

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

2.1.1 Anatomi Kulit

Kulit merupakan organ yang cukup luas yang terdapat dipermukaan tubuh, dan berfungsi sebagai pelindung untuk menjaga jaringan internal dari trauma, bahaya radiasi ultraviolet, temperatur yang ekstrim, toksin, dan bakteri. Menurut Suriadi (2004) kulit terdiri dari beberapa lapisan, yaitu:

2.1.1.1 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. Keratin adalah protein keras dan resilien, anti air serta melindungi permukaan kulit yang terbuka. Keratin pada lapisan epidermis

merupakan keratin lunak yang berkadar sulfur rendah, berlawanan dengan keratin yang ada pada kuku dan rambut. Saat keratohialin dan keratin berakumulasi, maka nukleus sel berdisintegrasi, menyebabkan kematian sel.

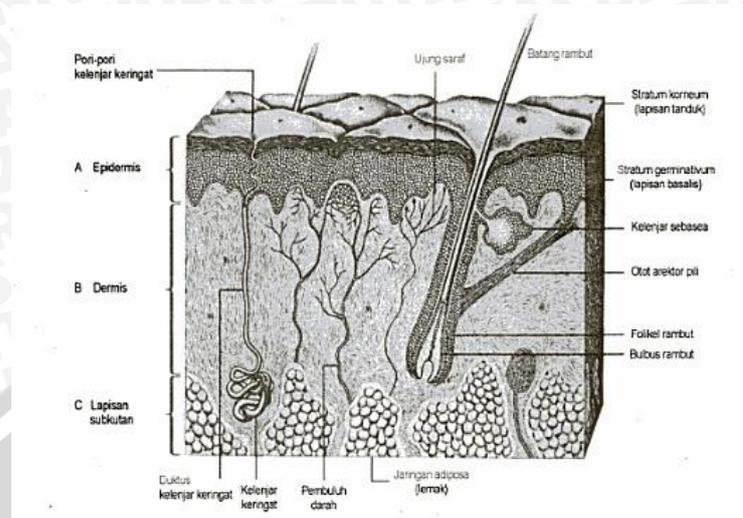
- d. *Stratum lusidum* adalah lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel-sel pipih tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan sel.
- e. *Stratum korneum* adalah lapisan epidermis teratas, terdiri dari 25 sampai 30 lapisan sisik tidak hidup yang sangat terkeratinisasi dan semakin pipih saat mendekati permukaan kulit. Keseluruhan lapisan epidermis akan diganti dari dasar ke atas setiap 15 sampai 30 hari.

2.1.1.2 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.
- c. *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)

2.1.2 Fisiologi Kulit

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

2.1.2.1 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.

2.1.2.2 Pengaturan suhu tubuh

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

2.2.2.4 Ekskresi

Zat berlemak, air dan ion-ion, seperti Na^+ disekresi melalui kelenjar-kelenjar pada kulit.

2.2.2.5 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.

2.2.2.6 Komunikasi

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

2.2 Hiperglikemia

2.2.1 Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemi didefinisikan sebagai kadar glukosa darah yang tertinggi dari rentang kadar puasa normal 126 mg/100 mL darah. Hiperglikemia 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. Hiperkortisolemia, yang terjadi pada sindrom cushing dan sebagai respons terhadap stress kronis, dapat menyebabkan hiperglikemia melalui stimulasi glukoneogenesis hati. Keadaan akut kelebihan hormon tiroid, prolaktin, dan hormon pertumbuhan dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah. Peningkatan hormon-hormon tersebut dalam jangka panjang, terutama hormon pertumbuhan dianggap diabetogenik (menyebabkan diabetes) karena stimulasi pelepasan insulin yang berlebihan oleh sel-sel pankreas, sehingga akhirnya terjadi penurunan respons sel terhadap insulin. Stimulasi saraf simpatis dan epinefrin dilepaskan dari kelenjar adrenal juga meningkatkan kadar glukosa plasma (Corwin, 2008). Pada kondisi Hiperglikemi yang tidak terkontrol dapat

menyebabkan berbagai macam komplikasi seperti gangguan elektrolit dan meningkatnya resiko infeksi

2.2.2 Etiologi Hiperglikemia

Menurut Smeltzer & Bare (2002) DM tipe II disebabkan kegagalan relatif sel β dan resisten insulin. Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glikosa oleh hati. Sel β 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 β pankreas mengalami desensitisasi terhadap glukosa.

2.2.3 Patofisiologi Hiperglikemia

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 macrovaskular disease, 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 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 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 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 hiperglikemi (Lewis KS el 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 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 hiperglikemi. 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 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 VM, 2002).

2.2.4 Manifestasi Hiperglikemia

Tabel 2.1 Manifestasi Klinis (Hudak & Gallo, 1996)

Ketoasidosis Diabetik	Hiperosmolar Non Ketotik
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien menderita diabetes tipe 1, diabetic yang tergantung pada insulin 2. Pasien biasanya berusia dibawah 40 tahun 3. Awitan insidensial 4. Gejala-gejala meliputi : <ol style="list-style-type: none"> a. Mengantuk, stupor, koma b. Poliuria selama 2 hari sampai 2 minggu sebelum gejala klinis timbul c. Hiperventilasi dengan kemungkinan pola pernapasan Kussmaul, napas bau buah d. Penipisan volume sangat berlebihan (dehidrasi, hipovolemi) e. Glukosa serum 300 mg/dl sampai 1000 mg/dl f. Nyeri abdomen, muntah, mual, dan diare g. Hiponatremia ringan h. Polidipsia selama 1 sampai 3 hari i. Osmolalitas serum tinggi j. Kerusakan fungsi ginjal 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien menderita diabetes tipe 2 dan mungkin ditangani dengan diet saja, diet dan agen hipoglikemik, atau diet dan terapi insulin 2. Pasien biasanya berusia diatas 40 tahun 3. Awitan biasanya cepat 4. Gejala-gejala meliputi : <ol style="list-style-type: none"> a. Agak mengantuk, insiden stupor atau sering koma b. Poliuria selama 1 sampai 3 hari sebelum gejala klinis timbul c. Tidak ada hiperventilasi dan tidak ada bau napas d. Penipisan volume sangat berlebihan (dehidrasi, hipovolemia) e. Glukosa serum mencapai 600 mg/dl sampai 2400 mg/dl f. Kadang-kadang terdapat gejala gastrointestinal g. Hipernatremia h. Kegagalan mekanisme haus yang

k. Kadar HCO ₃ lebih dari 16mEq/L	mengakibatkan pencernaan air tidak
l. Kadar CO ₂ kurang dari 10 mEq/L	adekuat
m. Celah anion lebih dari 7 mEq/L	i. Osmolaritas serum tinggi dengan
n. Hipokalemia berat	gejala system saraf pusat minimal
o. Terdapat ketonemia	(disorientasi, kejang setempat)
p. Asidosis sedang sampai berat	j. Kerusakan fungsi ginjal
q. Angka kesembuhan tinggi	k. Kadar HCO ₃ kurang dari 10 mEq/L
	l. Kadar CO ₂ normal
	m. Celah anion kurang dari 7 mEq/L
	n. Kalium serum biasanya normal
	o. Tidak ada ketonemia
	p. Asidosis ringan
	q. Angka kematian tinggi

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 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 Fase Penyembuhan Luka pada Kondisi Hiperglikemia

Proses penyembuhan luka dimulai dengan pembentukan *fibrin clot*, diikuti dengan pelepasan berbagai macam faktor-faktor pertumbuhan dari sel-sel yang mengalami cedera dan matriks ekstraseluler, inflamasi, pembentukan jaringan granulasi, epitelialisasi dan pada akhirnya produksi matriks dan remodelling (Ravanti dan Kähäri, 2000). Terdapat 4 fase dalam penyembuhan luka yaitu fase hemostatis, fase inflamasi, fase proliferaatif dan fase remodeling/maturasi. Penjelasan masing-masing fase adalah sebagai berikut (Stephen, Richard & 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.

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.

Tabel 2.2. Fase penyembuhan luka (Mohammad et.al., 2013)

Fase penyembuhan	Hari setelah cedera	Sel-sel yang terlibat dalam fase
Hemostasis	Segera	Platelet
Inflamasi	Hari 1-4	Neutrofil
Proliferasi	Hari 4-21	Makrofag Limfosit
Fase penyembuhan	Hari setelah cedera	Sel-sel yang terlibat dalam fase
		Angiosit

		Neutrosit Fibroblas Keratinosit
Remodeling	Hari 21-2 tahun	Fibrosit

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 decubitus 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 proliferasi, dan fase maturasi (Morison, 2004). Disertai dengan berkurangnya luas luka, jumlah eksudat berkurang, jaringan luka semakin membaik (Suriadi, 2004).

Kriteria penyembuhan luka dibagi menjadi 3 macam antara lain (Morison, 2004) :

2.3.4.1 *Healing by Primary Intention* (Penutupan Luka Primer)

Pertumbuhan kolagen sangat penting pada tipe penyembuhan ini. Sintesis penempatan dan pengerutan jaringan kolagen akan memberikan kekuatan dan integritas pada jaringan tersebut. 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 kolage terbentuk dan terjadi proses remodeling. Pergerakan miofibroblast yang aktif menyebabkan kontraksi area penyembuhan dan luas luka menurun.

2.3.4.2 *Healing by Secondary Intention* (Penutupan Luka Sekunder)

Luka yang tidak mengalami penyembuhan primer. Tipe ini dikarakteristikkan oleh adanya luka yang luas dan hilangnya jaringan dalam jumlah besar. Proses penyembuhan terjadi lebih kompleks dan lebih lama. Luka jenis ini biasanya tetap terbuka.

2.3.4.3 *Healing by Tertiary Intention* (Penutupan Luka Tertier)

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 Hiperglikemia

Berdasarkan hasil penelitian Jude, et al. (2002) menunjukkan bahwa kandungan TGF β 1 pada luka pada kondisi hiperglikemia terjadi penurunan yang menyebabkan terjadinya luka sukar sembuh. Secara fisiologis peran TGF β pada fase penyembuhan luka yaitu sebagai faktor regulasi pada proses pembentukan monosit, fibroblas, sel endotel dan keratinosit.

a. Monosit

Pengaruh TGF β terhadap kerja monosit terletak pada mekanisme hambatan dalam menghasilkan proteolitik dan menginduksi terjadinya proses proliferasi sehingga akan terbentuk jaringan kulit baru. Pada fase inflamasi, produksi TGF β dipengaruhi oleh neutropil dan makrofag (Faler,

Macsata & Plummer, et al. 2006). Pada fase inflamasi dimulai pembentukan jaringan granulasi dimana TGF β mulai disekresi sebagai faktor pertumbuhan jaringan sehingga luka akan tampak kemerahan pada 4 hari pertama (Stephen, Richard & Omaid, 2005).

b. Sel Endotel

Pengaruh TGF β pada sel endotel adalah pada proses pembentukan gelung kapiler atau disebut juga proses angiogenesis. Proses ini dipengaruhi oleh peran R-Smad, dimana terjadi perpindahan menuju inti sel untuk proses transkripsi. Pada kondisi jaringan luka diabetik, keberadaan gelung-gelung kapiler sangat dibutuhkan untuk proses transport zat-zat yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan (Faler, Mascata & Plummer, et al. 2006).

c. Fibroblas

Fungsi TGF β berpengaruh secara positif terhadap fibroblas yaitu sebagai kemotaksis. Sifat dari kemotaksis antara lain menstimulasi proses terjadinya proliferasi, memproduksi ECM pada proses proliferasi dan maturasi untuk membentuk kolagen dan fibronektin. Fibroblas akan diubah menjadi miofibroblas dibawah kendali TGF β . Secara visual luka akan tampak berkontraksi (Faler, Mascata & Plummer, et al. 2006).

d. Keratinosit

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa proses terjadinya epitelisasi dipengaruhi oleh TGF β dengan mekanisme yang masih belum jelas sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut (Faler, Mascata & Plummer, et al. 2006).

2.3.7 Perawatan Luka Kondisi Hiperglikemia

Untuk dapat menurunkan dampak ulkus diabetes, maka disusun rencana tepat dalam penanganan ulkus dan gangrene dimulai dari deteksi dini kelainan kaki, kontrol mekanik, metabolik, vaskuler, luka, infeksi dan edukasi (Perkeni, 2009). Berbagai teknik perawatan luka 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 (Malfet dan Dweck, 2008). Sediaan yang ditujukan untuk penggunaan luka terbuka adalah sediaan steril (Moynihan dan Crean, 2009).

2.3.7.1 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 :

1. Normal Saline

Menurut pedoman klinis AHCPH 1994, cairan pembersih yang dianjurkan adalah cairan *normal saline*. *Normal saline* merupakan cairan fisiologis dan tidak akan membahayakan jaringan luka. Membersihkan luka 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⁺ 154 mEq/L dan ion Cl⁻ 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. Cetrimide

Larutan yang digunakan sebagai pencuci luka trauma atau pengangkat jaringan mati maupun krusta. 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 (Dealey, 2005).

3. *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).

4. *Hydrogen peroxide*

Larutan ini mempunyai efek terhadap bakteri anaerob, bersifat sitotoksik terhadap bakteri anaerob, dan 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).

5. *Iodine*

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

6. *Potassium permanganat*

Potassium 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).

7. *Proflavine*

Proflavine mempunyai efek bakteriostatik terhadap gram positif saja dan memiliki efek samping nyeri (Foster&Moore, 1997 dalam Dealay, 2005).

8. *Sodium hypochlorite*

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

2.3.7.2 Antibiotika

Di bawah ini adalah jenis- jenis antibiotika :

1. Framacetin

Framycetin sulfat adalah golongan antibiotik untuk berbagai terapi luka infeksi, luka bakar, ulkus diabetes, ulkus dekubitus, dan *skin graft*. Namun, penggunaan jangka panjang framycetin sulfat dapat menyebabkan resistensi terhadap bakteri tertentu atau jamur. Sehingga hal ini dapat menyebabkan munculnya berbagai infeksi (Depkes, 1997).

2. Madu

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

3. *Tap water*

Tap water lebih sering dipergunakan sebagai cairan pembersih berbagai jenis luka, yang perlu diperhatikan yaitu mencegah terjadinya infeksi silang saat prosedur dilaksanakan (Dealey, 2005).

2.3.7.3 Obat Topikal

Di bawah ini merupakan macam-macam obat topikal :

1. 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 (Mohammad, 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).

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.

CMC (*carboxymethyl cellulose*) merupakan derivatif dari selulosa. CMC (*carboxymethyl cellulose*) biasanya digunakan untuk pengawet tetes mata, balutan selulosa, luka jahitan dengan struktur selulosa (lihat jurnal zekavat). 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⁺, 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. Silver

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

3. Alginat

Berasal dari rumput laut, berubah menjadi gel jika bercampur dengan cairan luka. Komposisinya terdiri dari kalsium alginat. Bersifat nonadesif, nonoklusif. Bermanfaat untuk mengabsorpsi eksudat dari jumlah sedang sampai banyak serta menstimulasi proses pembekuan darah jika terjadi perdarahan minor (Dealey, 2005).

2.4 Binahong

2.4.1 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

2.4.2 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 2.1). 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)

2.4.3 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).

2.4.3.1 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 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, menthanol, 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 sprektum 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).

2.4.3.2 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).

2.4.3.3 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 dan Liu, 2003).

2.4.3.4 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).

2.4.3.5 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 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- 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).

2.4.3.6 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).

2.4.3.7 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 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).

2.4.3.8 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).

2.5 Fase Inflamasi

2.5.1 Mekanisme Inflamasi

Inflamasi atau peradangan merupakan salah satu mekanisme pertahanan organisme dan jaringan terhadap stimulus dari luar tubuh yang mengancam. Stimulus dari luar tubuh memiliki berbagai macam bentuk. Stimulus dapat berupa bakteri atau benda asing lainnya (Silbernagl dan Lang, 2000).

Tujuan dari inflamasi adalah untuk memperbaiki kerusakan jaringan. Jika tujuan tersebut tidak tercapai, paling tidak inflamasi dapat membatasi kerusakan tersebut agar sistem jaringan dapat dipertahankan sesuai fungsinya. Selain itu, inflamasi juga berfungsi untuk menghilangkan jejas pada jaringan (Silbernagl dan Lang, 2000).

Inflamasi adalah suatu respon fisiologis terhadap kerusakan jaringan yang terdiri dari reaksi vaskular, selular dan sistemik. Respon terhadap kerusakan tersebut berfungsi untuk mempertahankan homeostasis jaringan. Dengan demikian, proses kerusakan dapat dilokalisasi dan dihambat penyebarannya (Abbas dan Lichtman, 2004).

Komponen inflamasi berupa perubahan vaskular dan rekrutmen sel menentukan gambaran klinis dari inflamasi akut. Gambaran klinis tersebut adalah panas (kalor), merah (rubor), pembengkakan (tumor), nyeri (dolor) dan hilangnya fungsi (*functio laesa*). Tanda-tanda ini terjadi akibat perluasan mediator dan kerusakan yang diperantarai oleh leukosit (Kumar *et.al.*, 2005).

Proses inflamasi diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu (1) inflamasi akut dan (2) inflamasi kronik. Inflamasi akut adalah suatu radang yang berlangsung relatif singkat, dari beberapa menit sampai beberapa hari. Inflamasi akut ditandai oleh terjadinya eksudasi cairan dan protein plasma serta akumulasi sel leukosit neutrofil yang sangat prominen. Berbeda dengan inflamasi akut, inflamasi kronik berlangsung lebih lama, berhari-hari, sampai bertahun-tahun. Inflamasi ini sangat khas ditandai oleh adanya influks limfosit dan makrofag disertai dengan proliferasi pembuluh darah dan pembentukan jaringan parut (Silbernagl dan Lang, 2000).

2.5.2 Mediator Inflamasi

Respon radang memiliki banyak komponen yang berperan. Komponen-komponen tersebut meliputi sel dan protein plasma dalam sirkulasi, sel dinding pembuluh darah dan sel serta matriks ekstraselular jaringan ikat. Sel-sel tersebut saling berkerja sama dalam proses inflamasi. Setiap komponen saling berinteraksi untuk menghasilkan suatu proses yang dapat mengatasi cedera lokal jaringan serta memulihkan fungsi jaringan tersebut (Kumar *et.al.*, 2005).

Pada tahap awal terjadinya radang, jaringan mengeluarkan stimulus yang dapat memicu pelepasan mediator kimia plasma atau jaringan ikat. Mediator tersebut berpengaruh terhadap respon vaskular maupun selular berikutnya. Respon radang akan berakhir jika stimulus inflamasi jaringan dan mediatorsnya hilang, dikatabolisme tubuh atau dihambat pengeluarannya (Kumar *et. al.*, 2005).

Mediator kimiawi pada inflamasi dihasilkan oleh sel yang mengalami jejas atau dapat juga berupa faktor plasma. Mediator yang dihasilkan oleh sel antara lain vasoactive amines (histamine, serotonin), metabolit asam

arakhidonat (prostaglandine, leukotrine), faktor neutrofil (protease), dan lymphokine. Faktor plasma terdiri dari komplemen, kini (bradykinin) faktor koagulasi dan sistem fibrinolitik (Riede dan Werner, 2004).

Peran mediator kimia pada inflamasi akut meliputi beberapa fungsi dalam dilatasi vaskular, peningkatan permeabilitas dan kemotaksis. Fungsi dalam dilatasi vaskular diperankan oleh histamin, serotonin, bradikinin dan prostaglandin. Mediator kimia untuk peningkatan permeabilitas adalah histamin, serotonin, bradikinin, komplemen 3a, komplemen 5a, prostaglandin, leukotrien, protease lisosomal dan oksigen radikal. Sementara itu, mediator yang berperan dalam kemotaksis adalah komplemen 5a, prostaglandin, leukotrien, komplemen 3b (opsonin) dan bradikinn (Riede dan Werner, 2004).

2.6 Neutrofil

2.6.1 Definisi dan Karakteristik Neutrofil

Neutrofil merupakan garis pertahanan seluler terhadap invasi jasad renik, memfagosit partikel kecil dengan aktif (Effendi Z., 2003). Neutrofil berasal dari sel induk yang sama dengan monosit. Neutrofil muda mempunyai inti lebih besar yang tidak terbagi dalam lobus-lobus. Sel ini dikenal dengan nama *stab cell* atau neutrofil batang (Parslow TG *et.al.*, 2003). Sementara itu pada sel yang telah matang, kromatin ini memadat dan membentuk lobus-lobus yang dihubungkan satu sama lain dengan benang-benang halus. Sel ini dikenal dengan nama leukosit PMN (Polimorfonuklear) atau neutrofil segmen, yang ditandai dengan inti multilobus dan tumpukan granula pada sitoplasmanya (Bratawijaya KG, 2004).

Neutrofil berkembang dalam sumsum tulang dikeluarkan dalam sirkulasi, sel-sel ini merupakan 60-70% dari leukosit yang beredar. Pada pewarnaan Hematoksilin Eosin nampak garis tengah sekitar 12 μm , satu inti dan 2-5 lobus

yang berwarna biru. Sitoplasma yang banyak diisi oleh granula-granula spesifik (0,3-0,8 μ m) mendekati batas resolusi optik. Granul pada neutrofil ada dua yakni, azurofilik yang mengandung enzim lisosom dan peroksidase, serta granul spesifik lebih kecil mengandung fosfatase alkali dan zat-zat bakterisidal (protein kationik) yang dinamakan fagositin (Zukesti, 2003).

Neutrofil jarang mengandung retikulum endoplasma granuler, sedikit mitokondria, apparatus golgi rudimenter dan sedikit granula glikogen. Selama proses fagositosis dibentuk peroksidase. Mieloperoxidase yang terdapat dalam neutrofil berikatan dengan peroksidase dan halida bekerja pada molekul tirosin dinding sel bakteri dan menghancurkannya (Bratawijaya KG, 2004). Neutrofil mempunyai metabolisme yang sangat aktif dan mampu melakukan glikolisis baik secara aerob maupun anaerob. Kemampuan Neutrofil hidup dalam lingkungan anaerob sangat menguntungkan, karena mereka dapat membunuh bakteri dan membantu membersihkan debris pada jaringan nekrotik. Fagositosis oleh Neutrofil merangsang aktivitas heksosa monosit shunt, meningkatkan glikogenolisis (Metcalf D, 2006).

2.6.2 Mobilitas Sel Neutrofil

Jumlah neutrofil dipengaruhi oleh beberapa faktor patofisiologik seperti infeksi, stress, hormon, CSF, Factor Necrosis Tumor (TNF), IL-1, IL-3 (John Wiley&Sons, 2009). Atas pengaruh TNF dan IL-1 dan endotoksin, neutrofil dari sumsum tulang ditarik dari bergerak ke sirkulasi. Migrasi sel neutrofil dari sumsum tulang ditingkatkan oleh sitokin (TNF, IL-1) yang diproduksi berbagai sel inflamasi (makrofag, monosit, limfosit dan sel endotel) dan non inflamasi. Neutrofil yang turun dalam proses inflamasi akan dilenyapkan oleh makrofag. Pada sebagian besar proses inflamasi, makrofag akan mengikuti influx sel

neutrofil dan kemudian akan memakan sel neutrofil tua, sedang pada tempat infeksi terjadi lisis neutrofil oleh aksi toksin yang dihasilkan bakteri (John Wiley&Sons, 2009).

2.6.3 Fungsi Neutrofil

Polimorfonuklear Neutrofil sangat efektif dalam mempertahankan tubuh dari partikel berbahaya terutama bakteri. Syarat pertahanan antibakteri meliputi keadeguan dalam jumlah, respon kemotaksis dan kemampuan menelan serta membunuh (Parslow TG *et. al.*, 2003). Neutrofil bergerak aktif dan dalam waktu singkat berkumpul dalam jumlah yang banyak di area radang. Respon yang cepat ini dipengaruhi oleh kemotaktik dari produk mikroba, produk sel yang rusak dan mediator inflamasi terutama IL-8 (Raffatellu M. *et.al.*, 2005). Neutrofil melakukan fagositosis dan memecah berbagai partikel serta mampu melepaskan enzim sitoplasmanya ke area sekitar. Aktivitas neutrofil dibantu oleh peran antibodi (komplek imun) dan komplemen (C3 dan C5) (Parslow TG *et. al.*, 2003).

Bila terjadi luka pada jaringan karena bakteri, trauma dan kimiawi, panas atau setiap fenomena lainnya, maka jaringan yang terluka itu akan melepaskan sebagian substansi yang menimbulkan perubahan sekunder yang berlebihan dalam jaringan. Peradangan ditandai dengan 10 Vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah setempat yang berlebihan, 2) Kenaikan permeabilitas kapiler disertai dengan kebocoran banyak sekali cairan kedalam ruangan interstisial, 3) sering kali terjadi pembekuan cairan dalam ruang interstisial yang disebabkan oleh fibrinogen dan protein lainnya yang bocor dari kapiler dalam jumlah berlebihan, 4) Migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan, 5) Pembengkakan sel jaringan. Fungsi yang

terpenting dari neutrofil dan makrofag adalah fagositosis yang berarti pencernaan selular terhadap bahan yang mengganggu. Fagositosis harus memilih bahan-bahan yang akan difagositosis, kalau tidak begitu, beberapa sel normal dan struktur tubuh akan dicerna pula (Guyton & Hall, 2003).

Dalam jumlah pertama atau jam-jam berikutnya setelah peradangan dimulai, sejumlah neutrofil dalam darah mulai menginvasi area yang meradang. Jadi dalam beberapa jam setelah dimulainya kerusakan jaringan, maka tempat tersebut akan diisi oleh neutrofil. Karena neutrofil darah telah menjadi sel matur, maka sel-sel tersebut sudah siap untuk melakukan fungsinya guna membunuh bakteri dan menyingkirkan bahan-bahan asing (Parslow TG *et. al.*, 2003).

2.7 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 diabetes 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).

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

Tabel 2.3 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).

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

2.8.3 Ketentuan Pemeberian 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).