

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka bakar

Luka bakar adalah suatu bentuk kerusakan dan atau kehilangan jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber yang memiliki suhu yang sangat tinggi atau sangat rendah.¹⁷ Luka bakar dapat diakibatkan oleh beberapa sebab, yang paling sering adalah cairan panas. Luka bakar dapat juga disebabkan oleh api, kilat, kontak dengan bahan panas, ataupun bahan kimia.¹⁸

2.2 Epidemiologi Luka Bakar

Trauma luka bakar memiliki kontribusi sebesar 0,7% atau sebesar hampir 18 juta populasi penduduk di dunia menurut buku kerja yang dihimpun oleh WHO pada tahun 2012 yang memuat kesimpulan dari “kesesuaian-kecacatan umur-tahun” (*disability-adjusted life-year/ DALY*).¹⁹

Wanita cenderung lebih sering untuk mengalami trauma luka bakar dibandingkan laki-laki, hal ini disebabkan karena peran wanita sebagai ibu rumah tangga untuk menyiapkan masakan. Anak – anak juga merupakan kelompok yang rentan terhadap trauma luka bakar, dikarenakan sifat anak – anak yang cenderung ingin tahu.¹ Di Indonesia, angka kejadian luka bakar cukup besar. Menurut Pujisriyani dkk, LPG merupakan penyebab utama luka bakar dengan angka kematian sebanyak 42,4% berdasarkan data yang dikumpulkan di Unit Luka Bakar RSCM antara Januari 2009-2010.²⁰

2.3 Patofisiologi Luka Bakar

Sel – sel dan jaringan yang rusak akibat luka bakar akan mengeluarkan mediator – mediator inflamasi diantaranya: asam arakidonat, histamin, serotonin, kinin dan zat vasoaktif lainnya secara sistemik. Mediator – mediator inflamasi yang dihasilkan akibat luka bakar akan menyebabkan terjadinya peningkatan dari permeabilitas kapiler di seluruh tubuh, meskipun pada umumnya permeabilitas dari kapiler akan balik dalam kurun waktu < 24 jam, akan tetapi pada fase awal terjadinya luka bakar akan menyebabkan keluarnya air, elektrolit dan protein ke ruang interstitial sehingga menyebabkan defisit intravascular,

kemudian diikuti dengan keadaan hemodinamik tubuh menjadi tidak stabil seperti turunnya curah jantung, meningkatnya laju metabolik serta konsumsi oksigen jaringan, kejadian ini akan berlangsung terus sepanjang terjadi ketidakseimbangan cairan dan elektrolit. Pasien dengan luka bakar 15%-20% dari luas permukaan tubuh, dapat terjadi syok hipovolemik atau juga dikenal dengan *burn shock*.^{1,21}

Kecepatan dari penyembuhan dari trauma luka bakar berdasarkan tingkat kedalaman dari luka bakar. Diadaptasi dari Black JM dkk dalam *Medical-surgical nursing: clinical management for positive outcomes, ed 8, St. Louis, 2009*. Klasifikasi luka bakar berdasarkan kedalaman luka bakar dibagi menjadi.¹

1. Luka bakar superficial seperti sengatan matahari, hanya mengenai lapisan epidermis, luka ini dapat sembuh sempurna dalam 3-5 hari.
2. Luka bakar "*partial thickness*" melibatkan seluruh lapisan epidermis dan sebagian dari dermis. Luka bakar jenis ini dibagi menjadi *superficial partial thickness* dan *deep partial thickness*.
 - a. *Superficial partial thickness* meliputi sebagian dari dermis. Ciri dari luka bakar ini warna merah muda cerah, lembab dan sangat sensitive terhadap nyeri. Biasanya terdapat bula. Luka bakar jenis ini biasa sembuh dalam waktu \pm 2 minggu.
 - b. *Deep partial thickness* meliputi hampir keseluruhan dari dermis hingga mencapai lapisan retikularis dari dermis. Luka bakar jenis ini berwarna merah muda – putih dan untuk sensitifitas terhadap nyeri bervariasi dikarenakan ada persarafan yang ikut rusak. Penyembuhan luka bakar *partial thickness* dapat terjadi dalam waktu \pm 3 minggu.
3. *Full thickness wounds* meliputi keseluruhan dari epidermis dan dermis. Berwarna coklat kehitaman dan tidak memiliki sensitifitas terhadap nyeri. Penyembuhan terjadi sangat lambat pada fase ini.

2.4 Penyembuhan Luka Bakar

Penyembuhan luka bakar bergantung pada penyebab luka bakar, usia pasien, adanya penyakit komorbid, tingkat kedalaman luka bakar, luas luka bakar dan lokasi luka bakar.²² Penyembuhan pada luka bakar bergantung dari banyak hal, dari beratnya luka,

adanya infeksi penyerta, keadaan luka kotor atau bersih, hingga status gizi seseorang. Ada 3 fase utama penyembuhan luka:

1. Fase inflamasi. Fase inflamasi melibatkan neutrofil dan makrofag yang berfungsi untuk fagositosis membersihkan daerah luka. Fase ini memiliki karakteristik vasodilatasi, ekstrasvasasi cairan dan edema.^{23,24}

Agregasi dari platelet dan pembentukan bekuan darah yang terjadi setelah terjadinya perlukaan akan merekrut *growth factors* dan sitokin – sitokin pro-inflamatori seperti *transforming growth factor – β* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sel – sel inflamatori seperti neutrofil, monosit dan makrofag juga berperan dalam debridemen jaringan dan perekrutan *growth factors* tambahan yang mempunyai peranan sangat penting pada proses penyembuhan luka.^{24,25}

2. Fase proliferasi (granulasi & kontraksi). Fase proliferasi melibatkan makrofag, limfosit, fibroblas, keratinosit, berfungsi untuk menutup luka, dan mengembalikan fungsi jaringan. Fase ini memiliki karakteristik penutupan luka dan revaskularisasi.^{23,24}

Fase proliferasi memiliki ciri khusus terjadinya epitelisasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi dan deposit dari kolagen. Epitelisasi merupakan kejadian sekuensial mencakup lepasnya sel, migrasi dari sel – sel proliferasi dan diferensiasi dari sel epitel, hal ini semua difasilitasi oleh TGF- β , VEGF dan sitokin – sitokin lainnya.^{24,25}

3. Fase *remodelling*. Fase *remodelling* melibatkan fibroblas, elastin serta kolagen, berfungsi untuk mengembangkan daya tarik (*tensile strength*). Fase ini terjadi maturasi dari luka serta jaringan fibrotik.²⁴

2.5 Respon Imun pada Luka Bakar

Systemic inflammatory response syndrome, sepsis berat, dan *multiple-organ dysfunction syndrome* menjadi penyebab pertama morbiditas dan mortalitas pada luka bakar. Pertahanan tubuh terhadap infeksi berkaitan dengan luka bakar dapat dibagi menjadi respon imun bawaan dan adaptif. Respon sistemik terhadap luka bakar pada awalnya adalah

proinflamatori, tetapi selanjutnya menjadi dominan antiinflamasi sebagai usaha untuk mempertahankan homeostasis dan mengembalikan fisiologi normal.²⁵

Peningkatan level sitokin proinflamatori menjadi karakteristik respon sistemik terhadap luka bakar. IL-1 β dan TNF α diproduksi oleh berbagai sel dalam respon inflamasi ini. Kedua sitokin ini menginduksi demam, protein fase akut, dan katabolisme. Kedua sitokin ini juga menginduksi produksi prostaglandin E₂, IL-6, dan platelet-activating factor. IL-6 juga menginduksi demam dan produksi reaktan fase akut yang mengaktivasi sel T. IFN γ memiliki peran penting dalam aktivasi makrofag dan diferensiasi sel T CD₄ menjadi Th1.²⁵

Respon antiinflamasi dan immunosupresi pada luka bakar ditandai oleh berbagai tipe sel dan sitokin. Produksi dan pelepasan makrofag menurun setelah luka bakar dan sepsis. Makrofag meningkatkan produksi PGE₂ dan menurunkan jumlah IL-12, yang memicu diferensiasi sel T. sel T helper akan berdiferensiasi menjadi sel Th-2 yang akan memproduksi IL-4 dan IL-10. Peningkatan glukokortikoid menghambat produksi IL-2 dan IFN γ . Norepinefrin akan menghambat fungsi sel Th-1. PGE₂ akan menurunkan proliferasi limfosit dan menurunkan level IL-1 β dan IL-2, menghambat aktivitas sel NK, dan mengaktivasi sel T supresor.²⁵

1 Respon imun bawaan²⁵

Komponen seluler dari sistem imun bawaan memegang peranan penting dalam pertahanan terhadap mikroba. Penurunan makrofag dan aktivasi sel NK, serta disfungsi neutrofil akan menurunkan level IFN γ setelah terjadi luka bakar. *Adherens endothelial* dari netrofil akan menurun setelah trauma lalu kemudian meningkat; namun, lokasi adhesi endothelial mungkin tidak hanya pada lokasi trauma dan hal ini akan menimbulkan kesalahan dalam adhesi dan aktivasi neutrofil sehingga menimbulkan perlukaan endothelial. Mekanisme ini penting dalam pathogenesis SIRS dan MODS.

Kemotaksis neutrofil dan kematian intraseluler terganggu pada kasus luka bakar luas. Selain itu, terjadi penurunan fagositosis makrofag, penurunan level MHC kelas II dan presentasi antigen, serta peningkatan produksi PGE₂, yang akan menekan reaktifitasi sel T dan sel B. peningkatan IL-4 dan IL-10 akan menghambat

presentasi antigen makrofag, menurunkan produksi sitokin proinflamatori, dan menekan aktivitas bakterisidal dan fungisidal.

Kaskade komplemen merepresentasikan komponen humoral dalam sistem imun bawaan. Jalur alternative kaskade komplemen akan terdepresi. Peningkatan level C3a dan C5a, akan menyebabkan perubahan tekanan darah, permeabilitas vascular, dan fungsi leukosit. Kompleks membrane dapat melisis sel normal di sekitar lokasi luka dan menyebabkan kerusakan end-organ. Peningkatan C3b dapat bersifat immunosupresif.

2 Respon imun adaptif²⁵

Jumlah limfosit T akan menurun selama minggu pertama trauma dan terjadi penurunan fungsi imun. Penurunan proliferasi sel T diduga dipicu oleh penurunan produksi IL-2 dan IFN γ oleh monosit. Produksi immunoglobulin G juga akan terganggu. Terdapat penurunan rasio sel T helper CD4⁺ dan sel T supresor CD8. Selain itu, terjadi penurunan IL-1 β dan IFN γ . IL-4 dan IL-10 akan meningkat dan berakibat aktivasi sel Th-1 terhambat.

2.6 Mediator Molekuler Angiogenesis

Mediator molecular angiogenesis terdiri dari beberapa faktor – faktor angiogenik dan sitokin yang berperan penting dalam pertumbuhan kapiler pembuluh darah baru diantaranya *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Fibroblas Growth Factor* (FGF), *Tumor Necrosis Factor – alpha* (TNF- α), *Transforming Growth Factor – beta* (TGF- β), dan *Angiopoietins* (Ang).^{26,27}

2.6.1 *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Angiogenesis merupakan suatu proses pembentukan serta formasi pembuluh darah sehingga angiogenesis memainkan peranan penting dalam proses penyembuhan luka. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) merupakan suatu signal protein yang bersifat unik karena memiliki efek multipel dalam proses penyembuhan luka, termasuk diantaranya angiogenesis, serta pada penelitian terbaru VEGF juga menunjukkan epitelisasi dan deposit dari kolagen.^{27,28}

Proses angiogenesis pada penyembuhan luka meliputi beberapa langkah diantaranya: vasodilatasi, degradasi membrana basalis, migrasi sel endotel, dan proliferasi sel endotel.²⁷

Keadaan iskemia dan hipoksia juga merupakan ciri khas dari kerusakan jaringan. Angiogenesis bertujuan untuk mengembalikan perfusi jaringan, menciptakan kembali mikrosirkulasi serta meningkatkan perfusi jaringan. Keadaan hipoksia meningkatkan ekspresi jaringan terhadap VEGF dan reseptornya melalui *Hypoxia Inducible Factor* (HIF)-1alpha, sehingga menjaga gradien jaringan hipoksia merupakan suatu keharusan untuk merangsang angiogenesis, sebaliknya menghilangkan gradien tersebut akan menghambat pertumbuhan dari kapiler.²⁷

2.6.2 *Fibroblas Growth Factor* (FGF)

FGF merupakan salah satu *growth factor* pro-angiogenik lainnya, dimana FGF tersimpan didalam membrane vaskular dan diregulasi aktif ketika terjadi proses angiogenesis. FGF dapat meningkatkan produksi dari VEGF endogen serta induksi dari sintesis kolagen, fibronektin dan proteoglikan.²⁶

2.6.3 *Tumor Necrosis Factor – Alpha* (TNF- α)

TNF- α merupakan salah satu sitokin inflamasi yang disekresi oleh makrofag ketika proses inflamasi, sitokin ini juga berhubungan dengan sel mast, fibroblas, miosit, jaringan adiposa dan jaringan saraf. Sitokin ini juga memiliki fungsi yang luas dari stimulasi *Granulocyte-makrofag-colony Stimulating Factor* (GM-CSF) dan *Interleukin-1* (IL-1). TNF- α juga diduga berperan serta dalam proses angiogenesis.²⁶

2.6.4 *Transforming Growth Factor – β* (TGF- β)

TGF- β dalam penelitian *in-vivo* diketahui dapat merangsang penumpukan dari matrix ekstraselular dan integrin, sehingga merupakan salah satu sitokin yang penting dalam proses pembentukan jaringan granulasi, akan tetapi dalam penelitian *in-vitro* TGF- β dapat menghambat proses angiogenesis pada reseptor spesifiknya.²⁶

2.7 Penanganan Pasien Dengan Luka Bakar

Penanganan pasien dengan luka bakar meliputi 3 fase penyembuhan luka bakar:^{1,21}

1. Fase Darurat

Penanganan 24 jam pertama pada fase darurat pada instalasi gawat darurat harus secara khusus ditujukan pada resusitasi cairan, menjaga adekuatnya ventilasi dan menjamin stabilnya hemodinamik, serta manajemen terhadap nyeri.

2. Fase Perawatan Luka Akut

Fase perawatan luka akut bertujuan menyembuhkan luka bakar pada luka bakar *partial thickness* dan *full thickness* yang dilakukan *skin graft* dan mencegah terjadinya komplikasi seperti infeksi. Infeksi dapat menyebabkan perburukan dari *partial thickness* menjadi *full thickness*, meningkatnya kebutuhan nutrisi, penyembuhan melambat sampai terjadinya kontraktur. Organisme gram positif merupakan organisme yang paling sering menjadi sumber masalah pada luka bakar seperti grup A *Staphylococcus*, grup A β -hemolitik *Streptococcus* dan *Enterococcus*. Sedangkan organisme gram negatif yang terus menjadi perhatian pada luka bakar adalah *Pseudomonas aeruginosa*, infeksi organisme ini banyak menyerang pada luka bakar yang yang tidak dilakukan eksisi dan *skin grafting*. Sumber infeksi non mikroorganisme meliputi pertumbuhan jamur dan virus, species *Aspergillus* sering ditemukan pada luka bakar.

Silver sulfadiazine merupakan obat yang paling sering digunakan pada terapi luka bakar sebagai agen topikal dikarenakan efektifnya terhadap organisme baik gram positif maupun gram negatif serta sifat anti-fungal nya. Sediaan yang banyak digunakan adalah silver sulfadiazine 1% dalam bentuk krim.

3. Rehabilitasi

Fase rehabilitasi bertujuan untuk mengembalikan fungsi kapasitas pasien secara maksimal. Fase ini dimulai jika penyembuhan luka bakar telah selesai dan dapat berlangsung selama beberapa minggu sampai beberapa tahun, tergantung dari luas dan tingkat keparahan dari luka bakar.

2.8 Silver Sulfadiazine

Infeksi dapat menyebabkan kematian dan kerusakan serius pada luka bakar. Salah satu obat yang dapat mencegah infeksi bakteri adalah menggunakan antibakteri berupa silver.⁶ Silver memiliki sifat bakterisid dan salah satu produknya adalah silver sulfadiazine. Silver sulfadiazine merupakan terapi yang banyak digunakan dalam pengobatan luka bakar secara topikal.¹⁸

Silver sulfadiazine akan berikatan dengan komponen sel termasuk DNA dan menyebabkan kerusakan membran, sehingga akan menghambat transkripsi bakteri dengan mengikat pasangan basa dalam heliks DNA. Silver sulfadiazine merupakan polimer di mana setiap ion silver mengalami tetrakoordinasi dan dikelilingi tiga molekul deprotonasi sulfa; satu molekul sulfa akan berikatan dengan tiga ion silver berbeda. Ion silver akan terdisosiasi dan berikatan dengan bakteri, semenit kemudian molekul sulfadiazine akan menjadi aktif. Bakteri yang terpapar akan mengalami perubahan struktural dan perlemahan dinding sel, sehingga terjadi distorsi dan pembesaran sel bakteri.²⁹

Silver sulfadiazine merupakan obat topikal yang sering digunakan karena sifat antibakterinya baik. Sediannya silver sulfadiazine adalah dalam bentuk krim (10mg) yang diberikan 1-2 kali per hari. Kelebihan obat ini adalah tidak memberikan rasa ketika diberikan dan penggunaannya mudah. Kekurangannya adalah pada penggunaan obat ini, penyembuhan luka yang terjadi lambat, epitelisasi lambat dan tidak lengkap, hiperpigmentasi kulit, penetrasi terbatas pada luka, hipersensitifitas, neutropenia, toksisitas silver, dan resistensi bakteri. Kontraindikasi obat ini adalah wanita hamil dan laktasi, serta bayi baru lahir.^{6,29}

2.9 Luka Bakar pada Hewan Coba

Tikus wistar adalah tikus dengan spesies *Rattus norvegicus* dengan strain wistar. Model tikus wistar merupakan galur tikus pertama yang dikembangkan sebagai model organisme pada saat laboratorium mulai menggunakan hewan coba. Tikus wistar sampai saat ini tetap menjadi salah satu strain tikus yang paling populer untuk digunakan dalam biologi dan penelitian medis. Tikus wistar memiliki ciri kepala lebar, telinga panjang dan memiliki ekor panjang yang selalu kurang dari panjang tubuhnya.³⁰

Tikus wistar kami pilih sebagai hewan coba pada penelitian kami karena memiliki sifat mudah dalam pemeliharaan dan memiliki proses penyembuhan luka yang cukup baik.³⁰

Kulit tikus mirip dengan kulit manusia, terdiri dari epidermis dan dermis. Perbedaan utama dengan kulit manusia adalah adanya otot panniculus carnosus dan elastisitas kulitnya yang menyebabkan kontraksi menjadi mekanisme utama dalam penyembuhan luka pada tikus, sedangkan pada manusia, reepitelisasi dan granulasi merupakan mekanisme utama. Selain itu, pada tikus terdapat siklus kulit di mana ketebalan, vaskularisasi, dan karakteristik kulitnya berganti secara cepat dan luas secara siklik. Tikus juga mempunyai kemampuan sintesis vitamin C di hepar, yang berperan sebagai antioksidan dan sintesis kolagen.³⁰

2.10 Tanaman *Moringa oleifera*

2.10.1 Morfologi dan Senyawa Aktif



Gambar 1. Daun *Moringa oleifera*. Sumber: Saini RK, 2016.⁷

Moringa oleifera merupakan tanaman pohon yang pendek serta ramping. Ranting serta batangnya bersifat rapuh dengan kulit pohon yang kasar, daun berbulu, berwarna hijau sampai hijau kecoklatan dengan panjang 1 cm – 3 cm dan lebar 0,4 cm – 1 cm dengan ujung daun tumpul, pangkal daun membulat, tepi daun rata. Kulit akar berbau tajam dan pedas, tidak keras, bentuk tidak beraturan, permukaan luar kulit agak licin.³¹

Moringa oleifera merupakan tanaman yang kaya akan nutrisi pada seluruh bagian dari tanaman tersebut. Penelitian ini akan membahas mengenai efektifitas dari ekstrak daun *Moringa oleifera*. Diketahui bahwa daun dari *Moringa oleifera* merupakan sumber yang kaya akan β -karoten, protein, vitamin C, kalsium dan potasium. Selain itu daun *Moringa oleifera* juga memiliki efek anti-oksidan, kandungan dari daun *Moringa oleifera* yang memiliki efek anti-oksidan adalah asam askorbat, flavonoid, phenolic dan karotenoid.³¹

2.10.2 Manfaat Daun *Moringa Oleifera* dalam Mempercepat Proses Penyembuhan Luka

Fraksi *aqueous* dari *Moringa oleifera* mengandung komponen *phytochemical* diantaranya adalah alkaloid, triterpenoid, tanin dan flavonoid. Metabolit – metabolit ini

memainkan peranan penting dalam proses penyembuhan luka dan menghambat pertumbuhan dari mikroorganisme. Flavonoid dan tanin meningkatkan penyembuhan luka melalui aktifitas anti-oksidan dan melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif. Lebih lanjut, ekstrak metanol dan fraksi *aqueous* seperti: kaempferol, quercetin dan vicenin-2 diketahui dapat meningkatkan penyembuhan luka.¹⁵

Proliferasi sel *normal human dermal fibroblas* (HDF-N) secara signifikan meningkat pada terapi dengan menggunakan fraksi etil asetat (EtOAc) dari *Moringa oleifera* dengan konsentrasi sampai 62,5µg/ml, akan tetapi dosis lebih dari 125µg/ml akan mengurangi kecepatan proliferasi. Proliferasi dan migrasi dari HDF-N sangat berperan penting dalam proses epitelisasi.⁽⁸⁾ Efek dari etil asetat yang dihasilkan dari ekstrak daun *Moringa oleifera* menunjukkan penutupan luka yang lebih cepat pada tikus yang mendapat perlakuan dengan ekstrak daun *Moringa oleifera* dan memiliki *tensile strength* yang lebih kuat dibandingkan dengan kontrol.⁹

Komponen metanol dari ekstrak daun *Moringa oleifera* memiliki efek stimulasi fibroblas yang lebih baik pada proses penyembuhan luka dibandingkan dengan komponen etanol maupun komponen *aqueous* lainnya. Stimulasi dari fibroblas akan meningkatkan proliferasi dan viabilitas dari *human dermal fibroblas*.¹⁵

Ekstrak daun *Moringa oleifera* memiliki efek anti inflamasi yang baik. Hal ini ditunjukkan pada penelitian terhadap telapak kaki tikus yang diinduksi dengan α -karagenan sehingga terjadi edema dan kemudian diberikan perlakuan pemberian ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* (*Moringa oleifera*) pada konsentrasi 5% dan terjadi penurunan edema hingga 47,07%.¹³ Ekstrak daun *Moringa oleifera* memiliki efek anti-inflamasi dengan cara menghambat produksi sitokin – sitokin pro-inflamatori seperti TNF- α , IL-6 dan IL-8.³² Pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* secara oral juga terbukti efektif dalam penyembuhan luka sayat eksisi *full thickness*. Kondisi vaskularisasi dan kepadatan kolagen kelompok intervensi peroral menunjukkan hasil yang lebih cepat daripada kelompok kontrol negatif.¹⁶

Ekstrak daun *Moringa oleifera* memiliki potensi sebagai anti-karsinogenik. Efek anti-karsinogenik ditunjukkan melalui mekanisme anti-angiogenesis. Efek anti-angiogenesis yang ditimbulkan oleh ekstrak daun *Moringa oleifera* bergantung pada dosis yang digunakan (*dose-dependent*). Dikatakan bahwa ekstrak etil asetat dari daun *Moringa oleifera* dengan

dosis 100 µg menunjukkan efek inhibisi dari neovaskularisasi yang signifikan (70%).¹² Hal ini berbeda dengan penelitian – penelitian sebelumnya dimana banyak penelitian mendukung efek ekstrak daun *Moringa oleifera* yang mempercepat penyembuhan luka.