).

## 2.8 Tikus Galur Wistar

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



**Gambar 2.3 Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) (Laboratorium Farmakologi FK UB, 2013)**

### 2.8.1 Karakteristik Tikus Galur Wistar

**Tabel 2.2 Karakteristik Tikus Galur Wistar (Clause, 1998)**

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

Lama telinga membuka	12-14 hari
Pertumbuhan rambut	8-9 hari
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).

1. Rata-rata temperature sekitar  $24 + 2$  °C
2. Kelembaban relative sekitar  $55 + 10\%$
3. Pertukaran udara setiap jam sekitar 10-15 ACH (*automatic clearing house*)
4. Sinar: siklus gelap 12:12 jam
5. Tikus sensitif terhadap kebisingan, ambang kebisingan yang baik adalah kurang dari 85 db.

### 2.8.3 Ketentuan Pemberian Makan dan Minum

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).

#### 2.8.4 Tempat Tidur/ Bedding

Kayu digunakan sebagai bahan tempat tidur. Tempat tidur yang sama digunakan dalam kontainer pengiriman. Tempat tidur kering dikemas dalam kantong kertas cokelat dan disterilkan dengan autoklaf pada 135°C selama 7 menit sebelum digunakan (Wahyunasari, 2005).

### 2.9 Hubungan Hidrogel Binahong dan VEGF Terhadap Penyembuhan Luka Hiperglikemia

Daun binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) banyak mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, polifenol, triterpenoid, antosianin, asam ursolat, asam askorbat dan saponin (Hidayati, 2009). Salah satu senyawa yang cukup berperan adalah saponin, karena selain mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat saponin juga dapat menstimulasi pembentukan kolagen, suatu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Lim et al., 2007; Suratman et al, 1996 ; Isnaini, 2009; Torgersen, 2005; Collins, 2009; Ferri, 2009; Sandrine dan Matthias, 2011; mohammad, 2004) dan menstimulasi produksi VEGF (Kimura *et al.*, 2006). VEGF adalah suatu protein yang mengawali pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis (Majewska dan Gendaszewska-Darmach, 2011). Dari beberapa *growth factor* proangiogenik, VEGF memegang peranan paling dominan (Pradhan et al 2007). VEGF mempunyai potensi spesifik untuk merangsang proliferasi sel-

sel endothelial sehingga ini menjadikan VEGF sebagai *growth factor* utama dalam proses angiogenesis (Harada et al, 2001).

VEGF menurun aktivitasnya pada luka dengan kondisi hiperglikemia. Penurunan aktivitas VEGF pada luka hiperglikemia diawali oleh lemahnya fungsi sel inflamasi dan penurunan sekresi sitokin/*growth factor* sehingga menyebabkan fase inflamasi terlalu lama yang meningkatkan *microenvironment proteolitik* (Saaristo et al, 2006). Penurunan VEGF mengakibatkan terjadinya abnormalitas angiogenesis yang menyebabkan terhambatnya vaskularisasi pada luka (Costanza et al 2002; Singhan et al 2007). Oleh karena itu VEGF memegang peranan penting dalam proses proliferasi dan angiogenesis yang merupakan bagian dari tahapan proses penyembuhan luka.

Percepatan proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh pemilihan dressing yang tepat. Salah satunya adalah hidrogel. Hidrogel untuk penggunaan dermatologi secara umum mempunyai sifat tidak berminyak, tiksotropi, mudah menyebar, mudah dibersihkan dan mempunyai sifat emolien. Basis hidrogel mengandung CMC (carboxymethyl cellulose) yang dapat meningkatkan ekspresi TNF-alfa yang dapat merangkai limfosit dan neutrophil pada sel endotel di pembuluh darah. Rangkaian ini menstimulasi sekresi dari sitokin dan kemokin dari neutrophil. Salah satu sitokin tersebut adalah VEGF yang dapat menginisiasi proses penyembuhan luka.

Dilihat dari sisi penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia yang lama, diperlukan stimulus untuk mempercepat penyembuhan dan memberikan kenyamanan dengan membuat penelitian balutan alternatif

kombinasi hidrogel binahong. Pemberian hidrogel Binahong pada luka dengan kondisi hiperglikemia akan memperkuat ikatan antara GF (seperti VEGF dan FGF ) dengan reseptornya yang telah diaktivasi mediator inflamasi sehingga mampu memberi sinyal ke dalam inti sel yang mengakibatkan terjadi proliferasi dan diferensiasi fibroblas dan sel epitel (epitelisasi) dan sel endotel pembuluh darah (Iozzo dan Antonio, 2001).

### **2.10 Implikasi Keperawatan**

Implikasi penelitian ini dalam bidang keperawatan adalah sebagai upaya merubah pola hidup sehat masyarakat dengan memanfaatkan bahan-bahan yang sudah tersedia di alam yaitu melalui pendidikan dan konseling yang diberikan pada saat memberikan perawatan keluarga atau penyuluhan kesehatan masyarakat, serta pada ruang lingkup klinik terutama kepada pasien dalam mengambil keputusan untuk memilih alternatif pengobatan. Salah satu bentuk kontrol luka yang dapat dilakukan perawat adalah bagaimana memberikan perawatan pada luka dengan kondisi hiperglikemia agar dapat melalui tahapan proses penyembuhan luka secara optimal berdasarkan kondisi dan karakteristik luka. Hal ini merupakan tantangan perawat dalam mengembangkan model perawatan luka meliputi proses membersihkan luka, penggantian balutan, prinsip kelembaban pada luka, pemilihan jenis balutan yang nyaman bagi klien (Dealey, 2005).