

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. KAJIAN TEORI

1. Definisi luka

Luka adalah gangguan pada integritas kulit, permukaan mukosa atau jaringan organ. Pada saat terbentuk luka berbagai jalur seluler dan ekstraseluler teraktivasi dengan tujuan memulihkan integritas jaringan. Banyak faktor yang dapat mengganggu proses ini sehingga menyebabkan penyembuhan luka yang lama mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien (Young dan McNaught, 2011). Komponen utama dalam proses penyembuhan luka adalah kolagen. Fibroblas adalah sel yang bertanggung jawab untuk sintesis kolagen (Alsen dan Sihombing, 2014).

2. Proses penyembuhan luka

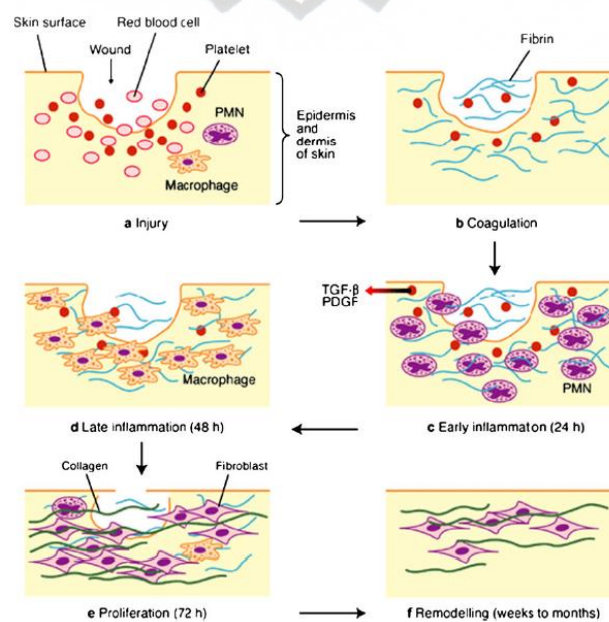
Penyembuhan luka tanpa komplikasi penting bagi kelangsungan hidup pasien dengan mengembalikan integritas kulit untuk melindungi dari infeksi dan dehidrasi (Thiruvoth *et al.*, 2015).

Terdapat empat fase dalam proses penyembuhan luka yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling* jaringan atau resolusi (Tabel 2).

Tabel 2. Fase penyembuhan luka (Orsted *et al.*, 2011)

Fase	Waktu setelah luka	Sel yang terlibat	Fungsi atau aktifitas
Hemostasis	Segera	Trombosit	Pembentukan bekuan
Inflamasi	1 – 4 hari	Netrofil	Fagositosis
Proliferasi	4 – 21 hari	Makrofag Limfosit Angiosit Neurosit Fibroblast Keratinosit	Menutup perlukaan dan mengembalikan fungsi kulit
<i>Remodeling</i>	21 hari– 2 tahun	Fibrosit	Membuat ikatan antar jaringan

Pada setiap fase proses penyembuhan luka terjadi secara berurutan pada waktu tertentu dan berlanjut selama durasi tertentu (Gambar 1) (Guo dan DiPietro, 2010 ; Vasconcelos dan Cavaco, 2011).



Gambar 1. Tahapan penyembuhan luka (Vasconcelos dan Cavaco, 2011)

a. Fase Hemostasis

Pada luka operasi, cedera vaskular dapat terjadi pada skala makrovaskular dan mikrovaskular. Respon langsung dari tubuh adalah untuk mencegah perdarahan dan merangsang hemostasis. Pembuluh arteri yang rusak dengan cepat mengerut melalui kontraksi otot polos yang melapisi dinding pembuluh darah dan dimediasi oleh peningkatan kadar kalsium sitoplasma, dilanjutkan dengan penurunan aliran darah yang dimediasi oleh penyempitan arterioli menyebabkan hipoksia jaringan dan asidosis. Peristiwa ini akan merangsang pengeluaran nitrit oksida, adenosin dan metabolit vasoaktif lainnya yang menyebabkan refleksi vasodilatasi dan relaksasi pembuluh arteri. Bersamaan dengan itu, pelepasan histamin dari sel *mast* menyebabkan peningkatan vasodilatasi dan permeabilitas vaskular yang memfasilitasi masuknya sel-sel inflamasi ke dalam ruang ekstra seluler di sekitar luka. Hal ini menjelaskan karakteristik hangat, merah dan bengkak pada saat terjadi luka awal (Young dan McNaught, 2011).

Perdarahan pada tahap ini dicegah melalui pembentukan bekuan melalui tiga tahap mekanisme, yaitu (Young dan McNaught, 2011):

- Jalur intrinsik kaskade koagulasi (*contact activation pathway*), saat terjadi kerusakan endotel akan menyebabkan aktivasi faktor XII (faktor Hageman) kemudian mengaktivasi faktor X yang

mengubah protrombin menjadi trombin menghasilkan konversi fibrinogen menjadi fibrin.

- Jalur ekstrinsik kaskade koagulasi (*tissue factor pathway*), saat terjadi kerusakan endotel mengakibatkan terpajannya *tissue factor* (yang ada di sebagian besar sel) dalam sirkulasi darah akan menyebabkan aktivasi faktor VII dan trombin.
- Aktivasi trombosit oleh trombin, tromboksan, atau adenosin difosfat (ADP) menyebabkan perubahan morfologi trombosit dan mensekresi granula alfa dan densa. Trombosit teraktivasi melekat dan menggumpal di lokasi luka untuk membentuk sumbatan trombosit dan menghentikan pendarahan untuk sementara waktu. Sumbatan ini terdiri atas fibrin, faktor *von Willebrand*, filamen aktin dan miosin.

Fungsi lain dari sumbatan adalah sebagai pertahanan pertama terhadap invasi mikroba dan matriks sementara bagi sel inflamasi (Thiruvoth *et al.*, 2015). Pada tahap akhir fase hemostasis trombosit mensekresikan faktor pertumbuhan salah satunya adalah PGDF, merupakan salah satu faktor pertumbuhan, yang pertama memulai kaskade penyembuhan luka dan berperan dalam merekrut neutrofil dan monosit (merangsang fase penyembuhan luka selanjutnya), merangsang sel epitel, merekrut fibroblas (Orsted, 2011).

Peran faktor-faktor pertumbuhan yang berperan dalam penyembuhan luka ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Faktor pertumbuhan dalam penyembuhan luka (Young dan McNaught, 2011).

Faktor	Dilepaskan oleh	Fungsi
TGF- α	Makrofag Trombosit	Pembentukan jaringan granulasi Stimulasi proliferasi dari sel epitel dan fibroblas
TGF- β	Trombosit Neutrofil Makrofag Fibroblas	Kemotaksis Perubahan fibroblas menjadi miofibroblas Konstruksi matriks kolagen Stimulasi angiogenesis Kontraksi jaringan Melepaskan faktor-faktor pertumbuhan lain Stimulasi MMP
PDGF	Trombosit Fibroblas Sel endotel Makrofag	Kemotaksis Proliferasi fibroblas Deposisi kolagen
VEGF	Trombosit Neutrofil Keratinosit	Stimulasi angiogenesis Neovaskularisasi
Serotonin	Trombosit	Vasokonstriksi Agregasi trombosit Kemotaksis Peningkatan permeabilitas vaskular
TNF- α	Trombosit	Kemotaksis Melepaskan nitrit oksida Aktivasi faktor pertumbuhan lain
PGE ₂	Keratinosit Makrofag, Sel endotel	Vasodilatasi Disagregasi trombosit Peningkatan permeabilitas vaskular Nyeri, demam
<i>Tromboxan A₂</i>	Trombosit	Agregasi trombosit Vasokonstriksi
<i>Leukotrien</i>	Trombosit Leukosit	Peningkatan permeabilitas vaskular Kemotaksis Adhesi leukosit Kemotaksis (neutrofil)

Lanjutan Tabel 3...

Faktor	Dilepaskan oleh	Fungsi
Interleukin-1	Trombosit Sel endotel Limfosit	Kemotaksis
<i>Lipoxin</i>	Trombosit Leukosit	Respon inflamasi Menghambat kemotaksis (neutrofil)
<i>Interferon-γ</i>	Fibroblas Limfosit	Maturasi makrofag Melepaskan nitrit oksida

Keterangan : MMP = *matrix metalloproteinases*, PDGF = *platelet derived growth factor*, PGE2 = *prostaglandin E2*, TGF = *transforming growth factor*, TNF = *tumour necrosis factor*, VEGF = *vascular endothelial growth factor*.

b. Fase Inflamasi

Setelah vasokonstriksi pada fase hemostasis, akan terjadi vasodilatasi pada fase inflamasi, untuk memberikan peningkatan aliran darah ke daerah luka. Gambaran klinis fase inflamasi muncul sebagai eritema, pembengkakan dan hangat pada daerah sekitar luka dengan nama lain *rubor et tumor cum calore et dolore* (Orsted, 2018). Pada proses inflamasi terdapat perekrutan neutrofil, makrofag dan limfosit. Setelah hemostasis pembuluh darah mengalami vasodilatasi oleh karena proses koagulasi dan komponen kaskade. *Bradykinin* (dihasilkan oleh kaskade koagulasi), *anafilatoxin* C3a dan C5a (dihasilkan oleh komplemen koagulasi) meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menarik neutrofil dan monosit ke daerah luka (Thiruvoth *et al.*, 2015).

Neutrofil adalah sel motil yang pertama memberikan respon terhadap luka dalam satu jam dan bermigrasi pada tingkat selanjutnya dalam 48 jam pertama yang dimediasi melalui berbagai mekanisme

termasuk kaskade komplemen, aktivasi interleukin dan sinyal dari TGF- β yang disebut sebagai kemotaksis. Neutrofil memiliki mekanisme utama untuk menghancurkan debris seluler dan bakteri. Pertama, dengan menghancurkan partikel asing, yang disebut fagositosis. Kedua, neutrofil berdegranulasi dan melepaskan substansi toksik (laktoferin, protease, neutrofil elastase, dan *cathepsin*) yang akan menghancurkan bakteri serta jaringan mati. Neutrofil juga menghasilkan kromatin dan protease yang menghancurkan bakteri di ruang ekstraseluler. Radikal bebas oksigen dihasilkan dari aktivitas bakteriosidal neutrofil, bersama dengan klorin dapat mensterilkan luka. Neutrofil akan mengalami apoptosis saat telah menyelesaikan fungsinya dan difagositosis oleh makrofag (Young dan McNaught, 2011). Penurunan kadar neutrofil setelah difagositosis makrofag, tidak akan menghambat proses penyembuhan luka. Apabila neutrofil terdapat dalam luka untuk jangka waktu lama mungkin menjadi faktor konversi luka akut menjadi luka dengan penyembuhan lama (Thiruvoth *et al.*, 2015).

Dalam 2-3 hari monosit menjadi sel-sel inflamasi yang dominan dalam luka. Kemotaksis monosit pada luka terjadi melalui *chemokine* (CC) seperti *chemokine ligand 2* (CCL2). *Chemokine* dapat dilepaskan oleh neutrofil, monosit dan keratinosit pada berbagai tahap penyembuhan luka. Monosit dan sel *mast* dalam sirkulasi, masuk ke dalam luka. Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag di

dalam luka (Thiruvoth *et al.*, 2015). Makrofag adalah sel fagositik yang besar dengan konsentrasi puncak pada luka pada 48-72 jam. Pada awal terjadi luka, makrofag melepaskan sitokin yang meningkatkan respons inflamasi dengan mengaktifkan leukosit. Makrofag juga menginduksi dan membersihkan sel-sel apoptosis sehingga terjadi resolusi proses inflamasi. Ketika makrofag membersihkan sel-sel apoptosis, makrofag akan mengalami transisi fenotipik menjadi kondisi reparatif yang merangsang keratinosit, fibroblas, dan angiogenesis untuk mendorong regenerasi jaringan. Dengan cara ini, makrofag memicu transisi ke fase penyembuhan proliferasif (Meszaros *et al.*, 2000; Mosser dan Edwards, 2008). Terdapat sejumlah besar faktor pertumbuhan pada makrofag, seperti PDGF, TGF- β , VEGF dan FGF yang penting dalam mengatur respon inflamasi, merangsang angiogenesis, dan meningkatkan pembentukan jaringan granulasi. Limfosit muncul dalam luka setelah 72 jam dan penting dalam mengatur penyembuhan luka dengan memproduksi matriks ekstraseluler dan *remodeling* kolagen (Young dan McNaught, 2011).

Limfosit T masuk ke dalam luka bersama sel inflamasi dan makrofag, dan meningkat selama fase proliferasi akhir / *remodeling* awal. Peran T-limfosit belum sepenuhnya dipahami dan dilakukan penelitian lebih lanjut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infiltrasi sel T yang tertunda disertai dengan penurunan konsentrasi

sel T di lokasi luka dikaitkan dengan gangguan penyembuhan luka, sementara penelitian lain melaporkan bahwa sel *cluster of differentiation 4* / CD4⁺ (sel T *helper*) memiliki peran positif dalam penyembuhan luka dan sel *cluster of differentiation 8* / CD8⁺ (sel T *suppressor cytotoxic*) yang menghambat penyembuhan luka (Swift *et al.*, 2001; Park dan Barbul, 2004).

Sel T *gamma delta* pada kulit meregulasi beberapa proses penyembuhan luka, termasuk menjaga integritas jaringan, mempertahankan diri terhadap patogen, dan mengatur inflamasi. Sel ini disebut juga *dendritic epidermal T-cells* (DETC) yang memiliki morfologi dendritik unik, diaktifkan oleh keratinosit yang rusak atau bertransformasi menghasilkan *fibroblast growth factor 7* (FGF-7), faktor pertumbuhan keratinosit, dan IGF-1 yang digunakan untuk proliferasi keratinosit dan kelangsungan hidup sel. *Dendritic epidermal T-cells* menghasilkan kemokin dan sitokin yang berperan dalam pengaturan respon inflamasi selama penyembuhan luka. Antara sel T *gamma delta* pada kulit dan keratinosit berfungsi dalam pemeliharaan kulit dan penyembuhan luka. Terdapat penelitian yang memaparkan bahwa kekurangan sel T *gamma delta* pada kulit menyebabkan keterlambatan penutupan luka dan penurunan proliferasi sel keratinosit di lokasi luka (Jameson dan Havran, 2007; Mills *et al.*, 2008).

c. Fase Proliferasi

Fase proliferasi muncul setelah fase inflamasi dan ditandai oleh proliferasi epitel dan perpindahan matriks sementara di dalam luka (epitelisasi ulang). Pada dermis kondisi reparatif, fibroblas dan sel endotel adalah sel terbanyak yang berperan pada pertumbuhan kapiler, pembentukan kolagen, dan pembentukan jaringan granulasi di lokasi luka. Di dalam dasar luka, fibroblas menghasilkan kolagen, glikosaminoglikan dan proteoglikan yang merupakan komponen utama dari matriks ekstraseluler / ECM (Gosain and DiPietro, 2004; Campos *et al.*, 2008).

Pada fase ini terdiri atas penggabungan proses angiogenesis, migrasi fibroblas, deposisi kolagen, epitelisasi dan retraksi luka yang terjadi secara bersamaan (Young dan McNaught, 2011).

- Angiogenesis dipicu sejak fase hemostasis terbentuk dan melepaskan TGF- β , PDGF dan FGF. Pada saat hipoksia, VEGF dilepaskan dengan sitokin lain, menginduksi sel endotel untuk memicu neovaskularisasi dan perbaikan pembuluh darah yang rusak. Pada awalnya luka relatif avaskular, karena hanya bergantung pada difusi dari kapiler yang tidak rusak di tepi luka. Ketika proses angiogenesis berlanjut, jaringan pembuluh kapiler terbentuk di seluruh luka dari cabang pembuluh disekitarnya.

- Migrasi fibroblas

Saat terjadi luka maka proliferasi fibroblast yang distimulasi oleh faktor pertumbuhan dari bekuan darah kemudian masuk ke dalam luka (terutama PGDF dan TGF- β). Pada hari ketiga, banyak terdapat fibroblast yang menghasilkan protein ECM (hialuronan, fibronectin, dan proteoglikan) dan kemudian menghasilkan kolagen dan fibronectin. Setelah matriks terbentuk, fibroblas berubah menjadi fenotip miofibroblas dan berkembang menjadi pseudopodia kemudian saling berikatan dengan protein fibronectin dan kolagen di sekitarnya dan membantu kontraksi luka.

- Epitelisasi

Sel epitel bermigrasi mulai dari tepi luka hingga menutup dan menempel pada matriks. Proses embriologis ini disebut *epithelial mesenchymal transition* (EMT). Pada luka yang sebagian besar tertutup, fase ini selesai dalam 24 jam. Perubahan konsentrasi sitokin menyebabkan sel epitel beralih dari fenotip motil menjadi fenotip proliferaatif untuk mengganti sel epitel dan perbaikan luka.

- Retraksi luka

Luka mulai berkontraksi sekitar 7 hari setelah cedera, dimediasi terutama oleh miofibroblas. Interaksi antara aktin dan miosin berperan dalam penutupan luka. Kontraksi dapat terjadi pada kecepatan 0,75 mm/hari yang menyebabkan bekas luka

memendek. Retraksi luka dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk bentuk luka, seperti bentuk luka linier paling cepat dan bentuk luka melingkar paling lambat. Gangguan pada fase penyembuhan ini dapat menyebabkan kelainan bentuk dan struktur.

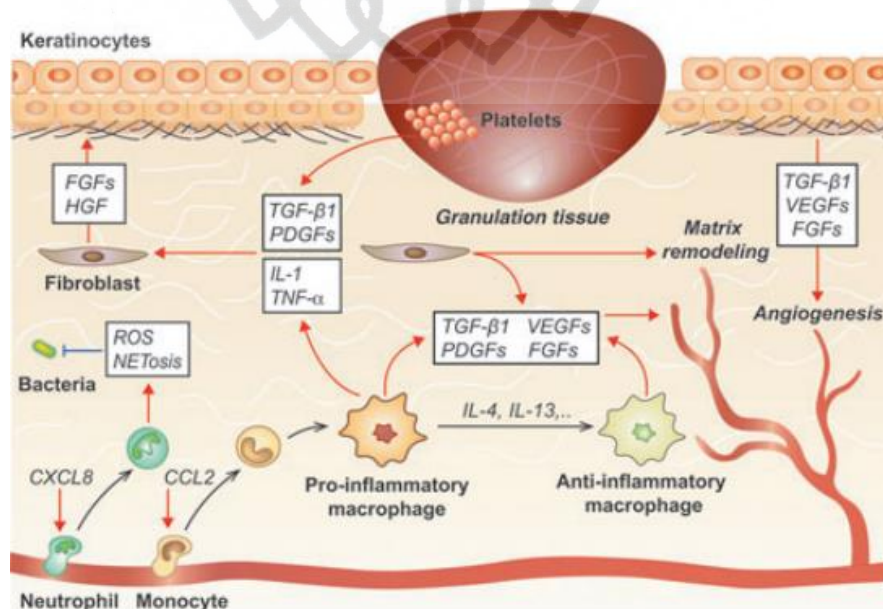
d. Fase *Remodeling*

Setelah fase proliferasi dan sintesis ECM maka penyembuhan luka memasuki fase *remodeling* akhir yang berlangsung selama bertahun-tahun. Pada fase ini terjadi regresi dari banyak kapiler yang baru terbentuk sehingga kepadatan vaskular luka kembali normal (Gosain and DiPietro, 2004; Campos *et al.*, 2008). Fase ini melibatkan keseimbangan antara sintesis dan degradasi, kolagen dan protein lain yang tersimpan dalam luka menjadi semakin terbentuk hingga kembali serupa dengan jaringan sekitarnya. Bekas luka tidak pernah mencapai tingkat kekuatan jaringan yang sama, rata-rata mencapai 50% selama 3 bulan dan hanya 80% pada jangka panjang (Alistair Young, 2011). Sepanjang *remodeling*, terjadi degradasi kolagen tipe III, peningkatan sintesis dan ekspresi kolagen tipe I, pengurangan asam hialuronat dan fibronectin yang terdegradasi oleh sel-sel dan plasmatik metaloproteinase (Gonzalez, 2016).

Pada tahap akhir ini, serat-serat kolagen menjadi lebih tebal dan menghasilkan peningkatan kekuatan tarik jaringan. Tahap resolusi sangat penting untuk pemulihan fungsi dan penampilan

jaringan lesi normal yang dihasilkan dari penurunan produksi kemokin oleh sitokin anti-inflamasi, seperti IL-10 atau TGF- β 1. Regulasi sintesis kolagen dikendalikan oleh berbagai faktor pertumbuhan, seperti TGF- β 1 dan FGF, yang mempunyai efek kuat terhadap ekspresi gen (Gonzalez, 2016).

Selama proses remodeling, sebagian besar pembuluh darah, fibroblas, dan sel-sel inflamasi menghilang dari area luka karena proses emigrasi, apoptosis yang membuat pembentukan bekas luka disertai dengan penurunan jumlah sel. Pada tahap selanjutnya, fibroblas dari jaringan granulasi mengubah fenotip dan mengekspresikan aktin otot polos yaitu miofibroblas yang memproduksi ECM dalam proses fibrosis (Gonzalez, 2016).



Keterangan : panah hitam : menunjukkan diferensiasi, panah merah : menunjukkan induksi, garis biru : menunjukkan hambatan

Gambar 2. Mekanisme penyembuhan luka (Larouche *et al.*, 2017)

Jadi pada setiap fase penyembuhan luka merupakan hasil dari serangkaian peristiwa yang sebagian besar dimediasi oleh sel-sel imun dan molekul pemberi sinyal (gambar 2).

3. Faktor yang berperan penting pada penyembuhan luka (Young dan McNaught, 2011) :

a. Nutrisi

Malnutrisi mempengaruhi penyembuhan dengan memperpanjang masa peradangan, menghambat fungsi fibroblas dan mengganggu angiogenesis dan deposisi kolagen. Beberapa nutrisi penting untuk penyembuhan luka diantaranya adalah vitamin A (terlibat dalam pertumbuhan epidermis), karbohidrat (untuk sintesis kolagen), asam lemak omega-3 (memodulasi jalur AA) dan albumin (mempertahankan tekanan onkotik plasma, membantu metabolisme dan transportasi, antiinflamasi, membantu keseimbangan asam basa, antioksidan). Terdapat penelitian oleh Campos dkk pada tahun 2008, bahwa nutrisi (asam amino, vitamin A, C, E, *zinc*, tembaga, selenium, ginkgo biloba) memiliki manfaat dalam perannya meningkatkan penyembuhan luka.

b. Hipoksia

Setiap luka memiliki kondisi hipoksia disebabkan karena pasokan vaskular lokal terganggu, sementara oksigen diperlukan untuk memfasilitasi epitelisasi ulang dan penting untuk menyembuhkan

luka. Hipoksia adalah salah satu kemoatraktan untuk neutrofil dan makrofag namun oksigen dibutuhkan untuk proses fagositosis. Kurzdik pada tahun 1996 melaporkan, bahwa pemberian oksigen tambahan yang diberikan selama tindakan operasi mengurangi risiko infeksi luka. Oksigen juga penting untuk deposisi kolagen karena berfungsi sebagai substrat dalam hidroksilasi residu prolin dan lisin.

c. Infeksi

Profilaksis antibiotik sebelum tindakan bedah terbukti mengurangi risiko infeksi luka. Penutupan luka yang tertunda dapat disebabkan oleh kontaminasi saat melakukan penjahitan luka operasi.

d. Imunosupresi

Pasien dengan *human immunodeficiency virus* (HIV), kanker dan malnutrisi semuanya memiliki tingkat imunosupresi yang dapat menyebabkan keterlambatan penyembuhan luka. Obat anti peradangan yang dapat menghambat kaskade penyembuhan, seperti prednisolon (steroid oral) telah terbukti mengurangi konsentrasi sitokin selama perbaikan luka namun dapat menyebabkan endapan kolagen berkurang.

e. Penyakit kronik

Penyakit kronik seperti diabetes melitus, gagal ginjal kronik, gangguan fungsi hati dan penyakit yang berhubungan dengan sistem kardiorespirasi dapat mempengaruhi pasokan oksigen dan kadar albumin yang diperlukan untuk penyembuhan luka.

f. Perawatan luka

Lingkungan luka yang higienis adalah prasyarat untuk penyembuhan luka yang baik. Terdapat lebih dari 250 jenis pembalut luka yang digunakan untuk melindungi luka, membiarkannya tetap lembab dan menyerap eksudat yang berlebihan untuk membantu proses penyembuhan.

g. Usia

Pasien usia lanjut memiliki lapisan epidermis yang lebih tipis dan memiliki respon inflamasi, migrasi dan proliferasi yang lebih lambat. Mereka juga lebih cenderung memiliki penyakit kronis, sehingga penyembuhan luka menjadi lebih lambat dan berisiko komplikasi lebih tinggi.

h. Genetik

Bekas luka keloid terjadi ketika ada pertumbuhan berlebih jaringan parut yang melampaui tepi luka dengan gejala terasa sakit, gatal dan memiliki tingkat kekambuhan tinggi. Terdapat komponen genetik yang kuat pada perkembangan keloid yang secara signifikan sering terjadi pada ras kulit hitam, Hispanik atau Asia.

i. Teknik pembedahan

Teknik bedah berperan dalam mengoptimalkan penyembuhan luka. Perlakuan terhadap jaringan, teknik aseptik yang benar, mengurangi tekanan di seluruh luka dan pemilihan teknik penjahitan luka akan berkontribusi untuk meminimalkan komplikasi luka.

4. Peran PDGF dalam proses penyembuhan luka

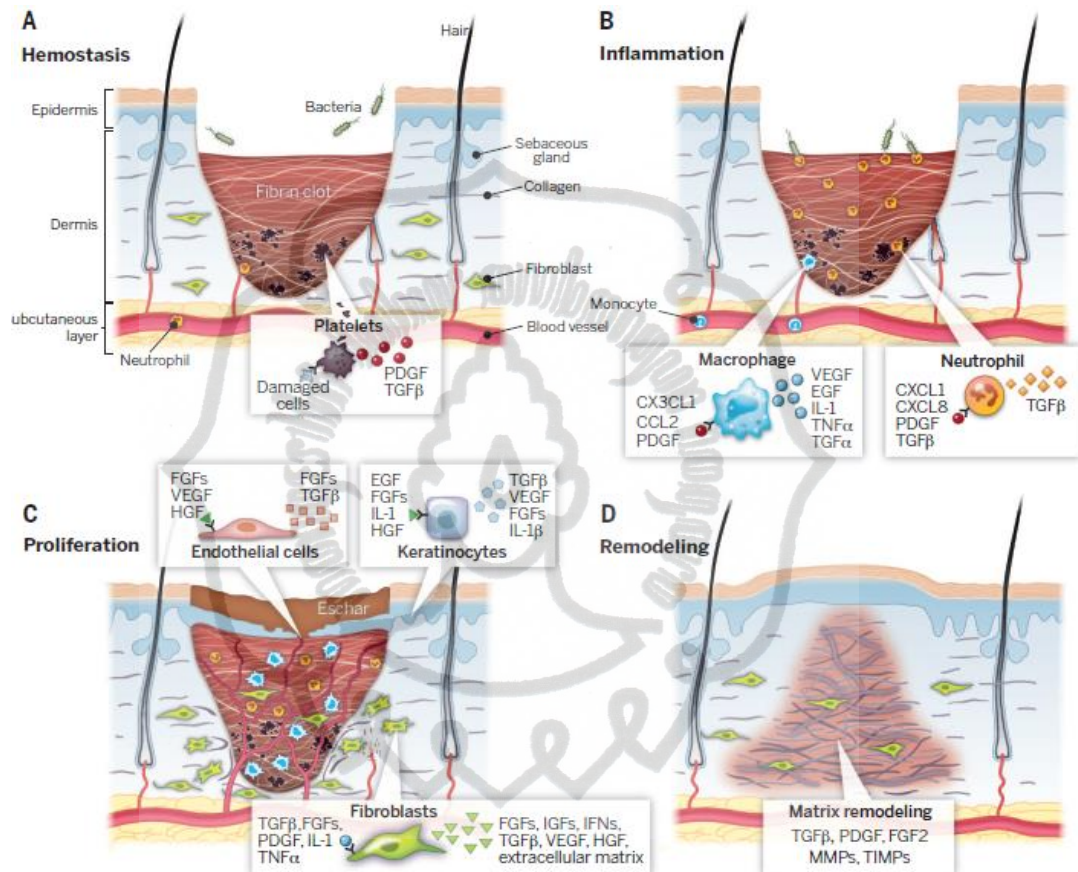
Dalam proses penyembuhan luka, PDGF berperan penting selama beberapa hari pertama sejak terjadi luka (Cross dan Mustoe, 2003). Dalam sistem hematopoiesis, PDGF disintesis dalam granula megakariosit dan disimpan dalam granula- α trombosit yang disekresikan saat terjadi agregasi trombosit, sel lain yang menghasilkan PDGF adalah makrofag, sel endotel, fibroblas, sel otot polos pembuluh darah, osteoblas, glia dan neuron (Demoulin dan Almendras, 2012). Salah satu dari beberapa sitokin polipeptida yang mengendalikan pertumbuhan, diferensiasi, dan aktivasi berbagai jenis sel adalah PDGF, yang pada awalnya merupakan mitogen spesifik turunan trombosit untuk fibroblas yang berasal dari mesenkim dan sel otot polos (Pierce *et al.*, 1991).

Pada fase hemostasis, PDGF dalam granula- α trombosit akan dilepaskan setelah terpapar trombin, kolagen dan ADP selama pembekuan darah (Mannaioni, 1997) yang berperan sebagai kemoatraktan akan membawa monosit dan netrofil ke dalam lesi inflamasi, dengan aktivitas maksimal pada konsentrasi rendah dapat ditemukan di dalam serum. Bagi fibroblas dan sel otot polos, PDGF juga merupakan kemoatraktan, meskipun mekanisme awal belum jelas karena dihasilkan bersamaan dengan TGF- β . Tromboglobulin- β merupakan jenis lain protein sekretori granula- α , sangat aktif sebagai kemoatraktan bagi fibroblas. Hal ini memperkuat hipotesis sebelumnya bahwa faktor pertumbuhan lebih banyak berperan sebagai kemoatraktan dan sebagai

penggerak beragam aktivitas seluler yang terkait dengan peradangan dan perbaikan jaringan. Pada fase inflamasi trombosit granula- α adalah protein sekretori yang berperan penting pada proses inflamasi dan perbaikan jaringan. Sel inflamasi teraktivasi mensintesis superoksida, menempel dan melepaskan granula spesifik pada proses inflamasi. Pada fase ini PDGF yang disekresikan oleh makrofag berperan untuk menstimulasi pelepasan kolagenase oleh fibroblas, hal ini merupakan peran penting dalam perbaikan jaringan (Deuel dan Kawahara, 1991).

Ketika fase inflamasi selesai, makrofag adalah sumber sitokin (termasuk IL-1, IL-6 dan TNF- α) dan faktor pertumbuhan (yaitu TGF- β , PDGF, FGF-2, IGF-1 dan VEGF) yang akan mempromosikan deposisi matriks dan angiogenesis, makrofag memegang peranan penting sebagai pengatur fungsi fibroblas. *Transforming growth factor- β* memiliki beberapa peran penting dalam pembentukan matrik ekstraselular, yaitu meningkatkan pergerakan sel epidermis, pembentukan kolagen, proteoglikan, dan fibronektin, serta mengurangi produksi dari enzim protease yang merusak matrik (Larouche *et al.*, 2017).

Pada gambar 3, dapat kita lihat peran PDGF pada fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling*.



Gambar 3. Peran PDGF pada tiap fase penyembuhan luka (Sun *et al.*, 2014)

Peran PDGF pada tiap fase penyembuhan luka terbagi menjadi (Pierce *et al.*, 1991):

- Migrasi langsung dan berurutan dari neutrofil, makrofag, dan fibroblas ke dalam luka selama beberapa hari pertama.
- Aktivasi makrofag dan fibroblas pada luka yang menghasilkan faktor pertumbuhan endogen, sintesis matriks ekstraseluler sementara, proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen selama 2 hingga 3 minggu.

- c. *Remodeling* luka dengan pergantian kolagen selama 2 minggu hingga 1 tahun paska luka.

Kadar PDGF dapat meningkat pada arterosklerosis, neoplasia, desmoplasia, (Ross,1987) dan menurun pada *unstable angina pectoris* (Tahara, 1991), obat yang mensupresi sumsum tulang (*imatinib mesylate*) (Yang *et al.*, 2012), keganasan hematologi akut (*acute lymphoblastic* dan *myeloid leukemia*) (Demoulin dan Almendras, 2012), trombositopenia pada demam berdarah (Azeredo dan Monteiro, 2015).

Konsentrasi PDGF banyak dalam trombosit dan cairan yang dihasilkan selama tahap awal penyembuhan luka (Schmidt *et al.*, 2006). Kadar normal PDGF pada serum manusia 273 ± 25 ng/mL (Tahara *et al.*, 1986) dengan waktu paruh 24 jam (Ross, 1987). Pada penelitian ini menggunakan metode *sandwich enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) karena merupakan metode *gold standard* dari pemeriksaan PDGF (Liu *et al.*, 2019).

5. Peran ekstrak *Channa striata* (ikan gabus) dan teripang terhadap penyembuhan luka

Asam amino esensial dan asam lemak yang terkandung dalam ekstrak ikan gabus adalah komposisi utama untuk penyembuhan luka. Penyembuhan luka adalah proses kompleks yang melibatkan serangkaian reaksi dan interaksi antara sel dan mediator. Kulit memiliki jaringan kompleks yang diinfiltrasi oleh sel-sel proinflamasi selama perbaikan

luka. Ekstrak lendir dan jaringan ikan gabus diketahui mengandung sejumlah besar asam amino esensial, terutama glisin, yaitu komponen utama dari kolagen kulit manusia yang bekerja secara sinergis dengan asam amino esensial yang memfasilitasi proses penyembuhan jaringan. Kandungan lainnya yaitu asam lemak tak jenuh ganda yang tinggi sehingga dapat mendorong sintesis prostaglandin suatu senyawa penting dalam proses inflamasi yang merupakan bagian dari proses awal penyembuhan luka. Peran ekstrak ikan gabus pada fase akhir penyembuhan luka dengan menstimulasi *remodeling* kolagen melalui sintesis ikatan antar intermolekuler protein dengan intramolekuler (Musa *et al.*, 2018). Protein yang terkandung dalam ekstrak ikan gabus merupakan salah satu nutrisi penting pada penyembuhan luka dengan cara membantu pembentukan kapiler, proliferasi fibroblas, sintesis proteoglikan, sintesis kolagen dan *remodeling* luka. Dengan demikian, penting untuk meningkatkan asupan protein untuk mengoptimalkan penyembuhan dan fungsi kekebalan tubuh. Ekstrak ikan gabus memiliki kandungan protein yang tinggi dan berperan penting untuk penyembuhan luka (Rahayu, 2016).

Teripang mengandung beberapa asam amino esensial salah satunya adalah glisin yang menjadi komponen utama dalam sintesis kolagen, kemudian asam aspartat, alanin dan arginin. Asam lemak dalam teripang diantaranya AA, EPA dan DHA. Asam arakidonat merupakan komponen utama pada sebagian besar spesies teripang, manfaat AA sebagai

prekursor eikosanoid (tromboxan, *leukotriene*, prostaglandin) dan komponen utama dari sel membran fosfolipid. Asam arakidonat diketahui memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan proses pembekuan darah yang mengarah penyembuhan luka. Kandungan EPA yang cukup banyak mungkin terkait dengan kemampuan untuk memulai perbaikan jaringan. *Eicosapentaenoic acid* diketahui sebagai senyawa aktif yang berperan dalam menghambat prostaglandin dan anti trombus selain itu juga berperan dalam mekanisme pembekuan darah (Bordbar *et al.*, 2011).

Kandungan AA dalam ekstrak ikan gabus dan teripang akan dimetabolisme didalam tubuh manusia melalui 2 jalur, yaitu *cyclooxygenase* dan *5-lipoxygenase*, pada jalur *cyclooxygenase* akan menghasilkan prostaglandin G2 (PGG2) melalui reaksi yang tergantung pada glutathion hidroperoksida, segera berubah menjadi prostaglandin H2 (PGH2) yang akan menghasilkan tromboxan A2 (TXA2) yang berperan pada vasokonstriksi pembuluh darah, pelepasan granula- α trombosit, agregasi dan adesi trombosit ke jaringan endotel untuk memulai pembekuan darah. Pada jalur *5-lipoxygenase* akan menghasilkan *leukotriene* A4 kemudian disintesis menghasilkan *leukotriene* B4 yang berperan sebagai kemoatraktan sel-sel inflamasi (Hanna dan Hafez, 2018).

Penelitian yang dilakukan Harianti tahun 2011, pemberian ekstrak ikan gabus yang mengandung albumin tinggi dapat mempercepat penyembuhan luka operasi, dari 2 kilogram ikan gabus didapatkan ekstrak

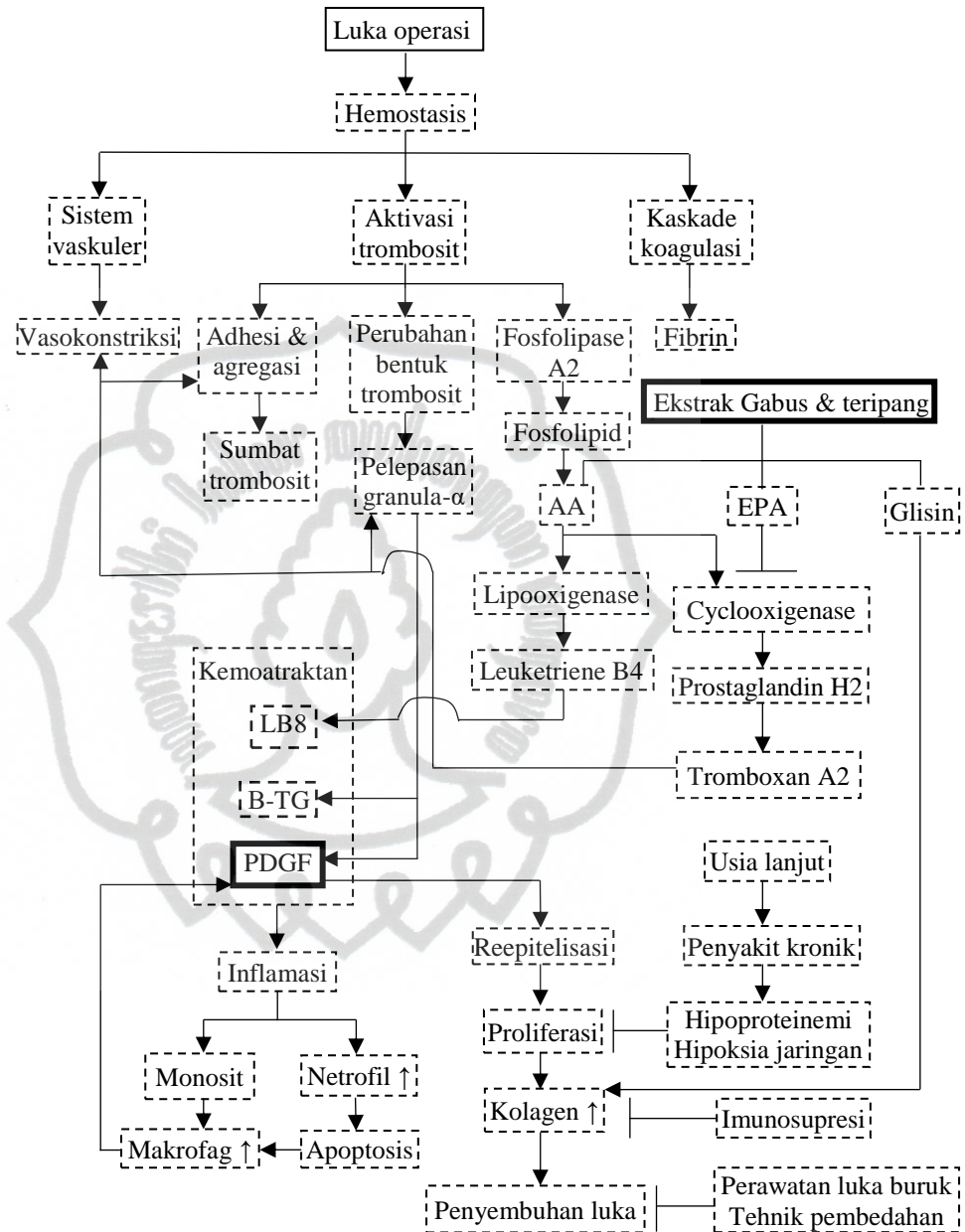
yang diberikan setiap hari kepada sejumlah pasien yang memiliki kadar albumin rendah (1.8 g/dl). Hasilnya, setelah delapan hari, kadar albumin dalam darah pasien menjadi normal, yaitu 3.5 hingga 5.5 g/dl, dan luka bedah sembuh tanpa efek samping. Hasil penelitian lain oleh Shafri dan Manan tahun 2012, pemberian ekstrak ikan gabus terbukti efektif dalam penyembuhan luka karena tingginya kandungan asam amino, seperti glisin, asam lemak yang terlibat dalam penyembuhan luka dari reaksi kolagen, kontraksi luka dan reepitelisasi jaringan ke luka (Safri dan Manan, 2012). Penelitian yang dilakukan Mohamed *et al.* tahun 2015, ekstrak teripang (*Stichopus chloronotus*) secara signifikan menunjukkan sifat penyembuhan luka minor terbaik pada konsentrasi 0,5% dibandingkan dengan kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol positif (Mohamed *et al.*, 2015).

Ekstrak ikan gabus dan teripang adalah suplemen yang relatif aman untuk digunakan dan tidak menimbulkan efek samping. Jika terjadi reaksi alergi terhadap suplemen ini, segera hentikan penggunaannya dan diberikan terapi untuk alerginya. Terapi yang diberikan untuk alergi berdasarkan derajat keparahannya. Gejala alergi dapat bervariasi sesuai dengan tingkat keparahannya, pada kasus yang ringan dapat muncul keluhan berupa gatal-gatal, ruam kemerahan pada kulit, pada kasus yang lebih berat dapat timbul diare, rasa tebal pada bibir, oedem palpebra, oedem faring, sesak nafas dan kasus yang terparah adalah terjadinya syok anafilaktik yang bisa mengancam nyawa. Kasus alergi yang ringan dapat

diberikan terapi steroid dan antihistamin, pada kasus yang berat seperti syok anafilaktik terapi yang utama adalah injeksi adrenalin, resusitasi cairan disertai dengan pemberian steroid dan antihistamin.



B. KERANGKA TEORI



Gambar 4. Kerangka teori

Keterangan:

→	: Hubungan secara langsung	AA	: Asam arakidonat
— —	: Menghambat	EPA	: <i>Eicosapentanoic acid</i>
- - -	: Tidak diteliti	LB8	: <i>Leukotriene A8</i>
□	: Diteliti	β-TG	: β Tromboglobulin
— —	: Kandungan	PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>

C. HIPOTESIS

Pemberian ekstrak ikan gabus dan teripang dapat meningkatkan kadar PDGF pada pasien pasca operasi.

