

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Dasar Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit hiperglikemia yang ditandai oleh ketiadaan absolut insulin atau insensitifitas sel terhadap insulin. Diabetes dalam bahasa Yunani berarti mengalir/mengalihkan (shipon). Mellitus berasal dari bahasa Latin yang berarti “madu atau gula”. Diabetes mellitus bukan merupakan kesatuan penyakit yang tunggal melainkan berupa sekelompok kelainan metabolik yang memiliki ciri hiperglikemia dibalik kelainan tersebut (Robbin, 2008). Diabetes melitus didefinisikan sebagai serangkaian gangguan dan sindroma dimana tubuh tidak mampu mengatur secara tepat pengolahan, atau metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Hal ini disebabkan oleh kekurangan baik sebagian maupun mutlak insulin yang merupakan hormon penting yang dihasilkan dan dilepas oleh sel-sel beta yang terletak di pankreas (Bogdan, 2008).

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit hiperglikemia akibat insensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada pada rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, sehingga diabetes melitus tipe 2 ini disebut juga sebagai *noninsulin dependent diabetes mellitus* (NDDM) (Corwin, 2000). Menurut (Price, 2006) Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Jika telah berkembang penuh secara klinis, maka diabetes melitus ditandai

dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerotik dan penyakit vaskular angiopati, dan neuropati.

2.1.2 Faktor Resiko Diabetes Melitus

Menurut ADA (2007), faktor-faktor resiko Diabetes mellitus meliputi: riwayat keluarga dengan DM, kondisi dengan obesitas, kurangnya aktivitas fisik, ras/etnik yang dalam hal ini berhubungan dengan gaya hidup, sebelumnya teridentifikasi sebagai IFG, kondisi dengan hipertensi, kadar kolesterol dan HDL yang tidak terkontrol/tinggi, adanya riwayat DM pada saat kehamilan, dan sindroma polikistik ovarium. Selain itu juga terdapat faktor resiko yang lain, yaitu: faktor nutrisi, mengkonsumsi alkohol, faktor stress, memiliki kebiasaan merokok, jenis kelamin, intake zat besi, mengkonsumsi kopi dan kafein, dan juga paritas.

2.1.3 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi-komplikasi diabetes melitus dapat dibagi menjadi dua kategori major, yaitu komplikasi metabolik akut, dan komplikasi-komplikasi vaskular jangka panjang (Price, 2006).

1. Komplikasi Metabolik Akut

Menurut Corwin (2000), komplikasi metabolik akut diabetes tipe II terbagi menjadi:

a. Koma Nonketotik Hiperglikemia Hiperosmolar

Koma Nonketotik Hiperglikemia Hiperosmolar yang disebut juga dengan diabetes nonasidotik hiperosmolar, yang merupakan penyulit akut yang dijumpai pada pengidap diabetes tipe 2. Kelainan ini juga merupakan perburukan drastis dari diabetes. Walaupun tidak rentan mengalami ketoasidosis, pengidap diabetes tipe 2 dapat mengalami hiperglikemia

berat dengan kadar glukosa darah lebih dari 300 mg per 100 ml. Hal ini menyebabkan osmolalitas plasma, yang dalam keadaan normal dikontrol secara ketat pada rentang 275-295 mOsm/L, meningkat melebihi 310 mOsm/L. Kondisi ini menyebabkan pengeluaran berliter-liter urin, rasa haus yang hebat, defisit kalium yang parah, dan pada sekitar 15-20% penderita diabetes terjadi koma dan kematian.

b. Efek Somogyi

Komplikasi ini ditandai dengan penurunan unik kadar glukosa darah pada malam hari, diikuti oleh peningkatan *rebound* pada pagi harinya. Penyebab hipoglikemia malam hari kemungkinan besar berkaitan dengan penyuntikan insulin di sore harinya. Hipoglikemia itu sendiri kemudian menyebabkan peningkatan glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan. Hormon-hormon ini merangsang glukoneogenesis sehingga pada pagi harinya terjadi hiperglikemia.

c. Fenomena Fajar (*dawn phenomenon*)

Komplikasi ini ditandai dengan kondisi hiperglikemia pada pagi hari (antara jam 5-9 pagi) yang tampaknya disebabkan oleh peningkatan sirkadian kadar glukosa pada pagi hari. Fenomena ini dapat dijumpai baik pada penderita diabetes tipe I maupun penderita diabetes tipe II. Hormon-hormon yang memperlihatkan variasi sirkadian pada pagi hari adalah kortisol dan hormon pertumbuhan, dimana keduanya merangsang glukoneogenesis. Pada penderita diabetes tipe 2, juga dapat terjadi penurunan sensitivitas terhadap insulin pada pagi hari, baik sebagai variasi sirkadian normal atau sebagai respon terhadap hormon pertumbuhan atau kortisol.

d. Komplikasi diabetes jangka panjang

Komplikasi vaskular jangka panjang dari diabetes melibatkan pembuluh-pembuluh kecil-mikroangiopati, dan pembuluh-pembuluh sedang dan besar-makroangiopati (Price, 2006). Morbiditas yang berkaitan dengan diabetes tipe 2 yang sudah berjalan lama terjadi karena sejumlah komplikasi berat yang meliputi pembuluh arteri muskular berukuran besar maupun sedang (penyakit *makrovaskular*) maupun disfungsi kapiler pada organ target (penyakit *mikrovaskular*). Penyakit makrovaskular menyebabkan *aterosklerosis* yang semakin cepat terjadi diantara penderita diabetes sehingga mengakibatkan peningkatan resiko timbulnya infark miokard, stroke, dan gangren pada ekstremitas bawah. Sementara efek yang ditimbulkan oleh penyakit mikrovaskular terjadi paling berat pada retina, ginjal, dan syaraf perifer sehingga mengakibatkan *retinopati*, *nefropati*, dan *neuropati* (Mitchell, 2009).

- Ada kaitan yang kuat antara hiperglikemia dengan insiden dan berkembangnya retinopati. Manifestasi dini retinopati berupa mikroaneurisma (pelebaran sakular yang kecil) dari arteriola retina. Akibatnya perdarahan, neovaskularisasi dan jaringan parut retina dapat mengakibatkan kebutaan.
- Manifestasi dini nefropati berupa proteinuria dan hipertensi. Jika hilangnya fungsi nefron terus berlanjut, penderita diabetes akan mengalami insufisiensi ginjal dan uremia.
- Neuropati dan katarak disebabkan oleh gangguan jalur poliol (glukosa→sorbitol→fruktosa) akibat kekurangan insulin. Terdapat penimbunan sorbitol dalam lensa sehingga mengakibatkan

pembentukan katarak dan kebutaan. Pada jaringan syaraf, terjadi penimbunan sorbitol dan fruktosa serta penurunan kadar mioinositol yang mengakibatkan neuropati.

2.2 Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.2.1 Anatomi Kulit

Kulit terdiri atas tiga lapisan, yang masing-masing tersusun dari berbagai jenis sel dan fungsi yang bermacam-macam. Ketiga lapisan yang membentuk kulit yaitu:

1. Epidermis

Epidermis adalah lapisan kulit yang terluar, terutama terdiri dari epitel skuamosa bertingkat (Corwin, 2001). Kurang lebih dalam waktu 30 hari sel-sel penyusun epidermis akan terus-menerus mengalami mitosis, dan kemudian diganti oleh sel-sel yang baru (Corwin, 2009). Sel-sel yang menyusun epidermis secara berkesinambungan dibentuk oleh lapisan germinal dalam epitel silindris dan mendatar ketika di dorong oleh sel-sel yang baru kearah permukaan, tempat kulit terkikis oleh gesekan (Gibson, 2002). Komponen utama epidermis adalah protein keratin, yang dihasilkan oleh sel keratinosit. Keratin berfungsi untuk mencegah hilangnya air tubuh dan melindungi epidermis dari iritan atau mikroorganisme penyebab infeksi (Corwin, 2009).

Melanosit atau sel pigmen terdapat pada bagian dasar epidermis. Sebagai respon terhadap rangsangan hormon hipofisis anterior, hormon perangsang melanosit (*Melanocyte Stimulating Hormon*, MSH), melanosit akan mensintesis dan mengeluarkan melanin. Melanin adalah pigmen hitam yang menyebar keseluruh epidermis untuk melindungi sel dari radiasi ultraviolet

(Corwin, 2009). Sel-sel imun, yang disebut sel Langerhans terdapat diseluruh epidermis. Sel Langerhans mengenali partikel asing atau mikroorganisme yang masuk ke dalam kulit, kemudian memberikan signal kepada limfosit T atas keberadaan partikel atau mikroorganisme tersebut untuk memulai suatu serangan imun. Sel langerhans juga bertanggung jawab dalam mengenal dan menyingkirkan sel-sel kulit displastik atau neoplastik (Corwin, 2009).

2. Dermis

Dermis terletak tepat dibawah epidermis. Jaringan ini adalah jaringan ikat longgar dan terdiri atas sel-sel fibroblas yang mengeluarkan protein kolagen dan elastin. Serabut-serabut kolagen dan elastin tersusun secara acak, dan menyebabkan dermis elastis dan memiliki daya tahan. Sel-sel jaringan ikat mensekresikan suatu bahan mirip gel, dan asam hialuronat. Bahan ini mengelilingi protein dan menyebabkan kulit menjadi elastis dan memiliki turgor (tegangan). Diseluruh dermis dijumpai pembuluh darah, syaraf senseorik dan simpatis, pembuluh limfe, folikel rambut, serta kelenjar keringat dan sebasea. Sel mast, yang megeluarkan histamin selama cedera atau peradangan, dan makrofag yang memfagositosis sel-sel mati dan mikroorganisme juga terdapat di dermis (Corwin, 2009).

Pembuluh darah di dermis menyuplai makanan dan oskigen dermis dan epidermis, serta membuang produk-produk sisa. Aliran darah dermis memungkinkan tubuh mengontrol temperaturnya. Hubungan arteriovena (AV) yang disebut anastomosis, dijumpai pada sebagian pembuluh darah. Anastomosis arteriovena (AV) mempermudah pengaturan suhu tubuh oleh kulit dengan memungkinkan darah melewati bagian atas dermis pada keadaan yang

sangat dingin. Saraf simpatis ke dermis juga mempersarafi kelenjar keringat, kelenjar sebacea (minyak) serta folikel rambut (Corwin, 2009).

3. Lapisan Subkutis

Lapisan subkutis adalah lapisan yang terletak dibawah dermis. Lapisan ini terdiri atas lemak dan jaringan ikat yang berfungsi sebagai perdam kejut dan isolator panas. Selain sebagai tempat penyimpanan lemak, lapisan subkutis juga merupakan tempat penyimpanan kalori, yang dapat dipecah menjadi sumber energi jika diperlukan (Corwin, 2009).

2.2.2 Fisiologi Kulit

Kulit memiliki fungsi yang sangat penting (Syaiffudin, 2011), fungsi-fungsi tersebut diantaranya:

1. Fungsi proteksi

Menjaga bagian dalam tubuh terhadap gangguan fisik, misalnya: gesekan, tarikan dan gangguan kimiawi yang dapat menimbulkan iritasi. Gangguan panas misalnya radiasi, sinar ultraviolet, dan infeksi dari luar (bakteri dan jamur). Bantalan lemak dibawah kulit berperan sebagai pelindung terhadap gangguan fisik, sedangkan melanosit melindungi kulit dari sinar matahari (Syaiffudin, 2011). Selain proteksi yang diberikan oleh lapisan tanduk, proteksi tambahan diberikan oleh keasaman keringat dan adanya asam lemak dalam sebum, yang menghambat pertumbuhan mikroorganismenya oleh kerja mikroorganismenya yang baik (normal) yang terdapat pada permukaan kulit (Gibson, 2002). Proteksi terhadap rangsangan kimiawi terjadi karena stratum korneum yang impermeable terhadap zat kimia dan air. Terdapat lapisan keasaman pada

kulit untuk melindungi kontak zat kimia dengan kulit. Sebum menyebabkan keasaman kulit berada diantara pH 5-5,6 yang berfungsi sebagai perlindungan terhadap infeksi, jamur, dan sel kulit yang telah mati akan melepaskan diri secara teratur (Syarifuddin, 2011).

2. Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air dan larut, tetapi cairan yang mudah menguap akan lebih mudah diserap, begitu juga yang larut dalam lemak. Sifat permeabilitas kulit terhadap O_2 , CO_2 , dan uap air memungkinkan kulit ikut mengambil bagian pada fungsi respirasi. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban, dan metabolisme. Penyerapan terjadi melalui celah antar sel, menembus sel-sel epidermis, dan saluran kelenjar (Syarifuddin, 2011).

3. Fungsi ekskresi

Kelenjar kulit mengeluarkan zat yang tidak berguna (zat sisa metabolisme) dari dalam tubuh berupa Na, Cl, urea, asam urat, dan amonia. Sebum berguna untuk melindungi kulit karena lapisan sebum mengandung minyak untuk melindungi kulit dan menahan air yang berlebihan sehingga kulit tidak menjadi kering. Produksi kelenjar keringat dan lemak menyebabkan keasaman pada kulit.

4. Fungsi persepsi

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis, untuk merangsang panas diterima oleh dermis dan subkutis, sedangkan untuk rangsangan dingin diterima oleh dermis. Perbedaan dirasakan oleh papila dermis

markel renfier yang terletak pada dermis, sedangkan tekanan yang dirasakan oleh peidermis serabut saraf sensorik memiliki jumlah yang lebih banyak daerah erotik.

5. Fungsi pengaturan suhu tubuh

Kulit berperan mengeluarkan keringat dan kontraksi otot dengan pembuluh darah kulit. Kulit kaya akan pembuluh darah sehingga mmeungkinkan kulit mendapatkan nutrisi yang cukup baik.

6. Fungsi pembentukan pigmen

Pigmen terletak pada lapisan basal dan sel ini berasal dari rigi syaraf. Melanosit adalah pembentuk warna pada kulit. Warna kulit tidak selamanya dipengaruhi oleh pigmen kulit melainkan juga oleh tebal tipisnya kulit, reduksi Hb, dan keraton.

7. Fungsi keratinasi

Sel basal akan berpindah keatas dan berubah bentuk menjadi sel spinosum. Makin ke atas, sel ini semakin gepeng dan bergranula menjadi sel granulosum. Selanjutnya, inti sel menghilang dan keratinosit menjadi sel tanduk yang amorf. Proses ini berlangsung terus-menerus seumur hidup. Keratinosit melalui proses sintesis dan generasi menjadi lapisan tanduk yang berumur $\pm 14-21$ hari. Selain itu, juga memberikan perlindungan kulit terhadap infeksi secara mekanisme fisiologis.

8. Fungsi pembentukan vitamin D

Pembentukan vitamin D berlangsung dengan mengubah dihidroksi kolesterol dengan pertolongan sinar matahari, tetapi kebutuhan vitamin D tidak cukup hanya dari proses tersebut, sehingga pemberian vitamin D sistemik masih tetap diperlukan.

2.3 Konsep Dasar Luka Diabetes

2.3.1 Definisi Luka Diabetes

Luka diabetes adalah salah satu bentuk komplikasi kronik yang terjadi pada penderita diabetes melitus berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang disertai adanya kematian jaringan setempat (Robert, 2001; Hastuti, 2008). Luka diabetes merupakan luka terbuka pada permukaan kulit karena adanya komplikasi makroangiopati sehingga terjadi vaskuler insufisiensi dan neuropati, yang lebih lanjut terdapat luka pada penderita yang sering tidak dirasakan, dan dapat berkembang menjadi infeksi disebabkan oleh bakteri aerob maupun anaerob (Riyanto, 2007). Luka kaki diabetes adalah kaki pada penderita diabetes melitus yang mengalami perubahan patologis akibat infeksi, ulserasi yang berhubungan dengan abnormalitas neurologis, penyakit vaskular perifer dengan derajat yang bervariasi, dan atau komplikasi metabolik dari diabetes pada ekstremitas bawah (Hastuti, 2008).

2.3.2 Klasifikasi Luka Diabetes

Klasifikasi luka diabetes menurut Wagner pada penderita diabetes melitus terbagi atas beberapa tingkatan yang dilihat dari kedalaman dari luka dan luas jaringan nekrosis (Frykberg, 2006). Klasifikasi tersebut yaitu:

0. Tidak ada luka terbuka, kulit utuh
1. Luka superfisialis, terbatas pada kulit

2. Luka lebih dalam sering dikaitkan dengan inflamasi jaringan
3. Luka dalam yang melibatkan tulang, sendi, dan formasi abses
4. Luka dengan kematian jaringan tubuh terlokalisir seperti pada ibu jari kaki, bagian depan kaki atau tumit.
5. Gangren atau kematian jaringan pada seluruh kaki

2.3.3 Epidemiologi Luka Diabetes

Menurut Suharjo (2007), sekitar 15% penderita diabetes melitus (DM) dalam perjalanan penyakitnya akan mengalami komplikasi luka diabetes terutama luka di kaki yang disebut juga luka kaki diabetes. Masalah luka kaki diabetes adalah masalah yang besar, prevalensi penderita luka kaki diabetes di Indonesia sebesar 15% dari penderita DM di RSCM, pada tahun 2003. Sebagian besar perawatan DM selalu terkait dengan luka kaki diabetes. Angka kematian dan angka amputasi masih tinggi, masing-masing sebesar 32,5% dan 23,5%. Kondisi penderita diabetes melitus setelah amputasi masih sangat buruk, sebanyak 14,3% akan meninggal dalam setahun paska amputasi dan 37% akan meninggal dalam 3 tahun paska amputasi (Waspdji, 2006).

2.3.4 Faktor Resiko Luka Diabetes

Faktor risiko pada luka kaki diabetes adalah neuropati diabetes, penyakit arteri perifer, dan trauma pada kaki (Alexiadou, 2012). Neuropati perifer, penyakit arteri perifer, rendahnya kontrol gula darah, penggunaan alas kaki, riwayat infeksi, dan lama menderita penyakit diabetes diduga menjadi faktor risiko untuk terjadi luka diabetes. Faktor risiko terjadinya luka diabetes pada penderita diabetes melitus terdiri atas faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi usia yang ≥ 60 tahun, dan lamanya menderita diabetes >10 tahun.

Sedangkan faktor resiko yang dapat diubah, yaitu neuropati (sensorik, motorik, perifer), obesitas, hipertensi, Glikolisis Hemoglobin (HbA_{1c}) dan kadar gula darah yang tak terkontrol, Kolesterol total, HDL, Trigleserida tidak terkontrol/tinggi, kebiasaan merokok, ketidakpatuhan diet DM, kurangnya aktivitas fisik, perawatan kaki yang tidak teratur, dan penggunaan alas kaki yang tidak tepat.

Infeksi adalah keluhan yang sering terjadi pada pasien dengan diabetes melitus, infeksi ini biasanya terjadi akibat dari polimikroba. Kondisi hiperglikemia, gangguan respon imunologi, neuropati, dan penyakit vaskular perifer merupakan faktor utama yang dapat menyebabkan infeksi pada luka diabetes. Hiperglikemia dapat merusak respon imunologi, sehingga menyebabkan leukosit gagal melawan patogen yang masuk, kondisi iskemia juga dapat menyebabkan penurunan suplai sehingga antibiotik menjadi tidak efektif untuk dapat sampai pada luka. Akibatnya, infeksi dapat dengan mudah berkembang dan menyebar dengan cepat, sehingga terjadi kerusakan jaringan yang signifikan dan tidak dapat diubah (Frykberg, 2006).

2.3.5 Patofisiologi Luka Diabetes

Gangguan penyembuhan luka pada diabetes melitus merupakan penyebab penderita jatuh pada kondisi luka diabetes. Ada tiga masalah yang dapat terjadi pada luka diabetes, yang biasa disebut trias : iskemik, neuropathy, dan infeksi (Hastuti, 2008). Neuropati sensorik perifer dan trauma merupakan penyebab utama terjadinya luka. Neuropati yang dapat menyebabkan luka adalah neuropati motorik dan otonom. Pada pasien dengan diabetes beberapa kondisi yang dapat menyebabkan neuropati salah satunya adalah hiperglikemia.

Kondisi hiperglikemia pada diabetes melitus akan mengaktifkan jalur poliol yang memiliki fungsi dalam memetabolisme glukosa untuk menjadi sorbitol melalui enzim aldose reduktase. Konsentrasi aldose reduktase ini akan meningkat pada kondisi hiperglikemia, sorbitol aldose reduktase ini diubah menjadi fruktosa dengan bantuan enzim *Sorbitol dehydrogenase* (SDH). Degradasi sorbitol yang berjalan lambat akan mengakibatkan penumpukan sorbitol dan mengakibatkan peningkatan tekanan osmotik dan dapat merusak sel. Masuknya substrat (*substrat flux*) melalui jalur ini, selain dapat meningkatkan kadar gliserol dan fruktosa intraseluler, juga dapat menurunkan rasio NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) yang akibatnya terjadi penghambatan dari aktivitas enzim lain serta meningkatnya kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam tubuh (Brownlee, 2005).

Meningkatnya kadar ROS melebihi dari antioksidan yang tersedia dapat menyebabkan reaksi cytotoxicity yang akan memperlambat proses penyembuhan luka. Selain itu, ROS juga dapat memicu terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif ini merupakan faktor patogenesis yang memiliki peranan penting terhadap terjadinya komplikasi luka diabetes yang berhubungan dengan replikasi dan siklus pada penyembuhan luka. Stress oksidatif ini juga akan memicu terjadinya vasokonstriksi dari pembuluh darah, akibatnya dapat terjadi iskemia dan kematian dari jaringan akan meningkat (Clayton, 2009).

Peningkatan dari kadar ROS dapat juga berdampak pada kerusakan DNA nuklear sehingga terjadi aktivasi *Poly(ADP-ribose) Polymerase* (PARP). Ketika PARP teraktivasi maka aktivitas *Glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase* (GADPH) akan meningkat. GADPH kemudian dapat mengaktifkan jalur poliol kembali, *Protein Kinase-C* (PKC), dan *Advanced*

glycation End-products (AGE). PKC yang telah teraktivasi ini dapat menurunkan *Vasodilator Nitric Oxidase* (NO) sehingga terjadi oklusi atau penyumbatan pada pembuluh darah yang mengakibatkan iskemia yang berujung pada kejadian makroangiopati. Sementara AGE yang meningkat akan mengaktivasi jalur Nf-kB yang berperan dalam peningkatan sitokin proinflamasi (Clayton, 2009).

Dalam keadaan ini, jika terjadi luka maka proses penyembuhannya akan berjalan dengan lambat (Brownlee, 2005). Peningkatan produksi proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) memegang peranan penting dalam proses perbaikan luka, yaitu melalui stimulasi dari *keratinocyte* dan proliferasi *fibroblast*. Disregulasi dari TNF- α akan menghambat penyembuhan luka diabetes berhubungan dengan meningkatnya apoptosis dan menurunnya proliferasi dari fibroblast. Pemanjangan dari fase inflamasi dapat dikurangi dengan memperbaiki peningkatan *cytokine proinflamasi* (TNF- α) (Badr, 2013).

Neuropati pada pasien diabetes bermanifestasi pada saraf motorik, autonomik dan, sensorik (Bowering CK, dkk. 2001; Clayton, 2009). Kerusakan pada inervasi otot intrinsik kaki berakibat pada ketidakseimbangan dari gerakan fleksi dan ekstensi dari kaki. Kondisi ini memicu deformitas dari anatomis kaki yang mengakibatkan adanya penonjolan, yang secara berangsur-angsur dapat terjadi kerusakan kulit dan ulserasi. (Clayton, 2009).

2.3.6 Tanda dan Gejala Luka Diabetes

Tanda dan gejala luka kaki diabetes yang sering muncul diantaranya sering merasa kesemutan, adanya nyeri kaki saat istirahat, sensasi rasa berkurang, tampak kerusakan jaringan (nekrosis), penurunan denyut jantung

nadi arteri dorsalis pedis, tibialis, dan poplitea, kaki menjadi atrofi, dingin dan kuku menebal, serta kulit menjadi kering.

Tanda dan gejala berdasarkan kelainan yang di alami :

1. Vena Ulser

Pasien dengan luka vena mungkin mengeluh lelah, bengkak, terasa sakit dibagian kaki. Luka ini mungkin menyakitkan, tetapi tidak separah yang terlihat dengan luka iskemik. Kaki biasanya akan edema, sering dengan hiperpigmentasi pada kaki bagian bawah akibat stasis vena kronis. Kulit di sekitar luka mengalami hiperpigmentasi. Garis tepi dari luka tidak teratur, dengan dasar yang dangkal. Lipodermatosclerosis mungkin ada, kondisi kulit menjadi indurasi dan fibrosis dalam pola melingkar, menyerupai sebuah botol sampanye terbalik (Boike & Maier, 2010).

2. Neurotopik Ulser

Dengan neuropati menjadi penyebab luka, banyak pasien mengeluh terbakar, kesemutan, atau mati rasa pada kaki. Luka biasanya pada kaki plantar, paling sering di bawah ibu jari atau kepala metatarsal pertama. Karena tekanan, biasanya akan sering dikelilingi oleh lingkaran jaringan hiperkeratosis, yang bahkan dapat menutupi luka dan memberikan ilusi bahwa luka telah sembuh, padahal pada kenyataannya tidak. Luka terinfeksi dapat berhubungan dengan selulitis, limfangitis, adenopati, panas, edema, bau busuk, dan drainase purulen. Mungkin ada kelainan bentuk kaki atau daerah yang menonjol terkait dengan luka (Boike & Maier, 2010).

3. Luka arteri.

Hal ini berhubungan dengan klaudikasio intermiten, nyeri pada ekstremitas yang hilang dengan istirahat. Jika oklusi cukup parah, mungkin ada nyeri bahkan pada saat istirahat. Keluhan yang sering terjadi adalah rasa sakit di kaki ketika berbaring di tempat tidur di malam hari yang hilang dengan menggantung kaki dari sisi tempat tidur. Pemeriksaan fisik menunjukkan pulsasi ekstremitas bawah berkurang atau tidak ada, perubahan trofik di kulit, penurunan pertumbuhan rambut, dan kuku yang dapat menebal atau bergerigi. Kulit mungkin mengkilap, halus, dingin, dan menunjukkan warna pucat atau warna kemerahan-biru. Luka memiliki kecenderungan pada bagian lateral kaki, tumit posterior, bagian distal, bagian medial metatarsal pertama, dan bagian lateral metatarsal kelima. Luka itu sendiri akan sering memiliki ciri kering, dasar gelap karena skar. Gangren mungkin hadir. Lesi sering muncul dengan batas yang jelas (Boike & Maier, 2010).

2.3.7 Diagnostik Luka Diabetes

Menurut Zelnab, et al (2010), diagnosa luka kaki diabetes meliputi:

- a. Pemeriksaan fisik : inspeksi kaki untuk mengamati terdapatnya luka pada kulit atau jaringan tubuh pada kaki, pemeriksaan sensasi vibrasi atau rasa, akan didapatkan berkurang atau hilang, palpasi denyut nadi dorsalis pedis menurun atau hilang. Luka diabetes mempunyai kecenderungan terjadi pada beberapa daerah yang menjadi tumpuan beban terbesar, seperti tumit, area kaput metatarsal di telapak, ujung jari yang menonjol (pada jari pertama dan kedua). Luka dapat timbul pada malleolus karena

pada daerah ini sering mendapatkan trauma. Sehingga dari pemeriksaan fisik yang dilakukan maka akan dapat ditentukan termasuk kedalam kategori luka diabetes berdasarkan klasifikasi yang dikembangkan oleh Wagner-Meggitt yang bertujuan agar dapat menentukan penatalaksanaan yang paling adekuat berdasarkan gejala-gejala yang ada (Kumar, 2012).

Klasifikasi tersebut yaitu sebagai berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi luka diabetes Wagner-Meggitt (Kumar, 2012)

Grade 0	Foot symptoms like pain, only
Grade 1	Superficial ulcers
Grade 2	Deep ulcers
Grade 3	Ulcer with bone involvement
Grade 4	Forefoot gangrene
Grade 5	Full foot gangrene

- b. Pemeriksaan penunjang : X-ray, EMG dan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui apakah luka kaki diabetes menjadi infeksi dan menentukan kuman penyebabnya.

2.3.8 Penatalaksanaan Luka Diabetes

Luka pada pasien diabetes harus mendapatkan perawatan karena adanya beberapa alasan, misalnya untuk mengurangi atau mencegah dari terkena infeksi dan amputasi, memperbaiki fungsi dan kualitas hidup, dan mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan. Tujuan utama dari perawatan pada luka diabetes adalah agar sesegera mungkin didapatkan kesembuhan dan pencegahan dari terjadinya kekambuhan setelah terjadinya penyembuhan. Standar umum yang dipakai untuk pengobatan luka kaki diabetes diantaranya debridement luka, manajemen infeksi, prosedur revaskularisasi ketika diindikasikan, dan off-loading (Fryberg, 2002). Selain 3 standard tersebut, pada

perawatan umum dari luka diabetes melitus juga perlu dilakukan regulasi glukosa darah agar memfasilitasi proses penyembuhan luka, perawatan meliputi beberapa faktor sistemik yang berkaitan yaitu hipertensi, hiperlipidemia, penyakit jantung koroner, obesitas, dan insufisiensi ginjal. Hal lain yang harus diperhatikan yaitu penggunaan balutan luka yang efektif dan tepat merupakan bagian yang penting dalam perawatan luka diabetes yang optimal, karena keadaan sekitar luka harus selalu terjaga kebersihan dan kelembabannya (Doupis & Veves, 2008).

Metode lain juga yang bermanfaat sebagai manajemen luka kaki diabetes yaitu add-on terapi, seperti terapi hiperbarik oksigen, penggunaan produk perawatan luka canggih, dan terapi luka bertekanan negatif (NPWT). Namun, data sejauh ini tidak memberikan bukti yang memadai mengenai efikasi dan efektivitas biaya pada metode pengobatan add-on (Alexiadou & John, 2012).

a. Debridement

Debridement harus dilakukan di semua luka kronis untuk menghilangkan kotoran pada permukaan dan jaringan nekrotik. Hal ini meningkatkan penyembuhan dengan meningkatkan produksi jaringan granulasi dan dapat dicapai dengan operasi, enzimatik, biologis, dan melalui autolisis. Debridement biologi telah diterapkan baru-baru ini yakni dengan menggunakan belatung steril. *Debridement autolytic* melibatkan penggunaan *dressing* yang menciptakan lingkungan luka lembab sehingga mekanisme pertahanan *host* (neutrofil, makrofag) dapat membersihkan jaringan devitalized menggunakan enzim tubuh. Autolisis ditingkatkan dengan menggunakan *dressing* yang tepat, seperti *hydrocolloids*, hidrogel, dan film. Autolisis merupakan salah satu manajemen

yang sangat selektif, karena mampu mencegah kerusakan pada kulit di sekitarnya (Alexiadou & Jhon, 2012).

b. Off-loading

Off-loading dari daerah luka sangat penting untuk penyembuhan luka plantar. Studi retrospektif dan prospektif telah menunjukkan bahwa peningkatan tekanan plantar signifikan berkontribusi terhadap berkembangnya luka plantar pada pasien diabetes. Metode yang paling efektif dari off-loading yang juga dianggap sebagai standar adalah *Total-contact Cast* (TCC). TCCS dapat dilepas dan efektif untuk off-loading luka yang terletak di kaki depan atau bagian tengah. Iskemia kaki yang parah, abses dalam, osteomyelitis, dan kualitas kulit yang buruk merupakan kontraindikasi mutlak untuk penggunaan TCC. TCCS bekerja dengan mendistribusikan tekanan plantar dari kaki depan dan tengah ke tumit. TCCS juga dapat mengurangi edema, dan kepatuhan pengobatan tentu tinggi. Ada sejumlah balutan lain selain TCC yaitu *Removable Cast Walkers* (RCW), yang biasanya memiliki tempurung semirigid ringan yang membantu mendukung ekstremitas juga memberikan perlindungan penuh. Dalam beberapa RCWs menyediakan kompresi intermiten pneumatik untuk mengurangi edema dan ada lapisan tambahan busa atau bahan lembut lainnya untuk dapat memberikan kenyamanan (Alexiadou & Jhon, 2012).

c. Dressing

Dengan dressing diharapkan luka sembuh lebih cepat dan menghindari infeksi karena lingkungannya yang lembab. Satu-satunya pengecualian adalah gangren kering, di mana daerah nekrotik harus tetap kering untuk menghindari infeksi. Eksudat pada luka mengandung banyak sitokin, trombosit, sel darah

putih, faktor pertumbuhan, dan *metallo-proteinase matrixs* (MMP), dan enzim lainnya. Sebagian besar faktor-faktor ini meningkatkan penyembuhan melalui fibroblast dan proliferasi keratinosit dan angiogenesis, sementara yang lain, seperti leukosit dan racun yang dihasilkan oleh bakteri, menghambat proses penyembuhan. Selain itu, telah dilaporkan bahwa konsentrasi lokal dari faktor pertumbuhan *platelet-derived growth factor-beta* (PDGF-beta). Balutan yang ideal harus bebas dari kontaminasi, dapat menghapus eksudat berlebih dan komponen beracun, menjaga lingkungan yang lembab pada permukaan luka, kedap terhadap mikroorganisme, memungkinkan pertukaran gas, dan harus mudah dilepas serta dengan biaya yang tidak mahal (Alexiadou & Jhon, 2012).

d. Terapi Tekanan Negatif

Negative-pressure Wound Therapy (NPWT) adalah perawatan luka diabetes dengan menggunakan tekanan subatmosferik yang intermiten atau berkelanjutan melalui sebuah pompa khusus. Penelitian eksperimental oleh Xiao *et al* (2010) menunjukkan bahwa NPWT dapat mengoptimalkan aliran darah, menurunkan edema jaringan, dan mengangkat eksudat, sitokin proinflamasi, serta bakteri dari area luka. Teknik ini dilakukan setelah debridemen dan dilanjutkan hingga jaringan granulasi terbentuk pada permukaan luka. NPWT diindikasikan pada luka diabetes yang kompleks, akan tetapi menjadi kontraindikasi untuk luka dengan perdarahan aktif.

2.4 Proses Penyembuhan Luka

2.4.1 Proses Penyembuhan Luka Akut

Penyembuhan luka akut merupakan proses penyembuhan luka yang berurutan dan teratur, adanya proses saling tumpang tindih yang terjadi secara

terkoordinasi dari aktivitas seluler diantaranya fagositosis, kemosis, mitogenesis, sintesis kolagen, dan sintesa beberapa komponen lainnya. Aktivitas-aktivitas ini tidak terjadi begitu saja, akan tetapi terjadi dengan adanya regulasi yang pasti dan sistematis yang menampilkan berbeda-beda tipe sel pada tiap penyembuhan luka (Sen & Roy, 2013). Proses ini akan terpicu oleh karena adanya perlukaan jaringan, kemudian akan terjadi empat fase penyembuhan luka yang terjadi secara tumpang tindih, keempat fase itu yakni koagulasi/hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi/remodelling (Smeltzer, 2005).

a. Fase Koagulasi/Hemostasis

Fase koagulasi merupakan fase awal proses penyembuhan luka dengan melibatkan platelet. Awal pengeluaran platelet akan menyebabkan vasokonstriksi dan terjadi koagulasi. Proses ini adalah sebagai hemostasis dan mencegah perdarahan yang lebih luas. Pada tahapan ini terjadi adhesi, agregasi dan degranulasi pada sirkulasi platelet di dalam pembentukan gumpalan fibrin. Kemudian suatu *plethora mediator dan cytokin* dilepaskan seperti *transforming growth factor beta* (TGF- β), *platelet derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet activating factor* (PAF), dan *insulinlike growth factor-1* (IGF-1), yang akan mempengaruhi edema jaringan dan awal inflamasi. VEGF suatu faktor permeabilitas vaskuler akan mempengaruhi ekstrasvasi protein plasma untuk menciptakan suatu struktur sebagai penyokong yang tidak hanya mengaktifkan sel endothelial tetapi juga leukosit dan sel epitelial (Velnar, 2009).

Hemostasis terdiri dari 3 tahap yaitu hemostasis primer, hemostasis sekunder, dan hemostasis tersier. Hemostasis primer jika terjadi desquamasi dan luka kecil pada pembuluh darah, akan terjadi hemostasis primer. Hemostasis primer ini melibatkan tunika intima pembuluh darah dan trombosit. Luka akan menginduksi terjadinya vasokonstriksi dan sumbat trombosit. Hemostasis primer ini bersifat cepat dan tidak tahan lama. Karena itu, jika hemostasis primer belum cukup untuk mengkompensasi luka, maka akan berlanjut menuju hemostasis sekunder. Hemostasis sekunder jika terjadi luka yang besar pada pembuluh darah atau jaringan yang lain, vasokonstriksi dan sumbat trombosit belum cukup untuk mengkompensasi luka ini. Maka terjadilah hemostasis sekunder yang melibatkan trombosit dan faktor koagulasi (Li *et al*, 2007).

Hemostasis sekunder mencakup pembentukan jaring-jaring fibrin. Hemostasis sekunder ini bersifat delayed dan long-term response. Kalau proses ini sudah cukup untuk menutup luka, maka proses berlanjut ke hemostasis tersier. Hemostasis tersier ini bertujuan untuk mengontrol agar aktivitas koagulasi tidak berlebihan dan melibatkan sistem fibrinolisi (Li *et al*, 2007).

b. Fase Inflamasi

Fase inflamasi dimulai beberapa menit setelah luka dan kemudian dapat berlangsung beberapa hari. Selama fase ini, sel-sel antiinflammatory terikat dalam luka dan aktif melakukan pergerakan dengan leukosit (polymorphonuclear leukocytes atau neutrophil). Neutropil merupakan zat yang pertama kali muncul pada luka. Hal ini dikarenakan densitasnya lebih tinggi pada bloodstream (Sen & Roy, 2013).

Fase inflamasi terbagi menjadi dua yaitu fase inflamasi awal dan fase inflamasi akhir. Pada fase inflamasi awal dimulai dengan aktivasi komplemen yang diawali dengan pengeluaran granulocytes (PMNLs) seperti urutan yang klasik. Sel ini tertarik pada daerah luka antara 24 sampai 48 jam setelah perlukaan. Komponen-komponen yang lain adalah C5a, plateletes, *formyl-methionyl peptide* produk dari bacteria dan TGF- α . Pada fase inflamasi akhir monosit yang berada pada lokasi luka mengalami perubahan menjadi makrofag. Monocytes tertarik menuju luka oleh bahan-bahan kimia termasuk komplemen, faktor pembekuan fragmen *immunoglobulin G* (IgG), produk pecahan kolagen dan elastin, dan *cytokine* seperti *leukotriene B4*, *platelet factor IV*, PDGF, dan TGF- β (Velnar, 2009).

Makrofag merupakan sel penting yang hadir pada proses penyembuhan selanjutnya pada fase inflamasi (48-72 jam) dan merupakan kunci pengaturan perbaikan sel. Makrofag kemudian melepas *cytokines* dan *growth factors* ke dalam luka, merekrut *fibrblast*, keratinosit dan sel *endothelial* untuk memperbaiki pembuluh darah yang rusak. Makrofag juga mampu melepaskan enzim proteolitik seperti *collagenase* yang dapat membersihkan sisa-sisa jaringan. Ketidakterediaan *monocytes* dan *macrophages* dapat berakibat pada proses penyembuhan, misal tidak terjadi debridemen luka, lambatnya proliferasi fibroblas, inadkuat angiogenesis dan kurangnya fibrosis (Velnar, 2009).

c. Fase proliferasi

Apabila tidak ada interaksi dan kontaminasi pada fase inflamasi, maka akan cepat terjadi fase proliferasi. Pada fase proliferasi ini terjadi proses angiogenesis, deposit kolagen, granulasi dan kontraksi luka. Pada fase ini

makrofag dan limfosit masih ikut berperan, tipe sel dominan mengalami proliferasi dan migrasi termasuk sel epitelial, fibroblas, dan sel endothelial. Proses ini tergantung pada metabolik, konsentrasi oksigen, dan faktor pertumbuhan. Dalam beberapa jam setelah trauma, terjadi epitelialisasi dimana epidermal yang mencakup sebagian besar keratinosit akan menyusun kembali fungsi barrier epidermis. Pada proses ini diketahui sebagai epitelialisasi, juga meningkatkan produksi ekstraseluler matrik (*promotes-ekstracelluler matrix*), *growth factor*, sitokin dan angiogenesis melalui pelepasan faktor pertumbuhan seperti *keratinocytes growth factor* (KGF) (Reddy *et al.*, 2012).

Pada fase proliferasi, fibroblas merupakan elemen sintetik utama dalam proses perbaikan dan berperan dalam struktur protein yang digunakan selama rekonstruksi jaringan. Secara khusus fibroblas menghasilkan sejumlah kolagen yang banyak dan fibroblas biasanya akan tampak pada sekeliling luka. Pada fase ini juga terjadi angiogenesis yaitu suatu proses dimana kapiler-kapiler pembuluh darah yang baru tumbuh atau terjadinya pembentukan jaringan baru (*granulation tissue*) yang secara klinis akan tampak kemerahan pada luka (Smeltzer & Bare, 2008).

Proses selanjutnya adalah epitelisasi, dimana fibroblas mengeluarkan "*keratinocyte growth factor* (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Keratinisasi akan dimulai dari pinggir luka dan akhirnya membentuk barrier yang menutupi permukaan luka. Dengan sintesa kolagen oleh fibroblas, pembentukan lapisan dermis ini akan disempurnakan kualitasnya dengan mengatur keseimbangan jaringan granulasi dan dermis. Untuk membantu jaringan baru tersebut, fibroblas akan merubah strukturnya menjadi miofibroblas yang mempunyai kapasitas melakukan kontraksi pada jaringan. Fungsi kontraksi

akan lebih menonjol pada luka dengan defek luas dibandingkan dengan defek luka minimal. Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai *growth factor* yang dibentuk oleh makrofag dan platelet (Velnar et al, 2008).

d. Fase Remodelling

Fase ini dimulai pada minggu ke-3 setelah perlukaan dan integritas jaringan tercapai yang berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Tujuan dari fase maturasi adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan grunalasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Kekuatan dari jaringan parut akan mencapai puncaknya pada minggu ke-10 setelah perlukaan (Lipscomb GH, 2008).

Sintesa kolagen yang telah dimulai sejak fase proliferasi akan dilanjutkan pada fase maturasi. Selain pembentukan kolagen juga akan terjadi pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase. Kolagen muda (*gelatinous collagen*) yang terbentuk pada fase proliferasi akan berubah menjadi kolagen yang lebih matang, yaitu lebih kuat dan struktur yang lebih baik (proses re-modelling). Untuk mencapai penyembuhan yang optimal diperlukan keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan. Kolagen yang berlebihan akan terjadi penebalan jaringan parut atau hypertrophic scar, sebaliknya produksi yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka (Lipscomb GH, 2008).

Meskipun proses penyembuhan luka sama bagi setiap penderita, namun hasil yang dicapai sangat tergantung dari kondisi biologik masing-masing individu, lokasi serta luasnya luka. Penderita muda dan sehat akan mencapai proses yang cepat dibandingkan dengan kurang gizi, disertai dengan penyakit sistemik seperti (diabetes melitus) (Velnar, 2008).

2.4.2 Proses Penyembuhan Luka Kronik

Penyembuhan luka terganggu merupakan suatu keadaan dimana proses penyembuhan luka normal mengalami perubahan oleh karena satu atau lebih penyebab pada fase koagulasi, inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Dewi, 2014). Pada kebanyakan luka, akan berhenti pada proses inflamasi dan proliferasi (Reddy, *et al*, 2012). Gangguan pada penyembuhan luka seperti pada kronis biasanya disebabkan oleh adanya perubahan pada komponen-komponen *growth factor*, *cytokine*, protease, dan elemen seluler serta ekstraseluler. Pada kerusakan oksidasi oleh radikal bebas, atau kondisi khusus seperti neuropati pada diabetes melitus atau penyakit iskemia vaskuler perifer akan menyebabkan luka kronik menjadi sulit atau bahkan tidak dapat sembuh. Kesembuhan juga dapat diganggu oleh jaringan nekrotik atau *slough*, sebagai ciri dari luka kronik (Fryberg *et al*, 2000).

Berkembangnya luka kaki diabetes yang bersifat kronis dan sulit untuk sembuh merupakan komplikasi umum yang terjadi pada penderita DM (Gitarja, 2008). Luka kronis dapat dicirikan dengan adanya penurunan aktivitas mitogenesis (fibroblas, keratinosit, dan sel endotel vaskuler), peningkatan sitokin pro-inflamasi (seperti TNF- α , IL-1 β , dan TGF- β 1), ketidakseimbangan aktivitas protease (peningkatan aktivitas MMP, dan penurunan aktivitas TIMP), sitokin yang meningkatkan proliferasi menurun (EGF, dan TGF- β), penurunan proliferasi

dan migrasi fibroblas, perubahan fenotif fibroblas, penurunan sintesis kolagen, dan peningkatan produksi ROS dan NO (Reddy et al, 2012).

Memanjangnya fase inflamasi dan tidak adanya kemajuan penyembuhan luka pada penderita diabetes melitus terjadi akibat peningkatan sitokin pro-inflamasi selama proses penyembuhan luka (Pierce, 2001). Inflamasi sangat berperan penting pada proses penyembuhan luka, namun respon inflamasi yang berlebihan akan menyebabkan waktu penyembuhan luka berjalan lebih lama. Selain itu, faktor neuropati, mikroangiopati, dan kerusakan fungsi imun juga berkontribusi dalam menyebabkan panjangnya proses penyembuhan luka pada penderita diabetes melitus (Guo & Dipietro, 2010).

Fase inflamasi yang panjang mengakibatkan peningkatan jumlah MMP di area luka dan secara bersamaan menurunkan jumlah inhibitorynya. Penelitian Liu *et al* (2009) menunjukkan adanya peningkatan pada jumlah MMP-9 dan penurunan pada jumlah TIMP-1 pada pasien penderita diabetes dengan luka kronis. Kondisi ini menjadi pemicu meningkatnya proses dari degradasi matriks di area sekitar luka dan kerusakan jaringan yang berkontribusi pada panjangnya proses penyembuhan luka (Dewi, 2014).

2.5 Kolagen

2.5.1 Deskripsi Kolagen

Kolagen merupakan protein matriks ekstraseluler yang berperan dalam formasi skar pada fase penyembuhan jaringan ikat (Marcandetti, 2002). Lebih dari 50% jaringan kulit terdiri dari kolagen. Kolagen berperan sangat penting pada setiap tahap penyembuhan luka, karena kolagen memiliki kemampuan antara lain hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronectin,

meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan, dan memacu proses fibroplasia dan proliferasi epidermis (Novriansyah, 2008).

Protein utama yang menyusun komponen matriks ekstraseluler dan merupakan protein terbanyak dan terdapat sekitar 70-80% dari lapisan epidermis yang ditemukan dalam tubuh manusia adalah kolagen. Kolagen sendiri tersusun atas triple helix dari tiga rantai α polipeptida, yang membentuk sebagian besar matriks ekstraseluler dermis (Rangaraj et al, 2011; Alif, 2008). Paling sedikit 21 tipe kolagen telah teridentifikasi dengan jelas, dan 6 diantaranya ditemukan di kulit. Terdapat hampir 70% kolagen tipe I, 10% kolagen tipe III, dan diikuti oleh tipe IV, V, VI, dan VII di kulit. Fungsi utama kolagen adalah bertindak sebagai rangka dalam jaringan penghubung, terutama dalam bentuk tipe I, II, dan III (Rangaraj et al, 2011; Yoga, 2014).

Saat deposisi matriks ekstraseluler, sintesis kolagen diperbanyak oleh faktor pertumbuhan dan sitokin diantaranya PDGF, FGF, TGF- β , dan IL1, IL4, IgG1 yang diproduksi oleh leukosit dan limfosit saat sintesis kolagen. Pada proses remodeling jaringan, faktor pertumbuhan dan sitokin seperti PDGF, FGF, TGF- β , IL1, dan TNF- α akan menstimulus sintesis kolagen serta jaringan ikat lainnya. Selanjutnya, sitokin dan faktor pertumbuhan memodulasi sintesis dan aktivasi metaloproteinase, yakni suatu enzim yang berfungsi untuk degradasi *ekstracelluler matrix* (ECM). Hasil dari sintesis dan degradasi EMC berupa remodeling dari kerangka jaringan ikat, dimana struktur ini adalah gambaran pokok dari penyembuhan luka pada inflamasi kronis (Novriansyah, 2008).

Proses degradasi kolagen dan protein ECM lain dilakukan oleh metaloproteinase. Metaloproteinase terdiri atas interstitial kolagenase dan gelatinase, diproduksi oleh beberapa macam sel : fibroblas, makrofag, netrofil, sel sinovial, dan beberapa sel epitel. Untuk mensekresinya perlu stimulus tertentu yaitu PDGF, FGF, IL 1, TNF- α , fagosit dan stress fisik. Masa kolagen yang relatif avaskular dan aselular ini berfungsi untuk mengembalikan kontinuitas, kekuatan dan fungsi jaringan. Melambatnya proses penyembuhan luka dapat disebabkan oleh memanjangnya proses penyembuhan luka, sementara abnormalitas proses penyembuhan luka dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut yang abnormal (Triyono, 2005).

2.5.2 Sintesis Kolagen

Sintesis kolagen semula diketahui hanya terbatas di fibroblas, kondroblas, osteoblas, dan ondotoblas, namun ternyata kolagen juga dapat di sintesis oleh berbagai macam sel. Sintesis kolagen secara berurutan meliputi kombinasi dari asam amino ke bentuk rantai yang bergabung membentuk molekul, dan kemudian bergabung untuk membentuk *fibril-fibril* yang menyatu kedalam *bundle*. *Fibroblast* merupakan tipe sel utama untuk sintesa kolagen karena sebagian besar kolagen di sintesis oleh fibroblas (Alif, 2008).

Fibroblas bermigrasi ke dalam daerah luka, dari daerah jaringan dermal sekitar yang tidak luka dan dari bawah jaringan subkutan sebagai respon terhadap cedera pada fase proliferasi. Fibroblas mensintesis rantai asam amino yang disebut prokolagen, sebuah proses yang diaktivasi oleh *growth factor*, termasuk dalam partikuler *type β transforming growth factor* (TGF- β). Daerah

luka mengandung enzim yang mengaktifkan *growth factor* laten dan juga memulai stabilisasi dari prekursor kolagen (Dale, 1996; Yoga, 2014).

Prokolagen diproduksi di retikulum endoplasma (RE). Beberapa proses penting berlangsung di RE. Di retikulum endoplasma, *Collagen messenger ribonucleid acid* akan menempel dimana rantai kolagen baru diproduksi, setelah transkripsi dan pengolahannya selesai (Diegelmann & Evan, 2004). Prokolagen memiliki perpanjangan protein pada kedua ujungnya yang disebut propeptida amino dan karboksi prokolagen. Bagian nonhelik dari prokolagen inilah yang membuatnya sangat larut dan mudah berpindah di dalam sel untuk menjalani modifikasi selanjutnya. (Yoga, 2014).

Modifikasi pertama yang merupakan fase sangat kritis adalah hidrosilasi asam amino prolin dan lisin pada prokolagen yang baru di sintesis. Hidrosilase merupakan suatu enzim yang bertanggung jawab untuk membentuk hidroksiprolin dan hidroksilisin. Enzim ini memerlukan vitamin C dan besi sebagai kofaktor (Diegelmann, 2011). Hidroksiprolin sangat penting karena berfungsi dalam memberikan kestabilan penyesuaian helik pada molekul. Kolagen akan memiliki gangguan struktur dan bisa terdenaturasi secara cepat pada suhu yang rendah ketika hidroksiprolin tidak muncul, misalnya pada keadaan anaerob atau kekurangan vitamin C (Diegelmann & Evan, 2004).

Molekul kolagen mulai membentuk struktur triple heliknya dan rantai yang timbul menjalani modifikasi lebih lanjut oleh proses glikolisasi. Asam amino hidroksilisin yang terbentuk akan mengalami glikolisasi dengan tambahan gula, seperti galaktosa, dan glukosa. Proses glikolisasi memberikan karakteristik kimia dan struktural yang unik pada molekul kolagen yang baru terbentuk dan

mempengaruhi ukuran serabut fibril. Enzim yang mengkatalisasi proses glikolisis membutuhkan Mn^{2+} (Diegelmann & Evan, 2004).

Molekul prokolagen disekresikan ke daerah ekstraseluler untuk menjalani proses selanjutnya dengan pembelahan rantai peptida pada kedua ujungnya oleh enzim prokolagen proteinase. Kolagen disekresi ke ruang ekstraseluler dalam bentuk akhir berupa protein yang disebut tropokolagen. (Dieglemann & Evan, 2004). Tropokolagen yang merupakan kolagen sederhana yang mengandung hampir seluruh rantai tripel helik.

Penghilangan dari peptida pada kedua ujung rantai memungkinkan tropokolagen untuk bergabung dengan molekul tropokolagen lainnya membentuk filamen kolagen (Lodish *et al*, 2000). Filamen ini kemudian bergabung membentuk fibril yang kemudian fibril-fibril ini akan bergabung untuk membentuk serat-serat kolagen (Novriansyah, 2008). Enzim penting di daerah ekstraseluler yaitu lisil oksidase, bertindak pada kolagen untuk membentuk persilangan mata rantai yang stabil. Tahapan penting mata rantai ini memberikan kolagen kekuatan dan stabilisasi. Kolagen kulit pada jaringan normal daya rentangnya kuat dan molekulnya teratur. Benang kolagen yang terbentuk pada jaringan skar memiliki sifat yang berkebalikan yaitu jauh lebih kecil dan akan segera patah sebelum mengelilingi jaringan normal (Diegelmann & Evan, 2004).

2.5.3 Peran Kolagen pada Proses Penyembuhan Luka

Pada proses penyembuhan luka, kolagen memerankan peranan penting dalam kaitannya dengan peranan kemotaksisnya. Kolagen membantu proses hemostatis ketika platelet kontak dengan kolagen, lalu platelet mengeluarkan faktor pembekuan dan sinyal kimia yang melalui proses penyembuhan luka

(Diegmann & Evan, 2004). Kolagen akan menarik sel seperti fibroblas dan keratinosit menuju ke daerah luka. Kolagen juga membantu proses fagositosis dan debridemen dengan kemampuan kemotaksisnya terhadap makrofag. Hal ini menguatkan debridemen, angiogenesis, dan reepitelisasi (Westgate, 2012).

Bergantung pada lingkungan mikro dan proses fisiologis yang terlibat, kolagen mampu mengatur aktivitas respon inflamasi seluler, disamping membentuk kesatuan besar fibril dan super struktur kompleks yang bertanggung jawab terhadap daya rentang jaringan (Castillo-Briceno *et al*, 2011). Sejumlah besar kolagen seperti glikosaminoglikan dan proteoglikan disintesis dan di simpan di fibroblas, dengan efek untuk meningkatkan kekuatan tegangan dari luka. Tipe kolagen utama yang disintesis oleh fibroblas pada tahap awal ini adalah kolagen tipe III, sementara dengan berjalannya waktu, kolagen tipe I akan menjadi jaringan kolagen yang lebih dominan. Kolagen yang di produksi fibroblas bertanggung jawab terhadap perbaikan jaringan selama fase proliferaatif. Kolagen dan jaringan granulasi tumbuh dan saling berikatan untuk membentuk skar. Sintesis dan deposit kolagen merupakan saat yang penting selama angiogenesis pada fase proliferasi dan proses penyembuhan luka secara umum (Bolitho, 2006; Yoga, 2014).

Fase maturasi pada proses remodeling berlangsung dengan bergantung pada sintesis dari kolagen dan adanya degradasi kolagen. Kolagenase dan metaloproteinase didalam luka akan membuang kelebihan kolagen namun disamping itu proses sintesis kolagen yang baru akan tetap berlanjut (Novriansyah, 2008). Keseimbangan antara sintesis dan pembongkaran kolagen bergeser menuju endapan dalam fase maturasi. Fibronektin secara bertahap menghilang dan asam hialuronidase dan glikosaminoglikan digantikan tempatnya

oleh proteoglikan. Kolagen tipe III tempatnya digantikan oleh kolagen tipe 1 sehingga kolagen tipe I menjadi utama, selain itu juga terjadi penyerapan air dari scar. Pada saat ini serabut-serabut kolagen menutup bersama menyebabkan kolagen *cross-linking* dan akhirnya mengurangi ketebalan eskar. Sementara bersamaan dengan remodeling kolagen intermoleku dan intramolekul *cross-linking* meningkatkan kekuatan luka (Bolitho, 2006; Galuh, 2015).

Tabel 2.2 Peran Kolagen dalam Fase Penyembuhan Luka

Fase penyembuhan luka	Peranan kolagen
<p>Fase inflamasi</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hemostasis dengan menghentikan pendarahan yang berlebihan b. Vasodilatasi terjadi migrasi netrofil untuk melawan infeksi c. Netrofil menarik makrofag untuk membantu mengeluarkan debris luka d. Makrofag menarik fibroblas ke daerah luka untuk memulai sintesa kolagen 	<ul style="list-style-type: none"> a. Membantu proses hemostasis b. Menarik makrofag ke area luka dengan kemampuan kemotaksisnya c. Menyebabkan pembersihan secara alami infiltrasi
<p>Fase proliferasi</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Fibroblas terliha di daerah tepi luka dan memulai sintesa kolagen b. Pembentukan jaringan granulasi terdiri dari lengkung-lengkung kapiler yang membentuk lipatan-lipatan serabut kolagen 	<ul style="list-style-type: none"> a. Aksinya sebagai lipatan-lipatan untuk pengehubung fibroblas b. Menarik fibroblas ke daerah luka c. Di dalam struktur matriks, menjadi model untuk pertumbuhan jaringan baru
<p>Fase maturasi</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Reorganisasi matriks jaringan konektif b. Fibrin-fibrin kolagen konsolidasi menjadi lebih tebal dan serabut yang lebih padat c. Sel-sel menjadi lebih kuat dan kencang 	<ul style="list-style-type: none"> a. Memberikan kekuatan pada jaringan baru b. Meningkatkan organisasi serabut-serabut kolagen yang khas pada fase proliferasi.

Sumber : Triyono (2005)

2.5.4 Kerugian Produksi Kolagen Berlebih

Keloid dan hipertrofik skar adalah gangguan fibroproliferatif dermal pada manusia yang terjadi setelah trauma, inflamasi, pembedahan, luka bakar, namun kadang juga dapat terjadi secara spontan. Kelainan ini ditandai dengan penumpukan kolagen yang berlebihan pada jaringan dermis dan jaringan subkutan (David T, 2007; Galuh, 2015). Keloid ditandai dengan jaringan parut yang membesar, kadang memerah dan terasa gatal dan meluas di luar batas dari luka awal. Hipertrofik skar ditandai dengan jaringan parut yang timbul, kemerahan, gatal, lesi jaringan ikat yang khas berada di dalam batas luka awal, biasanya mengalami resolusi spontan dengan waktu yang bervariasi. Kelainan ini menggambarkan penyimpangan pada proses penyembuhan luka, yang meliputi perpindahan sel dan proliferasi, inflamasi, meningkatnya sintesis dan sekresi dari sitokin dan matriks ekstraseluler dan remodeling dari matriks yang baru disintesis (Wolfram Dolores, 2009).

2.6 Jamur Tiram (*Pleurotus ostreatus*)

2.6.1 Deskripsi Jamur Tiram (*Pleurotus ostreatus*)

Jamur tiram merupakan salah satu jenis jamur kayu karena jamur ini banyak tumbuh pada media kayu yang sudah lapuk. Jamur tiram dalam bahasa Yunani disebut *Pleurotus* “bentuk samping atau posisi menyamping antara tankai dengan tudung”, sedangkan sebutan nama “tiram”, karena bentuk atau tubuh buahnya menyerupai kulit tiram (cangkang kerang). Dibelahan Amerika dan Eropa, jamur ini lebih populer dengan sebutan *Oyster mushroom*, mempunyai tangkai tudung tidak tepat di tengah seperti jamur lainnya (Soenanto, 2000).



Gambar 2.1 Jamur tiram (Lincoff, 2011)

2.6.2 Taksonomi Jamur Tiram (*Pleurotus ostreatus*)

Jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) termasuk familia *Agaricaceae* atau *Tricholomataceae* dari kelas *Basidiomycetes*. Taksonomi jamur tiram menurut Rossi (2011) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Mycetea

Division : Amastigomycotae

Phylum : Basidiomycotae

Class : Hymenomycetes

Ordo : Agaricales

Family : Pleurotaceae

Genus : Pleurotus

Species : Pleurotus ostreatus

2.6.3 Morfologi Jamur Tiram (*Pleurotus ostreatus*)

Jamur tiram adalah jamur kayu yang tumbuh menyamping pada batang kayu lapuk. Kehidupan jamur mengambil makanan yang sudah dibuat oleh organisme lain yang telah mati (saprofit) karena tidak memiliki klorofil (Djarajah dan Abbas, 2001). Menurut Gunawan (2004), ciri-ciri jamur tiram adalah daging tebal. Berwarna putih, kokoh, tetapi lunak pada bagian yang berdekatan dengan tangkai, bau dan rasa tidak menyengat. Tangkai tidak ada atau jika ada biasanya pendek, kokoh dan tidak dipusat atau lateral (tetapi kadang-kadang dipusat), panjang 0,5-4,0 cm.

Jamur ini memiliki tubuh buah yang tumbuh mekar membentuk corong dangkal seperti kulit karang (tiram). Tubuh buah jamur memiliki tudung (pileus) dan tangkai (stipes atau stalk). Pileus berbentuk mirip cangkang tiram berukuran 5-15 cm dan permukaan bagian bawah berlapis-lapis seperti insang berwarna putih dan lunak. Sedangkan pertumbuhan tangkainya dapat pendek atau panjang (2-6 cm). Tangkai ini menyangga tudung lateral (dibagian tepi) atau eksentris (agak ke tengah) Jamur tiram bersih (*Pleurotus florida* dan *Pleurotus ostreatus*) memiliki tudung berwarna putih susu atau putih kekuning-kuningan dengan garis tengah 3-14 cm (Djarajah dan Abbas, 2001).

Permukaan jamur tiram licin dan agak berminyak ketika lembab sedangkan bagian tepinya mulus agak bergelombang. Daging jamur cukup tebal, kokoh tapi lunak pada bagian yang berdekatan dengan tangkai. Jika sudah terlalu tua, daging buah menjadi alot dan keras. Spora berbentuk batang berukuran $8-11 \times 3-4 \mu\text{m}$. Miselium berwarna putih dan bisa tumbuh dengan cepat (Gunawan, 2001). Jamur tiram memiliki inti plasma dan spora yang berbentuk

sel-sel lepas atau bersambungan membentuk hifa dan miselium. Pada titik – titik pertemuan percabangan miselium akan terbentuk bintik kecil yang disebut pin head atau calon tubuh jamur yang akan berkembang menjadi tubuh buah jamur (Parjimo dan Agus, 2007).

Permukaan bawah tudung dari tubuh buah muda terdapat bilah-bilah (lamela). Lamela tubuh menurun dan melekat pada tangkai. Pada lamela terdapat sel-sel pembentuk spora (basidium) yang berisi basidiospora. Basidiospora biasanya dibentuk pada saat tubuh buah telah dewasa (mengalami kematangan). Selama tepi tudung masih berlipat-lipat, tubuh buah dikatakan belum dewasa. Tepi tudung yang merengah penuh maka tubuh buah mencapai fase dewasa dan dapat dipanen. Tubuh buah yang matang biasanya rapuh dan spora dapat dilepaskan (Rianto, 2010).

Batang atau tangkai jamur tiram tidak tepat berada ditengah tudung, tetapi agak kepinggir. Tubuh buahnya membentuk rumpun yang memiliki banyak percabangan dan menyatu dalam satu media. Jika sudah tua, daging buahnya akan menjadi liat dan keras. Warna jamur yang disebut dengan oyster mushroom ini bermacam-macam, ada yang putih, abu-abu, coklat, dan merah Di Indonesia, jenis yang paling banyak dibudidayakan adalah jamur tiram putih. (Parjimo dan Agus, 2007).

2.6.4 Kandungan Kimia Jamur Tiram (*Pleurotus ostreatus*)

Jamur tiram putih memiliki kandungan gizi yang cukup baik untuk dikonsumsi bahkan jika dilihat dari kandungan proteinnya, jamur tiram ini memiliki kandungan protein yang lebih tinggi dari beras yang hanya sebesar 7,3% dan gandum yang sebesar 13,2%. Jamur tiram putih juga mengandung sembilan

macam asam amino yaitu Lisin, metionin, triptofan, theronin, valin, leusin, isoleusin, histidin, dan fenilalanin. 72% lemak dalam jamur tiram terdiri dari asam lemak tak jenuh, sehingga aman dikonsumsi baik bagi penderita hiperkolesterol maupun penderita gangguan metabolisme lipid. Sisanya 28% adalah lemak jenuh serta semacam polisakarida kitin yang memberikan rasa enak (Sumarmi, 2006).

Pada jamur terdapat sembilan asam amino esensial, yang bahkan beberapa diantaranya memiliki kadar nilai lebih tinggi dibandingkan yang terkandung dalam protein telur ayam. Kadar nilai kandungan asam amino esensial jamur tiram dapat dilihat pada tabel 2.3 (Achmad dkk, 2011).

Tabel 2.3 Nilai Kandungan Asama Amino Esensial Jamur Tiram

Asam amino esensial	Kadar kandungan (gram)	
	Jamur tiram	Telur ayam
Leusin	7,5	8,8
Isoleusin	5,2	6,6
Valin	6,9	7,3
Triptofan	1,1	1,6
Lisin	9,9	6,4
Threonin	6,1	5,1
Fenilalanin	3,5	5,8
Metionin	3,0	3,1
Histidin	2,8	2,4

*Dinyatakan dalam gram/100 gram protein kasar

Jamur juga merupakan sumber vitamin antara lain tiamin, niasin, biotin dan asam askorbat. Pada jamur jarang ditemukan vitamin A dan D. Namun, terkandung ergosterol yang merupakan prekursor vitamin D dengan iradiasi sinar ultraviolet dalam jamur tiram putih. Pada umumnya jamur kaya akan kandungan mineral, terutama posfor. Potassium, sodium, kalsium dan magnesium

merupakan mineral yang paling banyak terkandung didalam jamur. Kadar nilai vitamin dan mineral yang terkandung dalam jamur tiram putih (Ahmad dkk, 2011) diperlihatkan pada tabel 2.4

Tabel 2.4 Kadar Nilai Mineral dan Vitamin dalam Jamur Tiram

Vitamin	Kadar kandungan (mg)	Mineral	Kadar kandungan (gram)
Thiamin	4,8	Kalsium	33
Niasin	108,7	Posfor	1348
Asam askorbat	90- 144	Besi	15,2
Vitamin B ₁₂	1,4	Natrium	837
		Kalium	3793

*Dinyatakan dalam jamur tiram putih/100 gram bahan

Selain zat-zat tersebut, jamur tiram juga mengandung senyawa pleuran yang merupakan polimer dari glukosa. Plueran terdiri dari ikatan β -1,3 dan β -1,6 glukosida, dengan rumus molekul $(C_6H_{10}O_5)_x$. Zat inilah yang di duga memiliki bioaktivitas sebagai zat antikanker, antikolesterol, dan antiinflamasi karena memiliki struktur umum β -glukan (Noor, 2010).

2.6.5 Manfaat Kandungan Jamur Tiram (*Pleurotus ostreatus*) terhadap Peningkatan Kolagen

Banyaknya kandungan zat-zat yang memiliki khasiat sebagai obat yang terkandung dalam jamur tiram membuat jamur ini memiliki potensi yang cukup besar untuk digunakan sebagai bahan pengobatan. Salah satu zat yang berperan sebagai obat dalam jamur tiram adalah plueran yang merupakan salah satu senyawa dengan struktur umum β -glukan, dimana senyawa ini memiliki peranan sebagai zat antikanker, yang telah diteliti oleh para pakar peneliti (Noor,

2010). β -glukan tidak hanya terdapat dalam jamur tiram putih, tetapi juga banyak terdapat pada jamur jenis lain (Hozova, 2004).

β -glukan adalah suatu jenis polisakarida dengan monomer berupa D-glukosa, yang diikat melalui ikatan β -1,3 glukosida, dan β -1,6 glukosida. Monomer β -glukan yakni D-glukosa. β -glukan banyak terdapat pada dinding sel bakteri, tumbuhan, dan khamir. β -glukan merupakan *Biological Defense Modifier* (BDM) dan *Generally Recognized As Safe* (GRAS), tidak menimbulkan efek toksisitas dan efek samping. β -glukan memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, antitumor, dan lain-lain (Thontowi, 2007).

Senyawa β -D glukan pada manusia mampu mengaktifkan makrofag untuk mengatasi infeksi HIV, komplikasi yang disebabkan oleh trauma berat dan akibat radiasi dan dapat merangsang peningkatan kekebalan tubuh. β -D glukan juga mampu meningkatkan efektifitas antibiotik dan antivirus (Ahmad, 2008). Beta glukan banyak terdapat pada dinding sel bakteri, jamur, maupun tumbuhan tingkat tinggi. β -glukan telah mendapat rekomendasi aman dari *Food and Drug Administration* (FDA) untuk di konsumsi manusia. Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa β -glukan yang dikonsumsi dapat memberikan efek pengobatan antara lain sebagai antioksidan, antikoolesterol, perlindungan terhadap radiasi, *anti-aging*, dan juga anti tumor (Spicer, 2005; Noor, 2010).

β glukan merupakan komponen utama polisakarida yang terdapat pada dinding sel (Widyastuti dkk, 2011). β glukan adalah polimer karbohidrat yang sepenuhnya terdiri dari glukosa. Di dalam tubuh β glukan dapat meningkatkan sistem imun tubuh dan dapat berperan dalam meningkatkan penyembuhan luka (Sandvik, 2008). Secara *in vitro* β glukan dapat membuat *Dendritic Cell* menjadi

maturasi. *Dendritic Cell* maturasi ketika molekul β glukon yang menempel pada reseptor Dectin-1 dan TLR di *Dendritic Cell* imature (Chan et al, 2009). *Dendritic Cell* yang matur akan merangsang sel T untuk berdiferensiasi menjadi himpunan yang berbeda yakni sel Th1(sumber utama IFN- γ) dan sel Th2 (sumber utama IL-4 dan IL-13) sehingga mempengaruhi lingkungan mikro luka dengan mengeluarkan profil sitokin yang berbeda.

β glukon dapat mengaktifasi dan memigrasi makrofag. Proses pengaktifan makrofag berasal dari profil sitokin Th1 dan Th2, yang membuat keadaan aktivasi makrofag menjadi berbeda, yaitu “secara klasik aktif” (M1) yang diaktifkan oleh IFN- γ , setelah aktif makrofag ini akan memproduksi IL-1, NO, dan melawan serangan mikroorganisme, dan “secara alternatif aktif” (M2) yang diaktifkan oleh IL-4 dan IL-13, makrofag ini berfungsi sebagai angiogenesis, *remodelling* jaringan, dan terutama meningkatkan produksi *growth factor* (Moser & Edward, 2008). *Growth factor* yang diproduksi tersebut diantaranya *Transforming growth factor- β* (TGF- β), *Fibroblast growth factor* (FGF), dan *Platelet-derived growth factor* (PDGF) (Wisnu & Singgih, 2013; Eming, 2013). Ketiga *growth factor* ini berfungsi dalam membantu proses proliferasi fibroblas, dan fungsi lainnya seperti angiogenesis, metabolisme kolagen, proliferasi sel epitelisasi dan dapat meningkatkan kontraksi luka, sehingga proses penyembuhan luka akan menjadi lebih cepat.