

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Struktur Kulit**

Secara mikroskopis kulit terdiri dari tiga lapisan: epidermis, bagian terluar kulit dibagi menjadi dua lapisan utama yaitu lapisan sel-sel tidak berinti yang bertanduk (*stratum korneum* atau lapisan tanduk), dan lapisan dalam yaitu *stratum malpigi*. *Stratum malpigi* ini merupakan asal sel-sel permukaan bertanduk setelah mengalami proses diferensiasi. *Stratum malpigi* dibagi menjadi: (1) lapisan sel basal (*stratum germinativum*), (2) *stratum spinosum*, dan (3) *stratum granulosum*. *Stratum granulosum* terletak tepat dibawah *stratum korneum*. *Stratum granulosum* mempunyai fungsi penting dalam pembentukan protein dan ikatan-ikatan kimia *stratum korneum* (Price and Wilson, 1995).

Menurut Djuanda (2007) pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu :

#### 1. Epidermis

Lapisan epidermis terdiri atas :

- a. Lapisan basal atau *Stratum germinativum*. Lapisan basal merupakan lapisan epidermis paling bawah dan berbatas dengan dermis. Dalam lapisan basal terdapat melanosit. Melanosit adalah sel dendritik yang membentuk melanin. Melanin berfungsi melindungi kulit terhadap sinar matahari.

- b. Lapisan malpighi atau *Stratum spinosum*. Lapisan malpighi atau disebut juga *prickle cell layer* (lapisan akanta) merupakan lapisan epidermis yang paling kuat dan tebal. Terdiri dari beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal yang besarnya berbeda-beda akibat adanya mitosis serta sel ini makin dekat ke permukaan makin gepeng bentuknya. Pada lapisan ini banyak mengandung glikogen.
- c. Lapisan granular atau *Stratum granulosum* (Lapisan Keratohialin). Lapisan granular terdiri dari 2 atau 3 lapis sel gepeng, berisi butir-butir (granul) keratohialin yang basofilik. *Stratum granulosum* juga tampak jelas di telapak tangan dan kaki.
- d. Lapisan lusidum atau *Stratum lusidum*. Lapisan lusidum terletak tepat di bawah lapisan korneum. Terdiri dari selsel gepeng tanpa inti dengan protoplasma yang berubah menjadi protein yang disebut eleidin.
- e. Lapisan tanduk atau *Stratum korneum*. Lapisan tanduk merupakan lapisan terluar yang terdiri dari beberapa lapis sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin. Pada permukaan lapisan ini sel-sel mati terus menerus mengelupas tanpa terlihat.

## 2. Dermis

Lapisan dermis adalah lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Terdiri dari lapisan elastis dan fibrosa padat dengan

elemen-elemen selular dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi dua bagian yakni :

- a. Pars papilare, yaitu bagian yang menonjol ke epidermis dan berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah.
- b. Pars retikulaare, yaitu bagian di bawahnya yang menonjol ke arah subkutan. Bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang seperti serabut kolagen, elastin, dan retikulin. Lapisan ini mengandung pembuluh darah, saraf, rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebacea.

### 3. Lapisan subkutis

Lapisan ini merupakan lanjutan dermis, tidak ada garis tegas yang memisahkan dermis dan subkutis. Terdiri dari jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. Jaringan subkutan mengandung syaraf, pembuluh darah dan limfe, kantung rambut, dan di lapisan atas jaringan subkutan terdapat kelenjar keringat. Fungsi jaringan subkutan adalah penyekat panas, bantalan terhadap trauma, dan tempat penumpukan energi.

## **B. Adneksa kulit**

Adneksa kulit terdiri atas kelenjar-kelenjar kulit, rambut, dan kuku (Djuanda , 2007)

1. Kelenjar kulit terdapat di lapisan dermis, terdiri dari :

a. Kelenjar keringat

Ada dua macam yaitu kelenjar ekrin yang kecil-kecil, terletak dangkal di dermis dengan sekret yang encer, dan kelenjar apokrin yang lebih besar, terletak lebih dalam dan sekretnya lebih kental. Fungsi dari kelenjar keringat meliputi mengatur suhu. Kelenjar ekrin terdapat di semua daerah di kulit, tetapi tidak terdapat di selaput lendir. Sedangkan kelenjar apokrin adalah kelenjar keringat besar yang bermuara ke folikel rambut.

b. Kelenjar palit (*Glandula sebacea*)

Terletak di seluruh permukaan kulit manusia kecuali di telapak tangan dan kaki. Kelenjar ini disebut juga kelenjar holokrin karena tidak berlumen dan sekret kelenjar ini berasal dari dekomposisi sel-sel kelenjar. Kelenjar palit biasanya terdapat di samping akar rambut dan muaranya terdapat di lumen akar rambut (folikel rambut). Sebum mengandung trigliserida, asam lemak bebas, skualen, wax ester, dan kolesterol. Sekresi dipengaruhi oleh hormon androgen, pada anak-anak jumlah kelenjar palit sedikit, pada pubertas menjadi lebih besar dan banyak serta mulai berfungsi secara aktif.

2. Kuku

Kuku adalah bagian terminal lapisan tanduk (*Stratum korneum*) yang menebal. Bagian kuku yang terbenam dalam kulit jari disebut akar kuku (*Nail root*), bagian yang terbuka di atas dasar jaringan lunak kulit pada ujung jari disebut badan kuku (*Nail plate*) dan yang paling ujung adalah

bagian kuku yang bebas. Kuku tumbuh dari akar kuku keluar dengan kecepatan tumbuh kira-kira 1 mm per minggu.

### 3. Rambut

Terdiri atas bagian yang terbenam dalam kulit (akar rambut) dan bagian yang berada di luar kulit (batang rambut)..

## C. Fungsi Kulit

Kulit mempunyai fungsi bermacam-macam untuk menyesuaikan dengan lingkungan. Adapun fungsi utama kulit adalah (Djuanda, 2007):

### 1. Fungsi proteksi

Kulit menjaga bagian dalam tubuh terhadap gangguan fisik atau mekanik (tarikan, gesekan, dan tekanan), gangguan kimia ( zat-zat kimia yang iritan), dan gagguan bersifat panas (radiasi, sinar ultraviolet), dan gangguan infeksi luar.

### 2. Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan dan benda padat tetapi cairan yang mudah menguap lebih mudah diserap, begitupun yang larut lemak. Permeabilitas kulit terhadap O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> dan uap air memungkinkan kulit ikut mengambil bagian pada fungsi respirasi. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban, metabolisme dan jenis *vehikulum*.

### 3. Fungsi ekskresi

Kelenjar kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna lagi atau sisa metabolisme dalam tubuh berupa NaCl, urea, asam urat, dan amonia.

### 4. Fungsi persepsi

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis sehingga kulit mampu mengenali rangsangan yang diberikan. Rangsangan panas diperankan oleh badan ruffini di dermis dan subkutis, rangsangan dingin diperankan oleh badan krause yang terletak di dermis, rangsangan rabaan diperankan oleh badan meissner yang terletak di papila dermis, dan rangsangan tekanan diperankan oleh badan paccini di epidermis.

### 5. Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi)

Kulit melakukan fungsi ini dengan cara mengekskresikan keringat dan mengerutkan (otot berkontraksi) pembuluh darah kulit. Di waktu suhu dingin, peredaran darah di kulit berkurang guna mempertahankan suhu badan. Pada waktu suhu panas, peredaran darah di kulit meningkat dan terjadi penguapan keringat dari kelenjar keringat sehingga suhu tubuh dapat dijaga tidak terlalu panas.

### 6. Fungsi pembentukan pigmen

Sel pembentuk pigmen (melanosit) terletak di lapisan basal dan sel ini berasal dari rigi saraf. Jumlah melanosit dan 17 jumlah serta besarnya butiran pigmen (melanosomes) menentukan warna kulit ras maupun individu.

#### 7. Fungsi kreatinisasi

Fungsi ini memberi perlindungan kulit terhadap infeksi secara mekanis fisiologik.

#### 8. Fungsi pembentukan/sintesis vitamin D

### **C. *Nadifloxacin***

*Nadifloxacin* adalah agen kuinolon spektrum luas kuat yang digunakan secara topikal untuk infeksi pada acne vulgaris dan infeksi kulit di Jepang. Kuinolon adalah obat bakterisida yang dapat menghambat DNA bakteri gyrase atau enzim topoisomerase IV, sehingga menghentikan replikasi dan transkripsi dari DNA. *Nadifloxacin* aman digunakan seperti eritromisin dan jumlah mikroorganisme resisten terhadap *Nadifloxacin* sangat rendah selama masa pengobatan (Wolff, 2008).

### **D. Luka dan Penyembuhan Luka**

Menurut (Stevens, Bordui, and Weyde, 1999) Suatu luka dapat diartikan sebagai : “rusaknya struktur haringan normal, baik di dalam dan atau di luar tubuh.”

Kita dapat membagi luka dalam berbagai cara. Dalam hal ini kita dapat melihat dari berbagai sisi berikut:

- Rusak tidaknya jaringan yang ada pada permukaan;
- Sebab terjadinya luka;
- Luas permukaan luka;

- Ada atau tidaknya mikroorganisme

## **1. Tipe-tipe Luka**

### **a. Luka tertutup**

Luka tertutup adalah luka dimana jaringan yang ada pada permukaan tidak rusak, seperti keseleo, terkilir, patah tulang dan sebagainya.

### **b. Luka terbuka**

Luka terbuka adalah luka dimana kulit atau jaringan selaput lender rusak. Kerusakan ini dapat terjadi karena suatu kesengajaan seperti pada tindakan operasi. Di sini orang ingin membuat suatu luka yang sedemikian rupa agar luka ini dengan secepatnya dapat sembuh. Luka terbuka yang tidak dibuat dengan sengaja, merupakan sebab dari kecelakaan, kita sebut sebagai luka traumatis. Bentuk luka yang paling sering muncul adalah luka laserasi yang terjadi pada permukaan kulit. Suatu luka terpotong adalah luka yang lebih dalam dari luka laserasi/lecet dan mempunyai dinding-dinding luka yang licin, ini mempunyai efek positif terhadap penyembuhannya. Luka terbuka dibedakan menjadi :

#### **1) Luka robek**

Luka robek juga dapat dalam akan tetapi mempunyai dinding-dinding luka yang tidak rata. Ini mempunyai efek negative terhadap penyembuhannya.



## **2) Luka tusuk**

Luka tusuk biasanya sangat dalam yang mengakibatkan banyak jaringan-jaringan yang ada di dalamnya rusak. Luka-luka tusuk mempunyai dinding luka yang rata (licin).

## **3) Luka penetrasi**

Luka penetrasi terjadi jika suatu benda (mis., peluru) yang masuk jauh ke dalam tubuh. Di sini jaringan-jaringan yang ada di dalam rusak, dan dinding-dinding luka biasanya tidak rata.

## **4) Luka bakar**

Pada suatu luka bakar terdapat keadaan yang sama halnya seperti pada luka amputasi dan dekubitis. Pada suatu amputasi, sering mengenai bidang luas yang menyebabkan penyembuhannya tidak begitu cepat.

Melihat bahwa pada luka terjadi kerusakan pada jaringan maka tubuh akan bereaksi sama seperti yang terjadi pada peradangan. Pembuluh-pembuluh darah di daerah yang terluka akan melebar mengangkut sel-sel yang mati dan rusak. Di daerah luka akan terbentuk jaringan dari serat-serat protein (fibrin). Jaringan ini nanti akan membentuk suatu lapisan yang keras yang melindungi luka tersebut. Pada saat yang bersamaan akan tumbuh pada tepi-tepi luka suatu jaringan granulasi (Stevens, Bordui, *and* Weyde, 1999).

Jika luka itu bersih dan karena adanya jaringan-jaringan mati (nekrosis) yang lebih sedikit pada luka tersebut, maka pertumbuhan dari

jaringan granulasi itu yang terdiri dari pembuluh-pembuluh darah dan jaringan-jaringan ikat – akan berjalan dengan lebih baik. Jika pada seluruh permukaan luka sudah terbentuk jaringan granulasi maka keropeng luka akan terlepas. Kemudian akan terbentuk bekas luka tertutup oleh lapisan kulit yang tipis (bekas luka yang tertutup lapisan kulit itu adalah lapisan granulasi). Tanda-tanda bekas ini akan memudar dan berkerut (Stevens, Bordui, *and* Weyde, 1999).

## **2. Penyembuhan Luka pada Kulit**

Penyembuhan luka pada kulit melukiskan prinsip-prinsip perbaikan untuk sebagian besar jaringan tubuh. Pada luka yang sangat superfisial, epitel akan dibangun kembali dan hanya terdapat sedikit pembentukan parut. Pada jejas yang lebih luas, produk akhirnya mungkin tidak sempurna secara fungsional; organ-organ pelengkap epidermis (rambut, kelenjar keringat) tidak mengalami regenerasi dan parut jaringan ikat menggantikan jaringan kolagen yang secara mekanis bekerja efisien dalam dermis yang asli (Stevens, Bordui, *and* Weyde, 1999).

Penyembuhan luka berlangsung secara berurutan melalui fase-fase berbagai proses yang saling tumpang tindih seperti dijelaskan dibawah:

- Induksi inflamasi oleh jejas inisial.
- Pembentukan jaringan granulasi dan reepitalisasi.
- Pengendapan dan remodeling matriks ekstrasel dengan kontraksi luka.

Luka kulit secara klasik dinyatakan sembuh melalui proses penyembuhan primer atau penyembuhan sekunder. Kedua proses ini pada hakekatnya memiliki proses yang sama; perbedaannya lebih disebabkan oleh sifat (luas) luka itu sendiri (Stevens, Bordui, *and* Weyde, 1999).

**a. Penyembuhan primer**

Luka inisiasi bedah yang bersih dengan kedua tepi yang dirapatkan akan mengurangi kematian sel dan menyebabkan gangguan membrane basalis yang minimal. Proses penyembuhannya meliputi beberapa tahap:

- 0 jam: Luka inisiasi terisi oleh bekuan darah.
- 3 hingga 24 jam: Sel-sel neutrofil menginfiltrasi bekuan.
- 24 hingga 48 jam: Sel-sel epitel bermigrasi dari bagian tepi luka dengan menumpuk membrane basalis; proliferasi terjadi minimal.
- Hari ke-3: Sel-sel neutrofil digantikan oleh makrofag. Jaringan granulasi mulai muncul.
- Hari ke-5: Ruang bekas inisiasi terisi oleh jaringan granulasi; neovaskularisasi dan proliferasi epitel terjadi maksimal; fibril kolagen mulai terlihat.
- Minggu ke-2: Inflamasi edema dan peningkatan vaskularisasi telah mereda; proliferasi fibroblast menyertai pengendapan kolagen yang terus terjadi.

- Bulan ke-2: Jaringan parut kini terdiri atas jaringan ikat tanpa inflamasi yang tertutup oleh epidermis yang utuh. Kekuatan pada luka untuk menghadapi regangan akan terus bertambah.

#### **b. Penyembuhan sekunder**

Pada penutupan luka sekunder, keadaan ini terjadi ketika kehilangan jaringannya lebih luas, Respons inflamasi yang terjadi tampak lebih besar, dan jaringan granulasinya jauh lebih banyak; pada keadaan ini terdapat pengendapan jaringan parut yang sangat besar dan epidermis yang menutupinya tampak tipis (Richard N. Mitchell *et al.*, 2009).

Di samping faktor-faktor yang disebut tadi, ada masalah lain, yaitu tentang terinfeksi luka oleh mikroorganisme yang ada pada luka tersebut, yang nanti akan sangat menentukan penyembuhan lukanya. Luka steril seperti luka operasi akan lebih cepat sembuh daripada luka meradang (Stevens, Bordui, and Weyde, 1999).

Jadi kita dapat menyimpulkan bahwa faktor-faktor berikut akan berpengaruh pada proses penyembuhan luka:

- Pengaliran darah lokal. Ini harus seoptimal mungkin dalam proses penyembuhan yang baik;
- Ada/tidak adanya edema. Adanya edema dapat menghalangi penyembuhan luka karena dengan demikian pengaliran darah akan terganggu;

- Zat-zat pembakar dan pembangun. Zat-zat ini harus ada dalam kadar yang cukup dalam makanan yang dikonsumsi;
- Kebersihan luka. Luka yang bersih akan lebih lama sembuh daripada luka yang kecil, dimana tepi luka itu lebih berdekatan;
- Kering atau tidaknya luka. Luka yang kering akan lebih cepat sembuh daripada luka yang basah, karena luka kering akan lebih cepat tumbuh lapisan granulasi di bawah keropeng luka (Stevens, Bordui, *and* Weyde, 1999).

Masalah-masalah berikut ini adalah hambatan yang paling utama dalam proses penyembuhan luka:

- Timbulnya perdarahan. Sebagai akibat dari suatu kerusakan, dapat timbul di tempat-tempat berlemak yang kurang aliran darah. Pembuluh darah dapat itu dapat rusak pada tempat berlemak tadi, akibat dari tegangan pada luka atau oleh gerakan yang dipaksakan. Perdarahan itu dapat terjadi di luar maupun di dalam tubuh.
- Adanya infeksi pada luka. Luka menjadi lahan yang subur bagi pertumbuhan mikroorganisme. Oleh karena itu cara perawatan luka harus tertuju pada usaha untuk menghindari terjadinya pencemaran luka atau sedapat mungkin membatasinya. Meskipun demikian higiene luka merupakan satu-satunya factor pada perawatan luka yang menyebabkan timbulnya infeksi karena kondisi umum pasien dan tempat terjadinya luka juga sangat menentukan dalam hal ini (Stevens, Bordui, *and* Weyde, 1999).

### **3. Mekanisme Penyembuhan Luka**

Tiga mekanisme biologis terlibat dalam proses penyembuhan luka. Epitelialisasi adalah proses dimana keratinosit bermigrasi dan membelah diri untuk melapisi kembali kulit atau mukosa yang kehilangan ketebalan parsial. Contoh-contoh dari proses ini, misalnya pada lokasi donor cangkok kulit ketebalan parsial, abrasi, lepuh, dan luka bakar tingkat satu dan dua. Kontraksi adalah proses dimana terjadi penutupan spontan dari luka kulit dengan ketebalan penuh atau konstiksi dari organ-organ tubular seperti saluran empedu atau esophagus setelah cedera. Deposisi kolagen adalah proses di mana fibroblas direkrut pada tempat cedera dan menghasilkan matriks jaringan ikat yang baru. Kolagen yang mengkerut dalam jaringan ikat ini memberikan kekuatan dan integritas pada semua luka yang menyembuh dengan baik (Schwartz, 2000).

### **4. Fase-fase Penyembuhan Luka**

#### **a. Fase Inflamasi**

Fase inflamasi dimulai migrasi leukosit ke dalam luka. Leukosit polimorfonuklear akan mendominasi luka dalam 24 jam pertama, diikuti oleh makrofag dalam jumlah yang lebih banyak, dan kemudian limfosit. Sel-sel radang ini mengatur perbaikan matriks jaringan ikat dengan melepaskan berbagai macam sitokin, yang sebelumnya dikenal sebagai “faktor pertumbuhan” (Schwartz, 2000).

Ketika proses inflamasi berlangsung, terjadi reaksi vaskular di mana cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih (leukosit), dan mediator kimia berkumpul pada tempat cedera jaringan atau infeksi. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan di mana tubuh berusaha untuk menetralkan dan membasmi agen-agen yang berbahaya pada tempat cedera dan untuk mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan (Kee *and* Hayes, 1996).

Meskipun ada hubungan antara inflamasi dan infeksi, istilah-istilah ini tidak boleh dianggap sama. Infeksi disebabkan oleh mikroorganisme dan menyebabkan inflamasi, tetapi *tidak* semua inflamasi disebabkan oleh infeksi (Kee *and* Hayes, 1996).

Lima ciri khas dari inflamasi, dikenal sebagai tanda-tanda utama inflamasi, adalah kemerahan, panas pembengkakan (edema), nyeri dan hilangnya fungsi. Dua tahap inflamasi adalah tahap vaskular yang terjadi 10-15 menit setelah terjadinya cedera dan tahap lambat. Tahap vaskular berkaitan dengan vasodilatasi dan bertambahnya permeabilitas kapiler di mana substansi darah dan cairan meninggalkan plasma dan pergi menuju ke tempat cedera. Tahap lambat terjadi ketika leukosit menginfiltrasi jaringan inflamasi (Kee *and* Hayes, 1996).

### **1) Inflamasi Akut**

Menurut (Richard N. Mitchell *et al.*, 2009) Inflamasi akut dapat berubah menurut sifat dan intensitas jejas, jaringan yang terkena

dan reaksi tubuh hospes; proses tersebut memiliki satu dari tiga hasil-akhir berikut ini:

- Resolusi total dengan regenerasi sel-sel dan pemulihan ke keadaan normal.
- Kesembuhan dengan penggantian jaringan ikat (fibrosis) terjadi setelah destruksi jaringan yang luas, ketika inflamasi terjadi pada jaringan yang tidak bisa beregenerasi atau dalam keadaan eksudasi fibrin yang berlebihan. Pada infeksi piogenik, infiltrasi neutrofil yang intensif dan likuefaksi jaringan dapat menyebabkan pembentukan abses; akhirnya, keadaan ini akan digantikan oleh fibrosis.
- Progresivitas menjadi inflamasi kronik yang akan dijelaskan secara lebih rinci di bawah ini.

Menurut (Richard N. Mitchell *et al.*, 2009) Meskipun semua reaksi inflamasi akut ditandai oleh perubahan vaskular serta infiltrasi leukosit, ada beberapa perubahan morfologi yang sering berbeda dan menunjukkan keadaan yang mungkin menjadi penyebabnya.

### **1. Inflamasi Serosa**

Inflamasi serosa dicerminkan oleh akumulasi cairan dalam jaringan dan menunjukkan sedikit peningkatan permeabilitas vaskuler. Pada peritoneu, pleura dan pericardium, keadaan ini



dinamakan efusi, kendati dapat pula ditemukan di tempat lain (misalnya lepuh karena luka bakar pada kulit).

## **2. Inflamasi Fibrinosa**

Inflamasi fibrinosa merupakan keadaan meningkatnya permeabilitas vaskular yang lebih nyata, disertai eksudat yang mengandung fibrinogen dalam jumlah besar. Fibrinogen tersebut akan diubah menjadi fibrin melalui aktivasi sistem koagulasi. Keterlibatan permukaan serosa (misalnya pericardium atau pleura) disebut dengan istilah perikarditis fibrinosa atau pleuritis fibrinosa.

## **3. Inflamasi Supuratif atau Purulen**

Pola ini ditandai oleh eksudat purulen (pus, nanah) yang terdiri dari atas leukosit dan sel-sel nekrotik. Istilah *abses* mengacu kepada kumpulan inflamasi purulen setempat yang disertai dengan nekrosis likuefaksi (misalnya abses stafilokokus).

## **4. Ulkus**

Ulkus merupakan erosi lokal pada permukaan epitel yang ditimbulkan oleh jaringan nekrotik yang mengelupas atau mengalami inflamasi (misalnya ulkus lambung).

Ketika agen penyebab jejas (misalnya mikroba atau sel mati), fagosit akan berupaya untuk mengeleminasinya dan mensekresikan sitokin, eikosanoid serta mediator lainnya. Mediator ini pada gilirannya akan bekerja pada sel-sel endotel untuk meningkatkan efliks plasma dan pengerahan leukosit lebih lanjut. Leukosit

yang direkrut itu diaktifkan dan akan memfagositosis agen penyerang. Setelah agen penyebab jejas dapat dieleminasi, mekanisme kontraregulasi anti-inflamasi akan memadamkan proses tersebut dan kesehatan hospes bisa kembali normal. Jika agen penyebab tidak dapat dieleminasi dengan segera, akibatnya bisa berupa inflamasi kronik (Richard N. Mitchell *et al.*, 2009).

## 2) **Inflamasi Kronik**

Menurut (Richard N. Mitchell *et al.*, 2009) Inflamasi kronik merupakan proses yang berkepanjangan (berminggu-minggu atau bulan), ketika proses inflamasi akut, penghancuran jaringan, dan upaya penyembuhan, seluruhnya dapat terjadi secara bersamaan.

Inflamasi kronik dapat terjadi:

- Setelah inflamasi akut, baik akibat rangsangan yang terus berlangsung ataupun karena proses penyembuhan yang terhenti.
- Dari penyakit penyebab inflamasi akut yang berulang.
- Paling sering sebagai respons tingkat rendah, respon lambat tanpa inflamasi akut sebelumnya, akibat dari:
  - Destruksi jaringan, kebanyakan diinduksi oleh trauma menetap dan sel inflamatori.
  - Upaya saat penyembuhan melalui penggantian jaringan ikat, dilengkapi dengan proliferasi vaskular (angiogenesis) dan fibrosis.

## **b. Fase Proliferasi**

Fase kedua ini berlangsung dari hari ke-3 atau 4 sampai hari ke-21 setelah pembedahan. Proses kegiatan seluler yang penting pada fase ini adalah memperbaiki dan menyembuhkan luka dan ditandai dengan proliferasi sel. Peran fibroblas sangat besar pada proses perbaikan, yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan (Pradipta, 2010).

Pada jaringan lunak yang normal (tanpa perlukaan), pemaparan sel fibroblas sangat jarang dan biasanya bersembunyi di matriks jaringan penunjang. Sesudah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (kolagen, elastin, hyaluronic acid, fibronectin dan proteoglycans) yang berperan dalam membangun (rekonstruksi) jaringan baru (Pradipta, 2010).

Fungsi kolagen yang lebih spesifik adalah membentuk cikal bakal jaringan baru (*connective tissue matrix*) dan dengan dikeluarkannya subtrat oleh fibroblast, memberikan tanda bahwa makrofag, pembuluh darah baru dan juga fibroblas sebagai satu kesatuan unit dapat memasuki kawasan luka. Sejumlah sel dan pembuluh darah baru yang tertanam di dalam jaringan baru tersebut disebut sebagai jaringan granulasi, sedangkan proses proliferasi

fibroblas dengan aktifitas sintetiknya disebut fibroblasia. Respons yang dilakukan fibroblas terhadap proses fibroplasias adalah:

- 1)Proliferasi
- 2)Migrasi
- 3)Deposit jaringan matriks
- 4)Kontraksi luka

Angiogenesis suatu proses pembentukan pembuluh kapiler baru didalam luka, mempunyai arti penting padaproses penyembuhan luka. Kegagalan vaskuler akibat penyakit (diabetes), pengobatan (radiasi) atau obat (preparat steroid) mengakibatkan lambatnya proses sembuh karena terbentuknya ulkus yang kronis. Jaringan vaskuler yang melakukan invasi kedalam luka merupakan suatu respons untuk memberikan oksigen dan nutrisi yang cukup di daerah luka karena biasanya pada daerah luka terdapat keadaan hipoksik dan turunnya tekanan oksigen. Pada fase ini fibroplasia dan angiogenesis merupakan proses terintegrasi dan dipengaruhi oleh substansi yang dikeluarkan oleh platelet dan makrofag (*growth factors*) (Pradipta, 2010).

Proses selanjutnya adalah epitelisasi, dimana fibroblas mengeluarkan keratinocyte growth factor (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Keratinisasi akan dimulai dari tepi 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 menutup luka, fibroblas akan merubah strukturnya menjadi *myofibroblast* yang mempunyai kapasitas melakukan kontraksi pada jaringan (Pradipta, 2010).

Dalam waktu 10-14 hari, reepitelisasi secara normal sudah sempurna, dan biasanya hanya menyisakan jaringan tipis, yang dengan cepat dapat memudar dari warna merah muda menjadi putih. Meskipun demikian, diperlukan waktu beberapa bulan bagi jaringan untuk memperoleh kembali segala sesuatunya, seperti kekuatan regangan mereka sebelumnya (Morison, 2004).

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 (Pradipta, 2010).

### **c. Fase Pematangan**

Fase pematangan dimulai hari ke-21 dan berakhir 1-2 tahun setelah pembedahan. Fibroblast terus mensintesis kolagen. Kolagen menjalin dirinya, menyatukan dalam struktur yang lebih kuat. Bekas luka menjadi kecil, kehilangan elastisitas dan meninggalkan garis putih (Pradipta, 2010).

Tujuan dari fase pematangan adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat

dan bermutu. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan garunalasi, 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. Sintesa kolagen yang telah dimulai sejak fase proliferasi akan dilanjutkan pada fase maturasi. Kecuali 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 *remodelling*) (Pradipta, 2010).

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. Luka dikatakan sembuh jika terjadi kontinuitas lapisan kulit dan kekuatan jaringan kulit mampu atau tidak mengganggu untuk melakukan aktivitas yang normal. 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 (diabetes melitus) (Pradipta, 2010).

#### **E. Tikus Wistar (*Rattus norvegicus strain Wistar*)**

##### **1. Taksonomi tikus Wistar (*Rattus norvegicus strain Wistar*)**

Kingdom: Animalia

Phylum: Chordata

Class: Mammalia

Ordo: Rodentia

Family: Muridae

Subfamily: Murinae

Genus: Rattus

Spesies: Rattus norvegicus (Rukmanasari, 2010).

##### **2. Sifat biologi tikus Wistar (*Rattus norvegicus strain Wistar*)**

Tikus putih strain Wistar merupakan hewan yang paling banyak digunakan dalam penelitian karena antara tikus Wistar dengan manusia mempunyai fisiologi dan anatomi yang hampir sama. Sifat biokimia dan biofisik juga sama berdasarkan fungsi fisiologi. Kemiripan tidak hanya pada struktur genom akan tetapi DNA *sequence*. Tikus Wistar cukup tahan terhadap infeksi (Rahmania, 2010 dalam Riani, 2012). Selain itu pemilihan tikus Wistar juga dikarenakan hewan ini berukuran cukup besar untuk kategori percobaan, mudah diperoleh, mudah diberi perlakuan, dan tahan terhadap perlakuan (Iman, 2006 dalam

Riani, 2012). Dari segi pemeliharaan tikus Wistar relative bersih, mudah ditangani dan perawatannya tidak mahal (Rahmania, 2010 dalam Riani, 2010).