

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1. Anatomi dan Fisiologi Jaringan Kulit

## 2.1.1. Anatomi Jaringan Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar, membentuk 15% berat badan total (Gibson, 2003). Permukaan kulit yang utuh sangat penting untuk memelihara keseimbangan cairan tubuh, mengatur suhu tubuh melalui pembuluh darah dan kelenjar keringat, tempat terjadinya sintesis vitamin D yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan tulang, pigmen melanin yang terdapat pada kulit dapat melindungi dari paparan sinar ultraviolet matahari dan sebagai pelindung dari agen infeksi. Kulit terdiri dari tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, dermis dan hiipodermis (subkutan) (Church, 2006; Sloane, 2003)

## 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 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 perkursor 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.

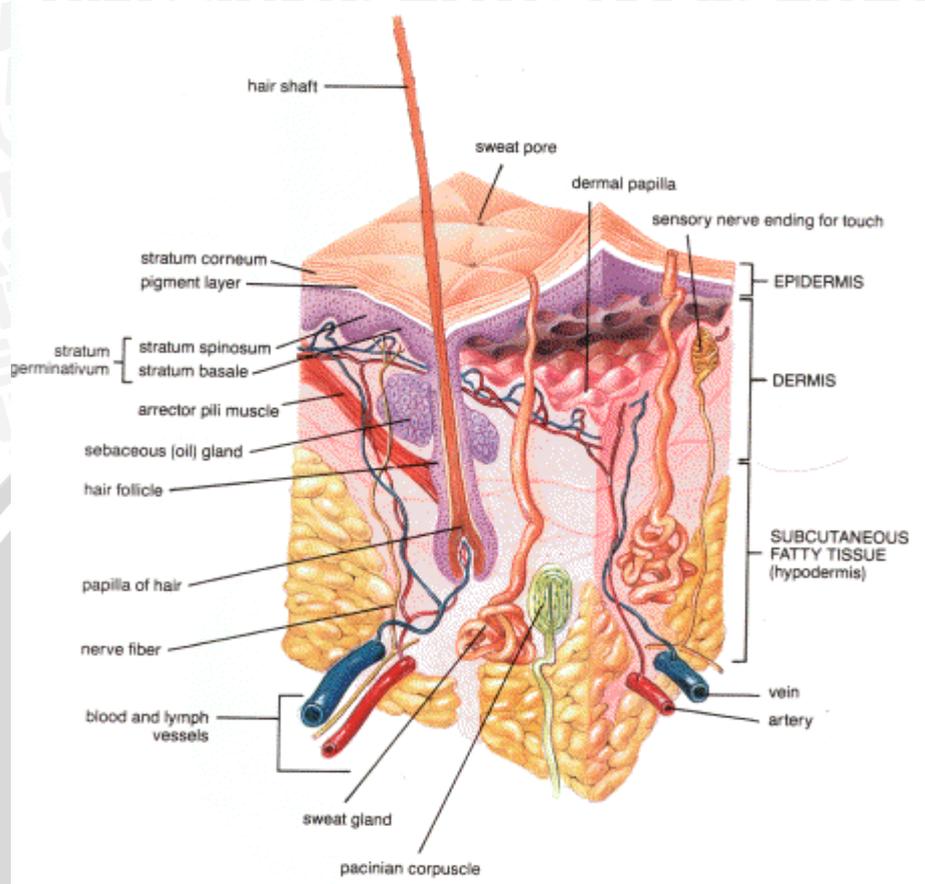
d. *Stratum lusidum* adalah lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel-sel pipih tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan.

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 dig'anti 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) 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 Struktur kulit dalam potongan melintang (Sloane, 2003)**

### 2.1.2. Fisiologi Jaringan Kulit

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

#### 1. Perlindungan

Kulit melindungi tubuh dari mikroorganisme, pendarisan 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 Natrium 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 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.

## 2.2. Hiperglikemia

### 2.2.1. Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan keadaan peningkatan glukosa darah dalam rentang kadar puasa normal 80-90 mg/dl atau rentang non puasa sekitar 140-160 mg/dl (Corwin, 2001).

Hiperglikemia terjadi ketika glukosa tidak dapat dikirimkan ke sel-sel karena kurangnya insulin. Tanpa adanya karbohidrat untuk bahan bakar selular, hepar akan mengubah simpanan glikogennya menjadi glukosa (glikogenesis) dan peningkatan biosintesis glukosa. Namun begitu respon ini akan memburuk, situasi dengan meningkatkan kadar glukosa darah semakin tinggi (Corwin, 2001).

### 2.2.2. Etiologi Hiperglikemia

Pada kondisi hiperglikemia 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 stres yang disebabkan oleh hiperglikemia. Faktor endogen terdiri dari Inflamasi dan *counter regulatory respons* pada kondisi hiperglikemia mengubah efek atau fungsi insulin yang dihasilkan oleh hati pada saat produksi glukosa terjadi pada otot rangka. Faktor eksogen dapat berupa 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 *counter regulatory nervous system signals* pada saat metabolisme glukosa (Mesotten and Van den Berghe, 2003).

### 2.2.3 Klasifikasi Hiperglikemia

#### a. Hiperglikemia Ketoasidosis Diabetik.

Kadar insulin sangat menurun, sehingga pasien akan mengalami hiperglikemia, hiperketonemia, dan asidosis metabolik. Hiperglikemia dan glukosuria berat, penurunan lipogenesis, peningkatan lipolisis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda keton (asetoasetat, hidroksibutirat, dan aseton). Peningkatan keton dalam plasma mengakibatkan ketosis. Peningkatan produksi keton meningkatkan beban ion hidrogen dan asidosis metabolik. Glukosuria dan ketonuria yang jelas juga dapat mengakibatkan diuresis osmotik

dengan hasil akhir dehidrasi dan kehilangan elektrolit. Pasien dapat menjadi hipotensi dan mengalami syok.

b. Hiperglikemia Hiperosmolar Koma Nonketotik.

Bukan karena defisiensi insulin absolut, namun relatif, hiperglikemia muncul tanpa ketosis. Ciri-cirinya: glukosa serum > 600 mg/dL, dehidrasi berat, & uremia. Pasien menjadi tidak sadar dan meninggal bila keadaan ini tidak segera ditangani (Lewis *et al.*, 2004).

#### 2.2.4. Patofisiologi Hiperglikemia

Patofisiologi pada kondisi hiperglikemia 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 hiperglikemia. Pentingnya identifikasi dan pemahaman lebih dalam tentang penyebab hiperglikemia pada kondisi pasien terutama dengan komplikasi adalah salah satu strategi dalam penanganan hiperglikemia. Pasien tanpa riwayat diabetes yang mengalami hiperglikemia mempunyai resiko infeksi yang sama dengan pasien dengan diabetes (Corwin, 2001).

Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi vaskuler secara mikro maupun makro, meningkatkan resiko infeksi, *polyneuropathy*, *dyslipidemia* dan 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 *Counter Regulatory Nervous System*

*Signals* pada saat metabolisme glukosa (Mesotten and Van den Berghe, 2003). Inflamasi dan *Counterregulatory Respons* 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 glukagon, kortisol dan hormon pertumbuhan meningkat. Peningkatan kadar epinefrin dan norepinefrin merupakan respon terhadap kondisi akut yang di akibatkan oleh glucogenolysis pada hati. Operasi, trauma dan penyakit dengan komplikasi meningkatkan pelepasan mediator inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan hiperglikemia (Lewis *et al*, 2004). Sitokin, IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$  secara langsung maupun tidak meningkatkan gluconeogenesis dan glucogenolysis hati. *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) memodifikasi sifat dari signal substrat reseptor insulin sehingga terjadi peningkatan resistensi insulin baik dihati maupun di otot rangka (Lewis *et al.*, 2004). Hasilnya terjadi peningkatan *output* dari produksi gula pada hati dan meningkatnya resistensi insulin pada otot rangka.

**2.2.5. Manifestasi Klinis Hiperglikemia**

**Tabel 2.1 Manifestasi Klinis Hiperglikemia Berdasarkan Klasifikasinya**

<b>Hiperglikemia Ketoasidosis Diabetik</b>	<b>Hiperglikemia Hiperosmolar Non Ketotik</b>
1. Pasien menderita diabetes tipe 1, diabetik yang tergantung pada insulin	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 dibawah 40 tahun	2. Pasien biasanya berusia diatas 40 tahun
3. Awitan insidensial	3. Awitan biasanya cepat
4. Gejala-gejala meliputi : a. Mengantuk, stupor,koma	4. Gejala-gejala meliputi :



<ul style="list-style-type: none"> <li>b. Poliuria selama 2 hari sampai 2 minggu sebelum gejala klinis timbul</li> <li>c. Hiperventilasi dengan kemungkinan pola pernapasan Kussmaul, napas bau buah</li> <li>d. Pengurangan volume cairan yang berlebihan (dehidrasi, hipovolemi)</li> <li>e. Glukosa serum 300 mg/dl sampai 1000 mg/dl</li> <li>f. Nyeri abdomen, muntah, mual, dan diare</li> <li>g. Hiponatremia ringan</li> <li>h. Polidipsia selama 1 sampai 3 hari</li> <li>i. Osmolalitas serum tinggi</li> <li>j. Kerusakan fungsi ginjal</li> <li>k. Kadar HCO<sub>3</sub> lebih dari 16mEq/L</li> <li>l. Kadar CO<sub>2</sub> kurang dari 10 mEq/L</li> <li>m. Celah anion lebih dari 7 mEq/L</li> <li>n. Hipokalemia berat</li> <li>o. Terdapat ketonemia</li> <li>p. Asidosis sedang sampai berat</li> <li>q. Angka kesembuhan tinggi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Agak mengantuk, insiden stupor atau sering koma</li> <li>b. Poliuria selama 1 sampai 3 hari sebelum gejala klinis timbul</li> <li>c. Tidak ada hiperventilasi dan tidak ada bau napas</li> <li>d. Pengurangan volume cairan yang berlebihan (dehidrasi, hipovolemi)</li> <li>e. Glukosa serum mencapai 600 mg/dl sampai 2400 mg/dl</li> <li>f. Kadang-kadang terdapat gejala gastrointestinal</li> <li>g. Hipernatremia</li> <li>h. Kegagalan mekanisme haus yang mengakibatkan pencernaan air tidak adekuat</li> <li>i. Osmolaritas serum tinggi dengan gejala system saraf pusat minimal (disorientasi, kejang setempat)</li> <li>j. Kerusakan fungsi ginjal</li> <li>k. Kadar HCO<sub>3</sub> kurang dari 10 mEq/L</li> <li>l. Kadar CO<sub>2</sub> normal</li> <li>m. Celah anion kurang dari 7 mEq/L</li> <li>n. Kalium serum biasanya normal</li> <li>o. Tidak ada ketonemia</li> <li>p. Asidosis ringan</li> <li>q. Angka kematian tinggi</li> </ul>
---	---

Sumber : Hudak & Gallo, 1996

### 2.3. Luka

#### 2.3.1. Definisi Luka

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

Ketika luka timbul, beberapa efek akan muncul :

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

### 2.3.2. Jenis-jenis Luka

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

1. Berdasarkan tingkat kontaminasi
  - a. *Clean Wounds* (Luka bersih), yaitu luka bedah takterinfeksi yang mana tidak terjadi proses peradangan (inflamasi) dan infeksi pada sistem pernafasan, pencernaan, genital dan urinari tidak terjadi. Luka bersih biasanya menghasilkan luka yang tertutup; jika diperlukan dimasukkan drainase tertutup (misal; Jackson – Pratt). Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1% - 5%.
  - b. *Clean-contaminated Wounds* (Luka bersih terkontaminasi), merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau perkemihan dalam kondisi terkontrol, kontaminasi tidak selalu terjadi, kemungkinan timbulnya infeksi luka adalah 3% - 11%.
  - c. *Contaminated Wounds* (Luka terkontaminasi), termasuk luka terbuka, fresh, luka akibat kecelakaan dan operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik atau kontaminasi dari saluran cerna; pada kategori ini juga termasuk insisi akut, inflamasi nonpurulen. Kemungkinan infeksi luka 10% - 17%.

- d. *Dirty or Infected Wounds* (Luka kotor atau infeksi), yaitu terdapatnya mikroorganisme pada luka.
2. Berdasarkan kedalaman dan luasnya luka
    - a. Stadium I : Luka Superfisial (*Non-Blanching Erythema*) : yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.
    - b. Stadium II : Luka "*Partial Thickness*" : yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis. Merupakan luka superficial dan adanya tanda klinis seperti abrasi, blister atau lubang yang dangkal.
    - c. Stadium III : Luka "*Full Thickness*" : yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang mendasarinya. Lukanya sampai pada lapisan epidermis, dermis dan fascia tetapi tidak mengenai otot. Luka timbul secara klinis sebagai suatu lubang yang dalam dengan atau tanpa merusak jaringan sekitarnya.
    - d. Stadium IV : Luka "*Full Thickness*" yang telah mencapai lapisan otot, tendon dan tulang dengan adanya destruksi/kerusakan yang luas.
  3. Berdasarkan waktu penyembuhan luka
    - a. Luka akut : yaitu luka dengan masa penyembuhan sesuai dengan konsep penyembuhan yang telah disepakati.
    - b. Luka kronis yaitu luka yang mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan, dapat karena faktor eksogen dan endogen.

### 2.3.3. 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 atau DM tipe II (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).

Diabetes Mellitus (DM) Tipe II 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 DM 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 DM 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 fagositosis-bakterisid intraseluler, dan diperberat oleh rheologi darah yang tidak normal. Adanya peningkatan kadar fibrinogen dan bertambahnya reaktivitas trombosit, akan menyebabkan tingginya

agregasi sel darah merah sehingga sirkulasi darah menjadi lambat, dan memudahkan terbentuknya trombosit pada dinding arteria yang sudah kaku hingga akhirnya terjadi gangguan sirkulasi (Armstrong & Lawrence, 1998; Misnadiarly, 2005; Thoha, 2006).

Manifestasi angiopati pada pembuluh darah penderita DM antara lain berupa penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah perifer (yang utama). Sering terjadi pada tungkai bawah (terutama kaki). Akibatnya, perfusi jaringan bagian distal dari tungkai menjadi kurang baik dan timbul ulkus yang kemudian dapat berkembang menjadi nekrosis/gangren yang sangat sulit diatasi dan tidak jarang memerlukan/tindakan amputasi.

#### **2.3.4. Faktor Penyulit Penyembuhan Luka pada Kondisi Hiperglikemia**

Proses penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia dipengaruhi oleh faktor sistemik dan selular (Genma, 2003).

1. Faktor-faktor sistemik yang dapat berpengaruh yaitu :

a. Perfusi yang tidak adekuat

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

b. Adanya infeksi

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

c. Edema

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

d. Nutrisi yang inadkuat

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

2. Faktor-faktor selular yang dapat berpengaruh dalam proses penyembuhan luka diabetik meliputi :

a. Faktor pertumbuhan yang kurang

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

b. Proses pembentukan fibroblas tidak terjadi

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

c. Pertumbuhan fibroblas dihambat oleh cairan plasma luka

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

d. Adanya hambatan migrasi keratinosit

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

e. Kandungan kolagen, glikosaminoglikan dan fibroblas yang menurun.

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

3. Faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka (Dealey, 2005)

a. Usia

Proses penyembuhan luka akan lebih lama seiring dengan peningkatan usia. Faktor yang mempengaruhi adalah jumlah elastin yang menurun dan proses regenerasi kolagen yang berkurang akibat penurunan metabolisme sel. Adanya komplikasi kaki diabetik, dapat terjadi 15 tahun sejak diagnosa DM. Faktor resiko usia yang terkena DM tipe 2 adalah usia 45 tahun (*American Diabetes Association, 2005*).

b. Berat badan

Berdasarkan penelitian terdahulu dari Martens, *et al.*(1995, dalam Dealey, 2005) menyebutkan bahwa kegemukan meningkatkan resiko terjadinya infeksi pada luka.

c. Penyakit komplikasi

Adanya penyakit penyerta tertentu dapat meningkatkan resiko gagal sembuh, seperti anemia, DM dan kanker.

d. Riwayat merokok

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

e. Pengobatan

Kelompok obat yang berpengaruh terhadap proses fisiologis penyembuhan luka adalah glukokortikoid yang dapat menghambat sitokin dan *growth factor*. Terapi prednison kurang dari 10 mg/hari tidak berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka (Shai & Maibach, 2005). Golongan NSAIDs dan anti neoplastik dapat menghambat produksi kolagen.

## 2.4. Streptozotocin (STZ)

### 2.4.1. Definisi Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (Streptozocin, STZ, Zanosar) adalah zat kimia yang mengandung toksin bagi sel beta penghasil insulin dari pankreas pada mamalia. Zat ini digunakan pada bidang kesehatan untuk mengobati kanker pada pulau langerhans dan membuat hewan percobaan model diabetes melitus (Brentjens, 2001).

Streptozotocin ditemukan pada akhir tahun 1950 dan zat ini digunakan sebagai antibiotik. Obat ini ditemukan dari strain mikroba tanah (*Streptomyces achromogenes*) oleh ilmuwan di perusahaan obat Upjohn (sekarang merupakan bagian dari Pfizer) di Kalamazoo, Michigan. Pada pertengahan tahun 1960, hasil penelitian menemukan bahwa streptozotocin adalah zat toksin yang merusak sel beta pankreas secara selektif. Kemudian zat ini dipertimbangkan sebagai obat untuk membuat hewan model diabetes, dan pengobatan kanker (Brentjens, 2001).

#### 2.4.2. Penggunaan *Streptozotocin* (STZ)

Streptozotocin diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika untuk mengobati kanker yang telah metastase dari sel langerhans pankreas. Sejak zat ini diketahui berbahaya karena mengandung toksin tersebut, zat ini jarang digunakan lagi untuk mengobati kanker dan terbatas. Pada pasien yang menderita kanker tersebut, streptozotocin dapat mengurangi ukuran tumor dan gejalanya (hipoglikemia karena terlalu banyak produksi insulin oleh insulinomas). Dosis yang diberikan sebesar 500 mg/m<sup>2</sup>/hari dengan intravena selama 5 hari dan diulangi setiap 4-6 minggu (Brentjens, 2001).

Streptozotocin adalah senyawa *glucosamine-nitrosourea*. Seperti agen alkylating yang lain pada kelas nitrosourea, streptozotocin mengandung toksin untuk sel-sel, dengan cara merusak DNA. Streptozotocin dikenali sebagai glukosa yang ditransport oleh protein transport glukosa (GLUT2) masuk dalam sel, tetapi zat ini tidak dikenali oleh GLUT lainnya. Hal ini menjelaskan, bahwa streptozotocin bersifat

toksin pada sel beta, karena kadar GLUT 2 menjadi tinggi di dalam sel beta (Brentjens, 2001).

## 2.5. Binahong

### 2.5.1. Taksonomi Binahong

Klasifikasi tanaman Binahong *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis.

Berdasarkan (Mus, 2009) adalah :

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

### 2.5.2. 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 (*subsessile*), tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung (*cordata*), panjang 5–10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk (*emerginatus*), 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)

### 2.5.3. 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.

Manfaat Binahong juga dapat mengobati beberapa penyakit yaitu DM Tipe II, tipus, hipertensi, wasir, *Tuberculosis* (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 (Rochani 2009). Kemampuan Binahong untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit ini berkaitan erat

dengan senyawa aktif yang terkandung di dalamnya (Hidayati, 2009).

Berikut adalah kandungan Binahong yang berperan dalam proses pembentukan jaringan epitel baru.

#### 1. Flavonoid

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

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

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

## 2. 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 bakteri, 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).

## 3. 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 bakteri dengan mengganggu proses terbentuknya membran dan atau dinding sel bakteri, sehingga membran atau dinding sel bakteri tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna (Ajizah, 2004).

#### 4. 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-A* (PPAR-  $\alpha$ ), *involucrin*, *loricrin*, dan *filagrin*. *Proliferator-Activated Receptor-A* (PPAR-  $\alpha$ ) merupakan ligan yang mengaktifasi faktor-faktor transkripsi intraselluler yang telah berimplikasi dalam proses biologikal yang sangat penting seperti inflamasi, *remodelling* jaringan, dan aterosklerosis. *Proliferator-Activated Receptor-A* (PPAR-  $\alpha$ ) 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).

#### 5. 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).

### 2.6. Pembentukan Jaringan Epitel Baru

Karakteristik yang paling penting pada penyembuhan luka adalah pembentukan jaringan epitel baru. Pembentukan jaringan epitel baru adalah sebuah tahap dalam perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis, dan diferensiasi sel epitel (Maiwahyudi, 1999). Gangguan pada proses ini akan menghasilkan luka kronis. Proses pembentukan jaringan epitel baru juga dapat didefinisikan sebagai sebuah proses pembentukan keratinosit dari tepi luka untuk menutupi permukaan luka.

Pembentukan jaringan epitel baru bertujuan untuk menutupi permukaan luka dengan lapisan epitel. Proses pembentukan jaringan epitel baru melalui tahap diferensiasi, proliferasi, dan migrasi keratinosit

epidermis. Pada proses pembentukan jaringan epitel baru, keadaan hipoksia pada luka dapat meningkatkan kecepatan pembentukannya (Abdoelwaheb *et al.*, 2004). Proses pembentukan jaringan epitel baru dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan sitokin, termasuk TGF- $\beta$ . Selama proses penyembuhan, ekspresi TGF- $\beta$  secara signifikan meningkat dan meningkatkan migrasi sel-sel keratinosit menuju pusat luka. Sel-sel keratinosit berasal dari “ledakan” proliferasi pada tepi luka (Garlick and Taichman, 1994 ; Matoltsy and Viziam, 1970).

Pembentukan jaringan epitel baru ini terjadi beberapa jam setelah luka. Sel epitel tumbuh dari tepi luka, bermigrasi ke jaringan ikat yang masih hidup. Epidermis segera mendekati tepi luka dan menebal dalam 24 jam setelah luka. Sel basal marginal pada tepi luka menjadi longgar ikatannya dari dermis di dekatnya, membesar dan bermigrasi ke permukaan luka yang sudah mulai terisi matriks sebelumnya. Sel basal pada daerah dekat luka mengalami pembelahan yang cepat dan bermigrasi dengan pergerakan menyilang satu dengan yang lain sampai defek yang terjadi tertutup semua (Kumar *et al.*, 2005). Ketika sudah terbentuk jembatan, sel epitel yang bermigrasi berubah bentuk menjadi lebih kolumnar dan meningkat aktivitas mitotiknya. Proses pembentukan jaringan epitel baru sempurna kurang dari 48 jam pada luka sayat yang tepinya saling berdekatan dan memerlukan waktu lebih panjang pada luka dengan defek lebar. Stimulator pembentukan jaringan epitel baru ini belum diketahui secara lengkap. Faktor faktor yang diduga berperan adalah EGF, TGF  $\beta$ , Bfgf, PDGF dan insulin like growth factor (IGF1) (Cotran *et al.*, 1999 ; Pleuvry, 1995).

## 2.7. Hubungan Hidrogel Binahong terhadap pembentukan jaringan epitel baru pada Luka pada Kondisi Hiperglikemia

Luka pada kondisi hiperglikemia susah disembuhkan hal ini dikarenakan adanya faktor-faktor selular yang dapat berpengaruh pada proses penyembuhan luka. Faktor-faktor tersebut antara lain (Genna,2003) :

### 1. Faktor pertumbuhan yang kurang

Faktor pertumbuhan dapat mempengaruhi regenerasi sel, reproduksi, perpindahan dan fungsi sel. Pada luka dengan kondisi DM Tipe II terjadi penurunan kemampuan dan jumlah reseptor yang akan berdampak pada gangguan stimulasi migrasi dan proliferasi sel baru.

### 2. Proses pembentukan fibroblast tidak terjadi/terhambat

Fibroblast memiliki peran untuk menghasilkan kolagen, fibronektin, dan komponen protein. Hasil akhir dari pembentukan fibroblast adalah jaringan granulasi sebagai calon jaringan baru. Pertumbuhan fibroblas pada luka kondisi hiperglikemia dihambat oleh cairan plasma luka, sehingga dapat menghambat proses selular dalam jaringan luka karena adanya hambatan pada regenerasi fibroblas, degradasi protein, dan faktor pertumbuhan oleh enzim protease.

### 3. Hambatan migrasi keratinosit

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

### 4. Kolagen, glikosaminoglikas, dan fibroblas yang menurun

Penurunan tersebut terjadi pada bagian dermis penderita DM Tipe II yang dapat menghambat proses penyembuhan luka. Kolagen, glikosaminoglikas, dan fibroblast diperlukan dalam proses proliferasi dan maturasi.

Pada luka kondisi hiperglikemia terdapat penurunan ekspresi TGF- $\beta$  yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka. *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) dapat berpartisipasi dalam apoptosis sel, transisi epithelial mesenkimal, migrasi, proliferasi, diferensiasi sel, dan pembentukan matriks melalui jalur non-smad. Produksi TGF- $\beta$  dimulai pada fase inflamasi, menginduksi terjadinya proses proliferasi, dan pembentukan jaringan granulasi sehingga terbentuk jaringan kulit baru (Faler *et al.*, 2006; Stephen *et al.*, 2005). *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) dapat secara tidak langsung berpartisipasi dalam apoptosis sel, transisi epithelial mesenkimal, migrasi, proliferasi, diferensiasi sel.

Penyembuhan luka merupakan proses kompleks tetapi sistematis. Faktor-faktor pertumbuhan mengatur migrasi, proliferasi dan diferensiasi sel, juga sintesis dan degradasi protein matriks ekstrasel. *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) dapat menstimulasi sel mesenkimal untuk berproliferasi dan menghasilkan ekstraseluler matriks. Matriks ekstrasel secara langsung mempengaruhi peristiwa seluler dan memodulasi sel yang berespon terhadap faktor-faktor pertumbuhan. Penyembuhan menurut Kalangi, 2011 luka meliputi proses-proses sebagai berikut, yaitu:

- a. Induksi dari suatu respons radang akut oleh adanya cedera awal,

- b. Regenerasi sel parenkim,
- c. Migrasi dan proliferasi sel-sel parenkim dan sel-sel jaringan ikat,
- d. Sintesa protein-protein matriks ekstrasel,
- e. Pembentukan kembali elemen-elemen parenkim untuk mengembalikan fungsi jaringan, dan
- f. Pembentukan kembali jaringan ikat untuk mencapai kekuatan luka

Pada penyembuhan luka, kapiler-kapiler baru membawa metabolit-metabolit vital seperti asam amino dan oksigen menuju sel-sel luka yang terlibat dalam suatu rangkaian kompleks dari proses perbaikan luka tersebut. Unsur pokok sel yang penting dari kapiler-kapiler baru ini adalah sel endotel. Sel endotel ini berinteraksi dengan zat biokimia cair dan protein matriks ekstrasel, sehingga terjadilah proses pembentukan jaringan epitel baru (Olsen L *et al.*, 1997).

Dilihat dari sisi penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia yang lama, diperlukan stimulus untuk mempercepat penyembuhan luka dan memberikan kenyamanan dengan membuat penelitian balutan alternatif yaitu hidrogel Binahong. Hidrogel untuk penggunaan dermatologi secara umum mempunyai sifat tidak berminyak, tiksotropi, mudah menyebar, mudah dibersihkan dan mempunyai sifat emolien. Basis hidrogel mengandung CMC 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.

Asam ursolat pada daun binahong dapat menstimulasi reseptor *Peroxisome Proliferator Activated Receptor- $\alpha$*  (PPAR- $\alpha$ ) di dermis.

Stimulasi PPAR- $\alpha$  ini akan menstimulasi diferensiasi epidermis yang merupakan fase formasi jaringan, dan homeostatis kulit. Antosianin juga menginduksi makrofag untuk mensekresi tumor nekrosis alpha dan menunjukkan peran dalam melawan bakteri. Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membran mukosa, mempercepat penyembuhan dan sebagai antioksidan. Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membran mukosa, mempercepat penyembuhan dan sebagai antioksidan, serta untuk sintesa kolagen.

Triterpenoid mempunyai sifat insulinotropik yang dapat menurunkan gula darah (Soprema, 2006). Dengan adanya penurunan kadar gula darah pada luka, maka dapat pula menurunkan terjadinya infeksi, selain itu triterpenoid memiliki kemampuan meningkatkan kolagen yang merupakan salah satu faktor penyembuhan luka. Flavanoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol, senyawa fenol mempunyai sifat efektif menghambat pertumbuhan virus, bakteri dan jamur yang memiliki target spektrum luas, meningkatkan vaskularisasi, meningkatkan kolagen, mengurangi radikal bebas sehingga dapat mengurangi nekrosis, dan meningkatkan sintesa DNA yang dapat menstimulasi untuk aktivasi TGF- $\beta$ 1. 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. Saponin menstimulasi pembentukan kolagen, suatu protein yang

berperan dalam proses penyembuhan luka (Suratman *et al*, 1996 ; Mohammad, 2004; Torgersen, 2005; Lim *et al.*, 2007; Collins, 2009; Ferri, 2009; Isnaini, 2009; Sandrine dan Matthias, 2011).

### 2.7.1. Fase Penyembuhan Luka pada Kondisi Hiperglikemia

Proses penyembuhan luka dibagi dalam 4 fase yaitu fase hemostatis, fase inflamasi, fase proliferaatif dan fase remodeling/maturasi. Penjelasan masing-masing fase adalah sebagai berikut (Stephen *et al.*, 2005) :

#### 1. Fase hemostatis/koagulasi

Platelet mensekresikan vasokonstriktor untuk mencegah kerusakan kapiler darah lebih lanjut sehingga perdarahan berhenti. Di bawah pengaruh *Adenosin Difosfat* (ADP), 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 TGF  $\beta$ .

#### 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 *Poli Morfo Nukleosit* (PMN) yang akan berdampak pembuluh darah melepaskan plasma 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.

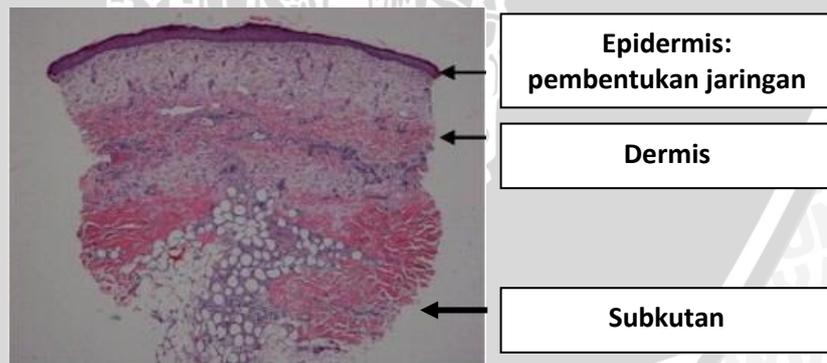
### 3. Fase proliferaatif

Menurut Ricardo & Joaquim (2009), fase proliferasi dimulai pada hari ke-3, setelah fase inflamasi. Sel yang paling penting adalah fibroblast. Fibroblas mengalami puncak produksi hingga hari ke-7 dan bertanggung jawab pada inisiasi angiogenesis, pembentukan jaringan epitel baru, dan pembentukan kolagen. Karakteristik yang paling penting pada penyembuhan luka adalah pembentukan jaringan epitel baru. Pembentukan jaringan epitel baru adalah sebuah tahap dalam perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis, dan diferensiasi sel epitel (Maiwahyudi, 1999). Gangguan pada proses ini akan menghasilkan luka kronis. Proses pembentukan jaringan epitel baru juga dapat didefinisikan sebagai sebuah proses pembentukan epitel baru (keratinosit) dari tepi luka untuk menutupi permukaan luka. EGF berperan utama dalam proses ini (Sjamsuhidajat, 1997).

Pembentukan jaringan epitel baru dimulai setelah fase granulasi dan tidak ada jaringan mati dibawahnya. Hal ini berkaitan dengan proses migrasi dimana sel-sel keratinosit membutuhkan sel-

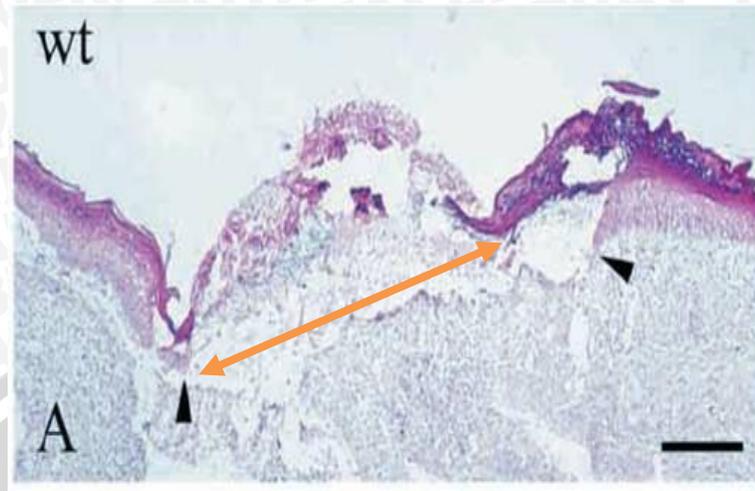
sel penghubung (*plug* dari fibrin dengan fibronektin) yang berasal dari jaringan sehat dalam melakukan migrasi dari tepi luka untuk menutupi daerah luka (Abdoelwahab *et al.*, 2004). Pembentukan jaringan epitel baru bertujuan untuk menutupi permukaan luka dengan lapisan epitel. Proses pembentukan jaringan epitel baru melalui tahap diferensiasi, proliferasi, dan migrasi keratinosit epidermis. Keadaan hipoksia pada luka dapat meningkatkan kecepatan proses pembentukan jaringan epitel baru (Abdoelwaheb *et al.*, 2004).

Proses pembentukan jaringan epitel baru dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan sitokin, termasuk TGF- $\beta$ . Selama proses penyembuhan, ekspresi TGF- $\beta$ 1 secara signifikan meningkat dan meningkatkan migrasi sel-sel keratinosit menuju pusat luka. Sel-sel keratinosit berasal dari “ledakan” proliferasi pada tepi luka (Matoltsy and Viziam, 1970; Garlick and Taichman, 1994).



**Gambar 2.3 Lapisan Kulit dengan pengecatan H&E**

Pada gambar diatas terlihat integritas kulit dalam kondisi yang baik karena luka menutup sempurna (pembentukan jaringan epitel baru sempurna) (Abdoelwaheb *et al.*2004).



Gambar 2.4: Lapisan Kulit dengan pengecatan H&E  
(Sumber: Garg, 2000)

Pada gambar tersebut terlihat jika pembentukan jaringan epitel baru belum sempurna (tanda panah hitam menunjukkan batas akhir pembentukan jaringan epitel baru) dan luka masih terbuka (tanda panah orange) (Garg, 2000).

#### 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. Sitokinin utama yang berperan adalah TGF  $\beta$  dengan respon vaskular yang tampak yaitu proses dilatasi. Ekstraselular matriks yang berperan adalah kolagen.

Berdasarkan penjelasan di atas terkait proses penyembuhan luka, maka tampak bahwa peran TGF  $\beta$  sangat penting dalam setiap fase penyembuhan luka. *Transforming Growth Factor Beta* (TGF  $\beta$ ) dapat diproduksi oleh semua sel. Terdapat 3 sel utama pada luka

yang berperan yaitu platelet, fibroblas dan monosit (Faler *et al.*, 2006 ; Mauviel, 2009).

**Tabel 2.2 Fase penyembuhan luka**

No.	Phases of Healing	Days of Post Injury	Cells Involved in Phase
1.	Hemostasis	Immediate	Platelets
2.	Inflammation	Day 1-4	Neutrophils
3.	Proliferation	Day 4-21	Macrophages
4.	Granulation		Lymphocytes
5.	Contracture		Angiocytes Neutrocytes Fibroblasts Keratinocytes
6.	Remodelling	Day 21-2 year	Fibrocytes

Sumber : Mohammad *et.al.*, 2013

### 2.7.2. Perawatan Luka Pada Kondisi Hiperglikemia

Untuk dapat menurunkan dampak ulkus pada luka kondisi hiperglikemia, maka disusun rencana tepat dalam penanganan ulkus dan gangrene 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 pada kondisi hiperglikemia 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).

Perawatan luka pada kondisi hiperglikemia yang ada di masyarakat adalah sebagai berikut :

1. *Normal Saline* (NS)

Menurut pedoman klinis *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) 1994, cairan pembersih yang dianjurkan adalah cairan NS. *Normal Saline* (NS) merupakan cairan fisiologis dan tidak akan membahayakan jaringan luka. Membersihkan luka secara hati-hati dengan NS dan memasang balutan yang dibasahi NS merupakan cara yang sering digunakan untuk menyembuhkan luka dan melakukan debridemen luka. Penggunaan NS untuk mempertahankan permukaan luka agar tetap lembab sehingga dapat meningkatkan perkembangan dan migrasi jaringan epitel. Kandungan NS 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 NS adalah untuk resusitasi, kehilangan Na > Cl contohnya diare dan sindrom yang berkaitan dengan kehilangan Na, asidosis diabetikum, insufisiensi adrenokortikal, dan luka bakar. Untuk cairan pembersih luka dan untuk melakukan debridemen luka dengan balutan *saline* yang lembab (basah-kering). Selain itu NS digunakan untuk menambah volume plasma, memberikan Na dan Cl dalam kelebihan kadar plasma diberikan terutama dengan transfusi, dan untuk mengganti kekurangan Na yang hilang misalnya luka bakar, kehilangan cairan melalui gastrointestinal (Rocca, 1998).

## 2. Perawatan Luka Konvensional

### a. 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) *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 ).

2) *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).

3) *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).

4) *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).

5) *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).

6) *Proflavine*

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

7) Silver

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

8) *Sodium hypochlorite*

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

b. Antibiotika

Framycetin sulfat adalah golongan antibiotik yang digunakan untuk berbagai macam terapi luka infeksi, luka bakar, luka pada kondisi hiperglikemia, 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).

c. Madu

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

d. *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).

3. Basis Hidrogel

Sediaan yang ditujukan untuk penggunaan luka terbuka adalah sediaan steril (Moynihan, 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 (Hoeffler, 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.

*Carboxymethyl Cellulose* (CMC) merupakan derivatif dari selulosa. CMC biasanya digunakan untuk pengawet tetes mata, balutan selulosa, luka jahitan dengan struktur selulosa. Berdasarkan penelitian CMC 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% (Zatz and Kushla, 1996; Rowe *et al.*, 2006). 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 (Zatz and Kushla, 1996; Rowe *et al.*, 2006). 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. Penelitian yang pernah dilakukan menggunakan *Rattus norvegicus* adalah tentang hipertensi, diabetes insipidus, katarak, obesitas, diabetes mellitus, dan lain-lain (Sirois, 2005). Karakteristik dari tikus ini memiliki kepala lebar, telinga panjang, dan mempunyai ekor yang panjang (Clause, 1998).



Gambar 2.5 Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)  
(Dokumentasi Pribadi, 2013)

### 2.8.1. Karakteristik Tikus Galur Wistar

Tabel 2.3 Karakteristik Tikus Galur Wistar

No.	Kriteria	Keterangan
1.	Berat Tikus Dewasa	Jantan 250-300 g ; Betina 180-220 g
2.	Rata-rata hidup	2-3 tahun
3.	Usia kawin	Jantan dan betina 8-10 minggu
4.	Siklus estrus	4-5 hari
5.	Durasi estrus	9-20 jam

6.	Periode gestasi	19-22 hari
7.	Usia penyapihan	19-22 hari
8.	Berat Lahir normal	5-6 gram
9.	Konsumsi makanan	15-30 gram/hari (dewasa)
10.	Konsumsi air	20-45 ml/hari
11.	Lama mata membuka	10-14 hari
12.	Lama telinga membuka	12-14 hari
13.	Pertumbuhan rambut	8-9 hari
14.	Puting susu	10 hari
15.	Thorax	3 bagian
16.	Abdomen	2 bagian

Sumber : Clause, 1998

### 2.8.2. Lingkungan

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

1. Rata-rata temperatur sekitar  $24 + 2^{\circ}\text{C}$
2. Kelembaban relatif sekitar  $55 + 10\%$
3. Pertukaran udara setiap jam sekitar 10-15 *Automatic Clearing House* (ACH)
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. 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 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).