

# POTENSI OBAT BAHAN ALAM

## TERAPI ALTERNATIF PENYEMBUHAN LUKA

Kulit merupakan pelindung utama tubuh sehingga apabila terjadinya luka akan membuka peluang masuknya mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi. Oleh karena itu, buku Potensi Obat Bahan Alam: Terapi Alternatif Penyembuhan Luka disusun dan menampilkan keterbukaan pemikiran terhadap topik dari berbagai sudut pandang bidang keilmuan yang berbeda. Sehingga, pembaca akan mudah dalam memahami konsep luka dan penerapannya. Topik yang dibahas dalam buku ini sebagai berikut:

- Bab 1: Anatomi dan Histologi Kulit
- Bab 2: Fisiologi Kulit
- Bab 3: Jenis Luka
- Bab 4: Luka Bakar
- Bab 5: Luka Insisi
- Bab 6: Fase Penyembuhan Luka
- Bab 7: Mekanisme Seluler dan Molekuler Dalam Penyembuhan Luka
- Bab 8: Mikroorganisme Pada Luka Infeksi Kulit
- Bab 9: Komplikasi Luka
- Bab 10: Farmakoterapi Luka
- Bab 11: Perawatan Luka
- Bab 12: Peran Antioksidan Dalam Penyembuhan Luka
- Bab 13: Aktivitas Tanaman Sebagai Penyembuhan Luka
- Bab 14: Metabolit Sekunder Sebagai Penyembuhan Luka

**FUTURE SCIENCE**  
Jl. Taman Surya, Gang 1 A No. 71 RT 002 RW 005  
Kel. Sumberasri, Kec. Laweyan, Kota Madiun,  
Provinsi Jawa Timur  
Website : [www.futuresciencepress.com](http://www.futuresciencepress.com)

**IKAPI**  
No. 348/JTI/2022

ISBN 978-634-7216-57-1 (PDF)  
9 786347 216571

POTENSI OBAT BAHAN ALAM



Yuni Astuti | Fajar Fakri | Benni Iskandar | Debby Hatmalyakin  
Mimi Amaludin | Loso Judijanto | Ardhiyanti Puspita Ratna  
Sudarman Rahman | Arshy Prodyanatasari | Didi Nurhadi Illian  
Lina Febrianti | Erwi Putri Setyaningsih  
I Gusti Agung Ayu Kartika | Zainur Rahman Hakim

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	
	KATA PENGANTAR..... v
	DAFTAR ISI..... vii
BAB 1 ANATOMI DAN HISTOLOGI KULIT..... 1	
Yuni Astuti..... 1	
PENDAHULUAN .....	1
STRUKTUR KULIT .....	2
JENIS KULIT .....	7
DERIVAT KULIT..... 8	
KESIMPULAN..... 13	
BAB 2 FISIOLOGI KULIT..... 17	
Fajar Fakri..... 17	
PENDAHULUAN .....	17
LAPISAN EPIDERMIS..... 21	
LAPISAN DERMIS..... 25	
LAPISAN HIPODERMIS .....	26
PIGMENTASI EPIDERMAL .....	26
PERAN SINAR MATAHARI DALAM SINTESIS VITAMIN D3 DI KULIT .....	28
PROSES PENYEMBUHAN LUKA PADA KULIT .....	30
KESIMPULAN..... 32	
BAB 3 JENIS LUKA..... 35	
Benni Iskandar .....	35
PENDAHULUAN .....	35
BAB 4 LUKA BAKAR..... 53	
Debby Hatmalyakin .....	53
PENDAHULUAN .....	53
DEFINISI LUKA BAKAR .....	54
ETIOLOGI LUKA BAKAR..... 54	
KLASIFIKASI LUKA BAKAR..... 55	
PATOFISIOLOGI LUKA BAKAR..... 58	
PERHITUNGAN LUAS LUKA BAKAR..... 67	
PENATALAKSANAAN..... 68	
KESIMPULAN..... 69	
BAB 5 LUKA INSISI .....	71
Mimi Amaludin..... 71	
PENDAHULUAN .....	71
PENGERTIAN LUKA INSISI .....	71
DEFINISI DAN KLASIFIKASI LUKA .....	73
PENCEGAHAN INFENSI LUKA INSISI .....	75
PERAWATAN LUKA DENGAN MODERN DRESSING .....	79
KESIMPULAN..... 81	
BAB 6 FASE PENYEMBUHAN LUKA .....	85
Loso Judjanto .....	85
PENDAHULUAN .....	85
FASE PENYEMBUHAN LUKA .....	93
IMPLIKASI KLINIS FASE PENYEMBUHAN LUKA .....	99

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENYEMBUHAN LUKA .....	100	PENGOBATAN INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME.....	141
KESIMPULAN .....	106	STUDI KASUS DAN PENELITIAN TERKINI.....	143
BAB 7 MEKANISME SELULER DAN MOLEKULER DALAM PENYEMBUHAN LUKA.....	111	PENCEGAHAN INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME.....	144
Ardhiyanti Puspita Ratna .....	111	KESIMPULAN .....	146
PENDAHULUAN .....	111	BAB 9 KOMPLIKASI LUKA.....	153
PROSES PENYEMBUHAN LUKA .....	112	Arshy Prodyanatasari .....	153
PERANAN BERBAGAI SEL DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	115	PENDAHULUAN .....	153
MEKANISME MOLEKULER DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	122	JENIS-JENIS KOMPLIKASI LUKA.....	154
PERMASALAHAN YANG TIMBUL PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA.....	125	PEMANFAATAN MADU DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA.....	157
PERSPEKTIF MASA DEPAN DALAM MASALAH PENYEMBUHAN LUKA.....	129	PEMANFAATAN KUNYIT DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA.....	161
KESIMPULAN.....	130	PEMANFAATAN LIDAH BUAYA DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA .....	164
BAB 8 MIKROORGANISME PADA LUKA INFEKSI KULIT 133		INTEGRITAS DENGAN PENGOBATAN MEDIS KONVENTIONAL .....	166
Sudarman Rahman.....	133	KESIMPULAN.....	168
PENDAHULUAN .....	133	BAB 10 FARMAKOTERAPI LUKA.....	177
MIKROORGANISME YANG UMUM MENYEBABKAN LUKA INFEKSI .....	135	Didi Nurhadi Illian .....	177
DIAGNOSIS INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME .....	137	PENDAHULUAN .....	177
MEKANISME INFEKSI MIKROORGANISME PADA LUKA .....	138	PENDEKATAN TERKINI FARMAKOTERAPI PENYEMBUHAN LUKA .....	178
DAMPAK INFEKSI MIKROORGANISME PADA PENYEMBUHAN LUKA .....	140	BAHAN ALAM.....	179
		FAKTOR-FAKTOR DERIVAT DARI MANUSIA.....	181
		PRODUK-PRODUK DERIVAT PLASENTA.....	183

OBAT-OBATAN FARMASEUTIKAL .....	184
KESIMPULAN .....	193
<b>BAB 11 PERAWATAN LUKA .....</b>	<b>209</b>
Lina Febrianti.....	209
PENDAHULUAN .....	209
PENGKAJIAN LUKA.....	210
BALUTAN/PRODUK PERAWATAN LUKA.....	212
PROSEDUR PERAWATAN LUKA .....	222
KESIMPULAN.....	223
<b>BAB 12 PERAN ANTIOKSIDAN DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....</b>	<b>227</b>
Erwi Putri Setyaningsih .....	227
PENDAHULUAN .....	227
PROSES PENYEMBUHAN LUKA DAN STRES OKSIDATIF .....	228
PERAN ANTIOKSIDAN DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	231
SUMBER ANTIOKSIDAN UNTUK PENYEMBUHAN LUKA .....	233
KESIMPULAN.....	238
<b>BAB 13 AKTIVITAS TANAMAN SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA .....</b>	<b>243</b>
I Gusti Agung Ayu Kartika.....	243
PENDAHULUAN .....	243
MEKANISME DAN ASAL TANAMAN BERPOTENSI DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	244

SENYAWA FITOKIMIA DENGAN SIFAT PENYEMBUHAN LUKA .....	248
CONTOH HERBAL PENYEMBUHAN LUKA .....	250
KESIMPULAN .....	260
<b>BAB 14 METABOLIT SEKUNDER SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA .....</b>	<b>265</b>
Zainur Rahman Hakim.....	265
PENDAHULUAN .....	265
PERAN METABOLIT SEKUNDER DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	269
METABOLIT SEKUNDER TANAMAN OBAT SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA .....	271
KESIMPULAN.....	282

## **BAB 1**

### **ANATOMI DAN HISTOLOGI KULIT**

Yuni Astuti

Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta

E-mail: yuni.astuti@uhamka.ac.id

#### **PENDAHULUAN**

Kulit dan turunannya (derivat) membentuk sistem integumen. Sistem integumen mampu memperbaiki diri (*self-repairing*) saat terjadi kerusakan yang tidak terlalu parah. Kulit berfungsi sebagai pencegah penguapan, indera peraba, pelindung jaringan di bawahnya dan precursor, perlindungan terhadap radiasi sinar UV, pengaturan suhu, metabolisme tubuh dan ekskresi substansi yaitu kelenjar, pembuluh darah, dan jaringan lemak. Kulit menyumbang 15% dari total berat tubuh manusia, luas kulit orang dewasa  $1,5 \text{ m}^2$ . Lapisan penyusun kulit yaitu lapisan epidermis dan dermis. Epidermis terletak di permukaan luar sedangkan dermis ditemukan di bawah epidermis. Dermis merupakan area yang paling luas dibanding epidermis. Histologi kulit serupa di seluruh tubuh manusia dengan ketebalan epidermis yang bervariasi. Kulit telapak tangan dan kaki memiliki lapisan epidermis yang lebih tebal daripada kulit kelopak mata. Kulit sebagai pelindung tubuh manusia memiliki turunan (derivat) diantaranya membentuk rambut, kuku, kelenjar keringat, dan kelenjar sebasea. Derivat kulit pada dasarnya memiliki struktur anatomi dan histologi yang serupa, namun terdapat modifikasi pada bagian tertentu. Derivat kulit tersebut memberikan manfaat yang baik untuk melindungi kulit dari panas, dingin, kekeringan, dan memudahkan kegiatan sehari-hari.



FUTURE SCIENCE



# POTENSI OBAT BAHAN ALAM

## TERAPI ALTERNATIF PENYEMBUHAN LUKA

Editor: apt. Elsa Trinovita, M.Si.

Yuni Astuti | Fajar Fakri | Benni Iskandar | Debby Hatmalyakin  
Mimi Amaludin | Loso Judijanto | Ardhiyanti Puspita Ratna  
Sudarman Rahman | Arshy Prodyanatasari | Didi Nurhadi Illian  
Lina Febrianti | Erwi Putri Setyaningsih  
I Gusti Agung Ayu Kartika | Zainur Rahman Hakim

# **POTENSI OBAT BAHAN ALAM: TERAPI ALTERNATIF PENYEMBUHAN LUKA**

## UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

### **Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4**

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

### **Pembatasan Pelindungan Pasal 26**

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

### **Sanksi Pelanggaran Pasal 113**

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

# POTENSI OBAT BAHAN ALAM: TERAPI ALTERNATIF PENYEMBUHAN LUKA

Penulis:

Yuni Astuti  
Fajar Fakri  
Benni Iskandar  
Debby Hatmalyakin  
Mimi Amaludin  
Loso Judijanto  
Ardhiyanti Puspita Ratna  
Sudarman Rahman  
Arshy Prodyanatasari  
Didi Nurhadi Illian  
Lina Febrianti  
Erwi Putri Setyaningsih  
I Gusti Agung Ayu Kartika  
Zainur Rahman Hakim

Editor:

apt. Elsa Trinovita, M.Si.



# **POTENSI OBAT BAHAN ALAM: TERAPI ALTERNATIF PENYEMBUHAN LUKA**

**Penulis:**

Yuni Astuti  
Fajar Fakri  
Benni Iskandar  
Debby Hatmalyakin  
Mimi Amaludin  
Loso Judijanto  
Ardhiyanti Puspita Ratna  
Sudarman Rahman  
Arshy Prodyanatasari  
Didi Nurhadi Illian  
Lina Febrianti  
Erwi Putri Setyaningsih  
I Gusti Agung Ayu Kartika  
Zainur Rahman Hakim

Editor: **apt. Elsa Trinovita, M.Si.**

Desain Cover: **Nada Kurnia, S.I.Kom.**

Tata Letak: **Samuel, S.Kom.**

Ukuran: **A5 Unesco (15,5 x 23 cm)**

Halaman: **xii, 294**

e-ISBN: **978-634-7216-57-1**

Terbit Pada: **Juli 2025**

---

Hak Cipta 2025, Pada Penulis

---

Isi diluar tanggung jawab percetakan

---

**Copyright © 2025 by Future Science Publisher**

All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang  
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau  
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini  
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT FUTURE SCIENCE  
(CV. FUTURE SCIENCE)  
Anggota IKAPI (348/JTI/2022)**

Jl. Terusan Surabaya Gang 1 A No. 71 RT 002 RW 005, Kel. Sumbersari, Kec. Lowokwaru, Kota  
Malang, Provinsi Jawa Timur.  
[www.futuresciencepress.com](http://www.futuresciencepress.com)

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Syalom

Salam Sejahtera buat kita semua

Om Swastiastu Namo Buddhaya

Adil Ka' Talino, Bacuramin Ka' Saruga, Basengat Ka' Jubata

Kulit akan membentuk sistem integumen. Sistem integumen merupakan sistem organ terbesar dalam tubuh manusia yang berfungsi sebagai penghalang fisik antara lingkungan eksternal dan lingkungan internal tubuh yang dilindunginya. Sistem ini berperan secara krusial dalam menjaga integritas tubuh terhadap berbagai ancaman dari luar seperti mikroorganisme, zat kimia berbahaya, serta perubahan suhu dan kelembaban yang ekstrem. Keberhasilan penyembuhan luka bergantung pada berbagai faktor, termasuk kondisi kesehatan pasien, jenis luka, serta intervensi medis yang diberikan. Oleh karena itu, diperlukan pemahaman tentang karakteristik dan mekanisme penyembuhannya menjadi penting untuk mendukung penanganan yang tepat. Salah satunya dengan penggunaan tanaman obat sebagai salah satu terapi alternatif yang efektif dalam mendukung penyembuhan luka.

Oleh karena itu, dilakukan kolaborasi lintas bidang dalam penulisan karya tulis ilmiah dalam bentuk bunga rampai yang berjudul **Potensi Obat Bahan Alam: Terapi Alternatif**

**Penyembuhan Luka** sebagai wadah silaturahmi akademik dalam berbagi gagasan dan pemikiran melalui sebuah tulisan ilmiah.

Akhir kata, buku ini telah berhasil kami susun dan harapan ke depannya dapat bermanfaat bagi pembaca yang ingin memperkaya pengetahuan terkait konsep luka dan penerapannya. Namun, kami menyadari buku ini tak lepas dari kekurangan. Oleh karena itu, kami menyampaikan permohonan maaf serta terbuka untuk kritik dan saran demi perbaikan di masa mendatang.

**"Ubah Lukamu Menjadi Kebijaksanaan"**

**[Oprah Winfrey]**

Malang, Juni 2025

Editor dan Tim Penulis

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI .....	vii
BAB 1 ANATOMI DAN HISTOLOGI KULIT.....	1
Yuni Astuti.....	1
PENDAHULUAN .....	1
STRUKTUR KULIT .....	2
JENIS KULIT .....	7
DERIVAT KULIT .....	8
KESIMPULAN.....	13
BAB 2 FISIOLOGI KULIT .....	17
Fajar Fakri.....	17
PENDAHULUAN .....	17
LAPISAN EPIDERMIS.....	21
LAPISAN DERMIS.....	25
LAPISAN HIPODERMIS .....	26
PIGMENTASI EPIDERMAL .....	26
PERAN SINAR MATAHARI DALAM SINTESIS VITAMIN D3 DI KULIT .....	28
PROSES PENYEMBUHAN LUKA PADA KULIT .....	30
KESIMPULAN.....	32
BAB 3 JENIS LUKA .....	35
Benni Iskandar .....	35
PENDAHULUAN .....	35

KESIMPULAN .....	48
<b>BAB 4 LUKA BAKAR.....</b>	<b>53</b>
Debby Hatmalyakin .....	53
PENDAHULUAN .....	53
DEFINISI LUKA BAKAR .....	54
ETIOLOGI LUKA BAKAR.....	54
KLASIFIKASI LUKA BAKAR.....	55
PATOFISIOLOGI LUKA BAKAR.....	58
PERHITUNGAN LUAS LUKA BAKAR.....	67
PENATALAKSANAAN .....	68
KESIMPULAN .....	69
<b>BAB 5 LUKA INSISI .....</b>	<b>71</b>
Mimi Amaludin.....	71
PENDAHULUAN .....	71
PENGERTIAN LUKA INSISI .....	71
DEFINISI DAN KLASIFIKASI LUKA.....	73
PENCEGAHAN INFEKSI LUKA INSISI .....	75
PERAWATAN LUKA DENGAN MODERN DRESSING .....	79
KESIMPULAN .....	81
<b>BAB 6 FASE PENYEMBUHAN LUKA .....</b>	<b>85</b>
Loso Judjanto .....	85
PENDAHULUAN .....	85
FASE PENYEMBUHAN LUKA .....	93
IMPLIKASI KLINIS FASE PENYEMBUHAN LUKA ....	99

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENYEMBUHAN LUKA .....	100
KESIMPULAN.....	106
<b>BAB 7 MEKANISME SELULER DAN MOLEKULER DALAM PENYEMBUHAN LUKA.....</b>	<b>111</b>
Ardhiyanti Puspita Ratna .....	111
PENDAHULUAN .....	111
PROSES PENYEMBUHAN LUKA .....	112
PERANAN BERBAGAI SEL DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	115
MEKANISME MOLEKULER DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	122
PERMASALAHAN YANG TIMBUL PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA.....	125
PERSPEKTIF MASA DEPAN DALAM MASALAH PENYEMBUHAN LUKA.....	129
KESIMPULAN.....	130
<b>BAB 8 MIKROORGANISME PADA LUKA INFEKSI KULIT</b>	<b>133</b>
Sudarman Rahman.....	133
PENDAHULUAN .....	133
MIKROORGANISME YANG UMUM MENYEBABKAN LUKA INFEKSI .....	135
DIAGNOSIS INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME .....	137
MEKANISME INFEKSI MIKROORGANISME PADA LUKA .....	138
DAMPAK INFEKSI MIKROORGANISME PADA PENYEMBUHAN LUKA.....	140

PENGOBATAN INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME.....	141
STUDI KASUS DAN PENELITIAN TERKINI .....	143
PENCEGAHAN INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME.....	144
KESIMPULAN .....	146
<b>BAB 9 KOMPLIKASI LUKA .....</b>	<b>153</b>
Arshy Prodyanatasari .....	153
PENDAHULUAN .....	153
JENIS-JENIS KOMPLIKASI LUKA .....	154
PEMANFAATAN MADU DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA .....	157
PEMANFAATAN KUNYIT DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA .....	161
PEMANFAATAN LIDAH BUAYA DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA .....	164
INTEGRITAS DENGAN PENGOBATAN MEDIS KONVENTSIONAL .....	166
KESIMPULAN .....	168
<b>BAB 10 FARMAKOTERAPI LUKA.....</b>	<b>177</b>
Didi Nurhadi Illian .....	177
PENDAHULUAN .....	177
PENDEKATAN TERKINI FARMAKOTERAPI PENYEMBUHAN LUKA .....	178
BAHAN ALAM.....	179
FAKTOR-FAKTOR DERIVAT DARI MANUSIA.....	181
PRODUK-PRODUK DERIVAT PLASENTA.....	183

OBAT-OBATAN FARMASEUTIKAL .....	184
KESIMPULAN.....	193
<b>BAB 11 PERAWATAN LUKA .....</b>	<b>209</b>
Lina Febrianti.....	209
PENDAHULUAN .....	209
PENGKAJIAN LUKA.....	210
BALUTAN/PRODUK PERAWATAN LUKA.....	212
PROSEDUR PERAWATAN LUKA .....	222
KESIMPULAN.....	223
<b>BAB 12 PERAN ANTIOKSIDAN DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....</b>	<b>227</b>
Erwi Putri Setyaningsih .....	227
PENDAHULUAN .....	227
PROSES PENYEMBUHAN LUKA DAN STRES OKSIDATIF .....	228
PERAN ANTIOKSIDAN DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	231
SUMBER ANTIOKSIDAN UNTUK PENYEMBUHAN LUKA .....	233
KESIMPULAN.....	238
<b>BAB 13 AKTIVITAS TANAMAN SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA .....</b>	<b>243</b>
I Gusti Agung Ayu Kartika.....	243
PENDAHULUAN .....	243
MEKANISME DAN ASAL TANAMAN BERPOTENSI DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	244

SENYAWA FITOKIMIA DENGAN SIFAT PENYEMBUHAN LUKA .....	248
CONTOH HERBAL PENYEMBUHAN LUKA .....	250
KESIMPULAN .....	260
<b>BAB 14 METABOLIT SEKUNDER SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA .....</b>	<b>265</b>
Zainur Rahman Hakim.....	265
PENDAHULUAN .....	265
PERAN METABOLIT SEKUNDER DALAM PENYEMBUHAN LUKA .....	269
METABOLIT SEKUNDER TANAMAN OBAT SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA .....	271
KESIMPULAN .....	282

# BAB 1

## ANATOMI DAN HISTOLOGI KULIT

Yuni Astuti

Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta

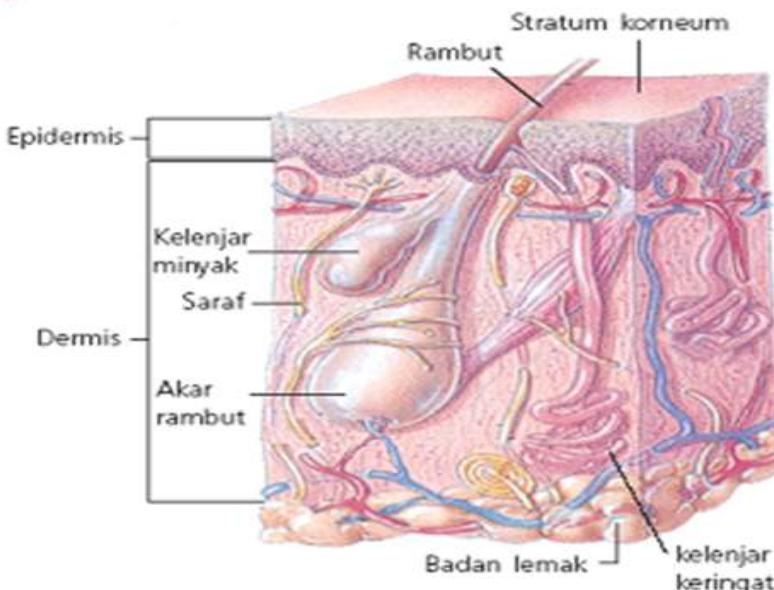
E-mail: yuni.astuti@uhamka.ac.id

### PENDAHULUAN

Kulit dan turunannya (derivat) membentuk sistem integumen. Sistem integumen mampu memperbaiki diri (*self-repairing*) saat terjadi kerusakan yang tidak terlalu parah. Kulit berfungsi sebagai pencegah penguapan, indera peraba, pelindung jaringan di bawahnya dan precursor, perlindungan terhadap radiasi sinar UV, pengaturan suhu, metabolisme tubuh dan ekskresi substansi yaitu kelenjar, pembuluh darah, dan jaringan lemak. Kulit menyumbang 15% dari total berat tubuh manusia, luas kulit orang dewasa  $1,5 \text{ m}^2$ . Lapisan penyusun kulit yaitu lapisan epidermis dan dermis. Epidermis terletak di permukaan luar sedangkan dermis ditemukan di bawah epidermis. Dermis merupakan area yang paling luas dibanding epidermis. Histologi kulit serupa di seluruh tubuh manusia dengan ketebalan epidermis yang bervariasi. Kulit telapak tangan dan kaki memiliki lapisan epidermis yang lebih tebal daripada kulit kelopak mata. Kulit sebagai pelindung tubuh manusia memiliki turunan (derivat) diantaranya membentuk rambut, kuku, kelenjar keringat, dan kelenjar sebasea. Derivat kulit pada dasarnya memiliki struktur anatomi dan histologi yang serupa, namun terdapat modifikasi pada bagian tertentu. Derivat kulit tersebut memberikan manfaat yang baik untuk melindungi kulit dari panas, dingin, kekeringan, dan memudahkan kegiatan sehari-hari.

## STRUKTUR KULIT

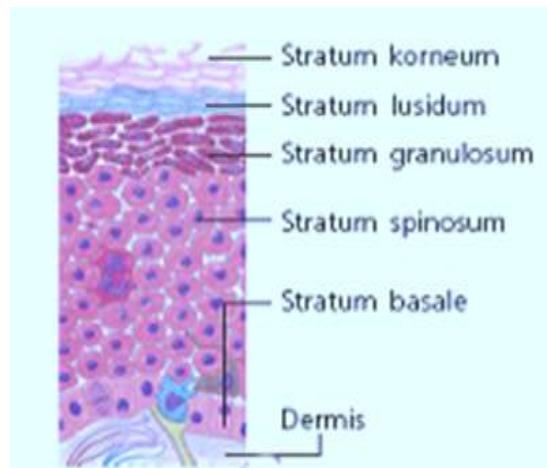
Kulit terdiri dari lapisan epidermis dan dermis. Epidermis adalah lapisan superfisial nonvaskular yang tersusun dari jaringan epitel pipih berlapis dilengkapi dengan keratin (Kalangi, 2014). Dermis merupakan area yang lebih luas dengan beragam sel dan bersifat vaskular.



Sumber: Eroschenko, 2003

Gambar 1.1. Struktur Kulit Manusia

Lapisan epidermis hanya tersusun atas jaringan epitel tanpa adanya pembuluh darah atau limfe, sehingga kebutuhan nutrisi dan oksigen bagi sel dipenuhi oleh pembuluh darah kapiler yang ada di lapisan dermis. Jaringan epitel berdiferensiasi pada tingkat berbeda sehingga setiap lapisannya (stratum) memiliki bentuk dan karakteristik yang berbeda-beda. Lapisan pada epidermis diantaranya stratum basale, spinosum, granulosum, lusidum, dan korneum (Gambar 1.2.).



Sumber: Eroschenko, 2003

Gambar 1.2. Lapisan Sel Epitel Penyusun Epidermis

Stratum basale merupakan lapisan epidermis yang berada dekat dengan lapisan dermis. Lapisan yang tersusun oleh selapis sel epitel berbentuk silindris ini memiliki kemampuan regenerasi yang tinggi atau aktif membelah secara mitosis. Sel yang baru diproduksi akan menggeser lapisan sel yang ada di atasnya hingga ke permukaan kulit. Sel epitel yang baru dibentuk akan mencapai permukaan kulit berkisar 20 hingga 30 hari (Kalangi, 2014). Sel epitel tersebut mengalami diferensiasi, perbesaran, dan menimbun keratin di sitoplasmanya. Beberapa sel yang menyusun stratum basale mengalami modifikasi menjadi sel melanosit yang dapat menghasilkan produk berupa zat melanin. Zat melanin mengisi ruang antar sel epitel dan memberikan perlindungan terhadap jaringan penyusun kulit dari sinar ultraviolet.

Stratum spinosum memiliki area yang lebih luas, terdiri dari sel epitel berlapis besar berbentuk polygonal, inti sel lonjong dengan sitoplasma berwarna kebiruan. Sel pada stratum ini mempunyai jalur sitoplasma berbentuk jembatan interseluler

yang berfungsi merekatkan sel yang satu dengan yang lain. Sel paling atas bentuknya semakin memipih. Stratum granulosum mengandung 2 hingga 4 lapis sel pipih dengan butir keratohialin yang bersifat basofilik (Sorenson, 2011). Stratum lusidum mengandung zat eleidin.

Stratum lusidum terdiri atas 2 hingga 3 lapis sel pipih dengan sitoplasma bersifat eosinofilik. Sel yang menyusun lapisan ini tidak memiliki inti dan organel. Meskipun terdapat sedikit desmosome, namun lapisan ini kurang adhesi sehingga terdapat celah yang memisahkan antara lapisan ini dengan stratum korneum.

Stratum korneum menyusun lapisan terluar epidermis. Sel yang menyusunnya telah mati, berbentuk pipih dan tanpa inti sel, sitoplasmanya digantikan oleh keratin. Sel yang paling permukaan menanduk yang terhidrasi dan akan mengelupas. Tabel 1.1. di bawah ini menunjukkan karakteristik beberapa jenis lapisan epidermis.

Tabel 1.1. Karakteristik Lapisan Epidermis

<b>Jenis Lapisan Epidermis</b>	<b>Karakteristik</b>
Stratum basale	<ul style="list-style-type: none"><li>- Terletak di dasar epidermis.</li><li>- Terdapat satu lapis sel epitel kolumnar atau kuboid.</li><li>- Melekat pada membran basal yang terpisah dari dermis dengan adanya hemidesmosom.</li><li>- Sebagian sel akan melekat pada membran basal dan menjadi sel induk untuk terus bermitosis.</li><li>- Sel hasil mitosis akan bermigrasi ke permukaan kulit.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrasi sel akan lebih cepat saat ada luka.</li> </ul>
Stratum spinosum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lapisan paling tebal, tersusun atas beberapa lapis sel.</li> <li>- Sel berbentuk polyhedral dan cenderung ireguler.</li> <li>- Preparasi histologi rutin dengan bahan kimia menyebabkan sel mencuat sehingga ruang antarsel tampak membentuk tonjolan sitoplasma yang disebut spina.</li> <li>- Penghasil tonofilamen yang tersusun dari keratin.</li> <li>- Tonofilamen akan membentuk tonofibril yang melekat pada desmosome spina.</li> </ul>
Stratum granulosum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terdapat 3 hingga 5 lapisan sel epitel pipih.</li> <li>- Sel pada stratum ini merupakan pematangan dari sel pada stratum spinosum yang bermigrasi ke atas dan mengakumulasi granula keratohialin.</li> <li>- Granula keratohialin tersusun atas protein filagrin yang bersama tonofilamen akan menghasilkan keratin melalui proses keratinisasi.</li> <li>- Sel pada stratum ini mengandung granula lamelar yang tersusun dari lemak. Sel akan melepaskan granula lamelar di ruang antarsel antara lapisan ini dengan lapisan di atasnya sehingga terbentuk suatu membrane impermeable air dan sekat kulit.</li> </ul>
Stratum lusidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Merupakan lapisan pembeda antara kulit tebal dan tipis, dimana lapisan ini hanya terdapat pada kulit tebal.</li> <li>- Lapisan ini tersusun dari 4-6 baris sel yang</li> </ul>

	<p>sangat pipih dengan sel-sel yang sudah mati</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sel pada lapisan ini mengandung filamen keratin yang terkemas dengan sangat rapat.</li> </ul>
Stratum korneum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Merupakan lapisan terluar dari epidermis.</li> <li>- Lapisan ini tersusun dari 15-20 sel pipih yang sudah mati dan terisi oleh filamen keratin lunak.</li> <li>- Lapisan ini akan mengalami deskuaminasi dan digantikan oleh sel-sel baru yang berasal dari lapisan di bawahnya.</li> </ul>

Sumber: Sanjaya et al., 2023

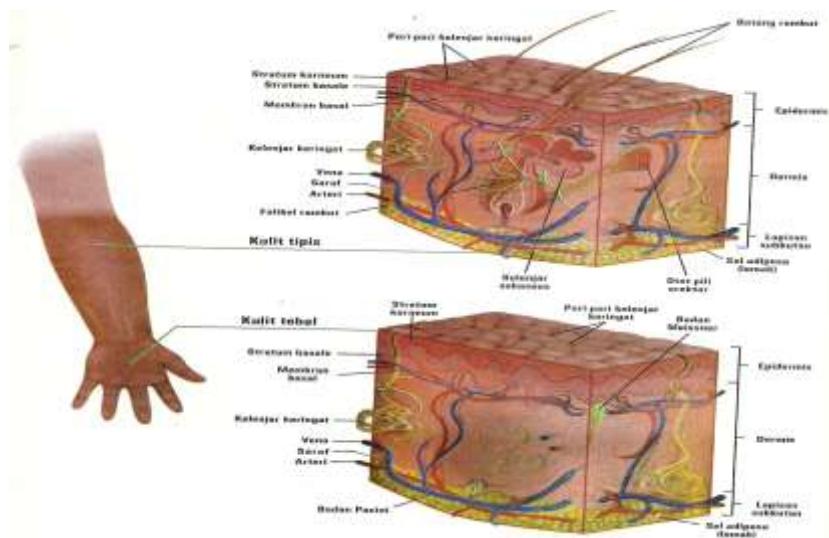
Lapisan dermis tampak lebih tebal dan vaskular, terletak tepat di bawah epidermis. Dermis tersusun atas stratum papilare dan stratum retikulare, keduanya memiliki batas yang tidak tegas karena serat pada lapisan tersebut saling menjalin. Lapisan superfisial dermis berlekuk-lekuk ke arah epidermis membentuk papila dermis antara  $50-250/\text{mm}^2$  (Kalangi, 2014). Stratum papilare mengandung jaringan ikat longgar yang tidak teratur. Sebagian besar papila memiliki pembuluh darah kapiler yang bertugas memasok nutrisi bagi epitel di atasnya. Papila lain mengandung saraf Meissner. Terdapat pula serat kolagen yang tersusun rapat tepat di bawah lapisan epidermis.

Stratum retikulare memiliki serabut kolagen dan sedikit serabut elastin yang terjalin padat. Lapisan ini menyusun dermis yang lebih dalam terdiri dari jaringan ikat padat dengan sedikit elemen seluler, seperti fibroblast, sel lemak, sedikit makrofag dan sel mast. Dermis menyatu dengan hipodermis atau lapisan subkutan dibawahnya yang terdiri dari fasia superfisialis dan jarungan lemak. Proporsi lemak subkutan meningkat hingga usia 70 tahun, tapi volume keseluruhannya berkurang seiring bertambahnya usia (Yusharyahya, 2021). Pada area wajah,

tangan, dan kaki akan menurun distribusi lemaknya, sementara di area paha, pinggang dan perut akan menurun.

## JENIS KULIT

Histologi kulit serupa di seluruh tubuh dengan ketebalan epidermisnya bervariasi. Berdasarkan hal tersebut maka kulit dikelompokkan menjadi kulit tebal dan kulit tipis (Gambar 1.3.).



Sumber: Eroschenko, 2003

Gambar 1.3. Perbedaan Histologi Kulit Tebal dan Tipis

Kulit tebal dapat dijumpai di telapak tangan dan kaki. Area ini secara tetap terpapar dengan gesekan, terikan, dan abrasi sehingga lapisan epidermisnya lebih tebal, terutama lapisan keratin superfisialisnya. Kulit tebal terdapat banyak kelenjar keringat, namun tanpa adanya folikel rambut, kelenjar sebasea dan serat otot polos (muskulus arektorius pilorum). Kulit tipis dapat dijumpai pada semua permukaan kulit, kecuali telapak tangan dan kaki. Kulit yang paling tipis terdapat pada kelopak

mata (0,5 mm), sedangkan kulit yang paling tebal terdapat pada bagian punggung (5 mm). kulit tipis mengandung folikel rambut, kelenjar sebasea, otot polos (muskulus arektorius pilorum), dan kelenjar keringat (Mackean, 2009). Perbedaan anatomi kulit tebal dan kulit tipis terdapat pada Tabel 1.2.

Tabel 1.2. Perbedaan Anatomi Lapisan Epidermis pada Kulit Tebal dan Tipis

Aspek Pembeda	Kulit Tebal	Kulit Tipis
Stratum basale	Ada	Ada
Stratum spinulosum	Tebal	Tipis
Stratum granulosum	2-4 lapis sel berkeratin	Tidak kontinyu, selapis tipis sel berkeratin
Stratum lucidum	Ada	Tidak ada
Stratum korneum	Tebal	Tipis

Sumber: Eroschenko, 2003

Kulit manusia sangat bervariasi, ditentukan oleh beberapa faktor, yaitu 1) pigmen melanin (warna coklat), 2) derajat oksigenasi darah dan keadaan pembuluh darah dalam dermis (warna merah), serta 3) pigmen empedu dan karoten dalam lemak subkutani (warna kekuningan) (Kalangi, 2014). Perbedaan warna kulit ditentukan oleh banyaknya granul melanin yang ditemukan dalam keratinosit.

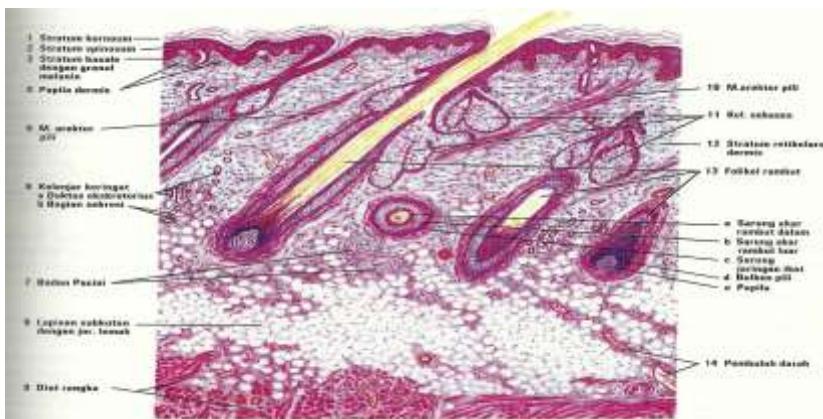
## DERIVAT KULIT

Sel epitel pada lapisan epidermis yang menyusun organ kulit mengalami modifikasi menjadi rambut, kelenjar sebasea,

kelenjar keringat, dan kuku. Selnya mengalami perubahan bentuk dan fungsi yang beragam.

## Rambut

Rambut berbentuk tabung, menanduk dan keras, terdapat pada dasar folikel rambut kulit (Clegg, 2010). Rambut tumbuh pada dasar folikel yang melebar membentuk bulbus pili. Di dalamnya terdapat pembuluh darah, limfe, dan saraf. Sel yang menyusun bulbus pili berasal dari stratum basale dan spinosum sehingga rambut dapat membelah, tumbuh, dan mengalami penandukan. Nutrisi untuk tumbuh dan berkembang pada rambut berasal dari bulbus pili. Gambar 1.4. di bawah ini menunjukkan anatomi rambut pada kulit kepala.



Sumber: Eroschenko, 2003

Gambar 1.4. Anatomi Rambut pada Kulit Kepala

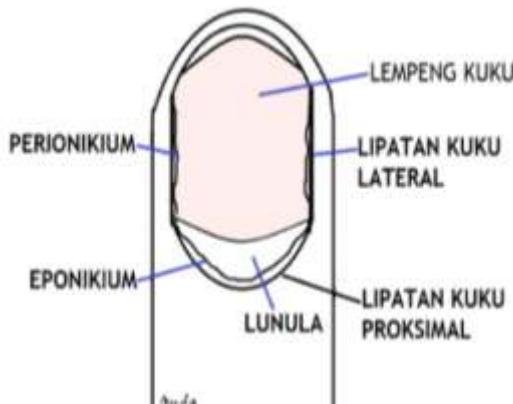
Lapisan konsentris folikel rambut terdiri dari tiga komponen, yaitu lapis Henle, lapis Huxley, dan kutikula sarung akar rambut dalam. Lapis Henle merupakan selapis sel epitel pipih yang melekat erat pada sel terdalam dari sarung akar rambut luar. Lapis Huxley terdiri atas dua atau tiga lapis sel epitel pipih. Kutikula sarung akar rambut dalam terdiri dari sel epitel pipih mirip sisik yang tersusun seperti genteng dengan

tepi bebasnya mengarah ke bawah.

Warna rambut dipengaruhi oleh pigmen melanin yang dibentuk oleh sel melanosit pada bulbus pili. Perbedaan jumlah dan jenis melanin merupakan faktor penentu perbedaan warna rambut. Pigmen eumelanin untuk pigmen coklat-kehitaman sedangkan pigmen pheomelanin untuk warna merah hingga kuning. Semakin menua usia manusia, maka warna rambut akan memutih (uban), hal tersebut disebabkan hilangnya kemampuan melanosome pada bulbus pili untuk menyintesis tirosinase dan menyebarnya granula melanin pada batang dan bulbus rambut. Penyebaran granula itu terjadi karena banyaknya vakuola udara pada batang dan bulbus rambut.

## Kuku

Kuku merupakan derivat sel epitel yang berasal lapisan epidermis. Lapisan epidermis yang mengalami modifikasi menjadi kuku yaitu terletak di dekat ruas pertama tulang jari (phalanges). Sel epitelnya mengalami penumpukan zat keratin dan mengalami penandukan. Zat utama pembentuk kuku adalah keratin, protein keras, dan berserat (Ana, Karisma Dwi; Astuti, Laily Widya; Afiani, 2024; Fernandes-Flores, Angel; Saeb-Lima, Marcela; Cassarino, 2019). Komponen pembentuk kuku yaitu: matriks/akar kuku, bantalan kuku (*nail bed*), lempeng kuku (*nail plate*), eponikium/kutikula, paronikium, dan hiponikium. Sel yang menyusun kuku dapat membelah dan mengalami pertumbuhan 5 mm/minggu (Campbell, Neil A.; Reece, Jane B.; Mitchell, 2004). Pada dasar kuku terdapat lanula, yaitu bagian kuku yang berbentuk seperti bulan sabit.

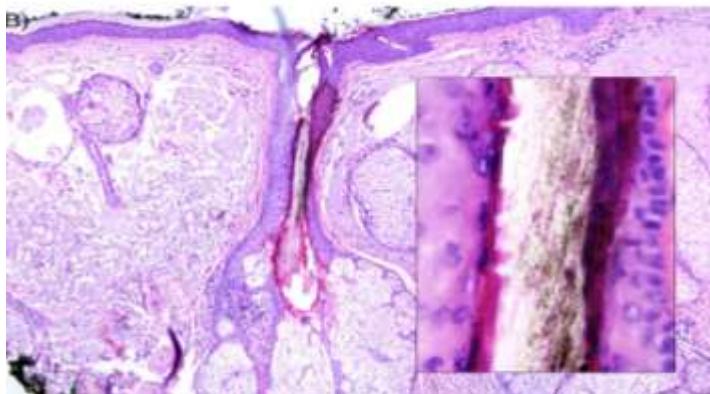


Sumber: Ana, Karisma Dwi; Astuti, Laily Widya; Afiani, 2024

Gambar 1.5. Struktur Kuku

### Kelenjar Sebasea dan Kelenjar Keringat

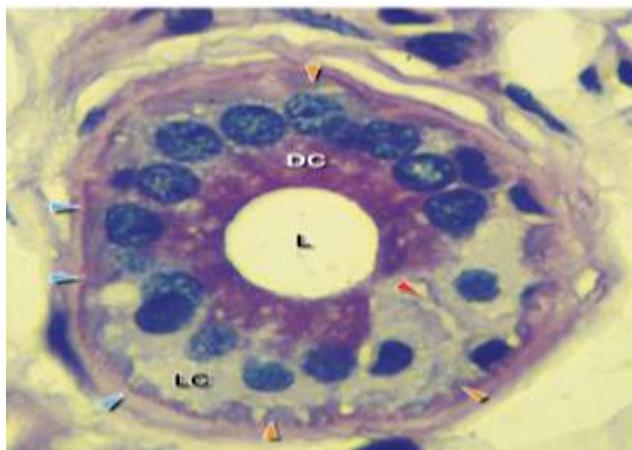
Sel epitel mengalami modifikasi menjadi kelenjar sebasea dan keringat sehingga disebut epitel kelenjar. Kedua kelenjar tersebut merupakan derivat epidermis. Kelenjar sebasea terbentuk bersamaan dengan folikel rambut. Produk kelenjar sebasea berupa sebum (minyak) bermuara ke folikel rambut, berfungsi untuk memberikan kelembaban bagi sel penyusun rambut (Gambar 1.6.). Berbeda halnya dengan folikel rambut pada areola, kelopak mata, glandula penis, klitoris, dan labia minora, sebum tidak bermuara di folikel rambut (Arda et al., 2014). Berdasarkan cara penggetahannya, kelenjar sebasea termasuk ke dalam kelenjar holokrin karena saat sebum dikeluarkan dari sel maka seluruh membran sel akan hancur dan keluar bersamaan dengan sebum tersebut.



Sumber: Fernandes-Flores, Angel; Saeb-Lima, Marcela; Cassarino, 2019

Gambar 1.6. Histologi Kelenjar Sebasea

Sel epitel yang menyusun kelenjar keringat tergolong kelenjar merokrin dan apokrin, keduanya memiliki perbedaan pada cara penggetahan produk selnya. Kelenjar merokrin akan mengalami kerusakan pada permukaan selnya saat mengeluarkan produknya. Getah yang dihasilkan encer, terdapat di seluruh permukaan kulit kecuali kuku. Fungsi kelenjar merokrin untuk menggetahkan keringat yang dapat mengatur suhu tubuh. sementara kelenjar apokrin akan sedikit rusak permukaan selnya saat produknya dikeluarkan. Kelenjar apokrin terdapat di area areola, ketiak, sekitar dubur, kelopak mata, dan labia mayora (Arda et al., 2014). Getah hasil sekresi kelenjar ini kental dan baru akan berfungsi setelah pubertas. Baik kelenjar merokrin maupun apokrin, dilengkapi dengan sel mioepitel (Kalangi, 2014). Gambar 1.7 di bawah ini menunjukkan anatomi kelenjar keringat pada pipi Perempuan.



Sumber: Arda et al., 2014

Gambar 1.7. Anatomi Kelenjar Keringat Pada Pipi Perempuan

Keterangan:

Mata Panah Orange (Sel Miotel); Mata Panah Merah (ruang antarsel); Mata Panah Biru (Basallaminea); L (Lumen); DC (Drak Cell); CC (Clear Cell)

## KESIMPULAN

Kulit dan derivatnya merupakan organ penyusun sistem integumen. Ketebalan jaringan penyusun kulit bervariasi pada seluruh tubuh manusia. Perbedaan tersebut terletak pada histologi epidermis, terutama pada stratum spinosum, granulosum, dan lusidum. Area dermis lebih tebal dibanding epidermis. Beberapa sel penyusun kulit berdiferensiasi membentuk derivat kulit, yaitu rambut, kelenjar sebasea, kelenjar keringat, dan kuku. Ketebalan histologi kulit memberikan perlindungan terhadap jaringan di bawahnya dari sinar UV dan bahaya lain dari luar tubuh manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ana, Karisma Dwi; Astuti, Laily Widya; Afiani, N. (2024). Sistem Integumen. In *Bookchapter Keperawatan Medical Bedah* (p. 105). PT. Nuansa Fajar Cemerlang. <https://bookchapter.optimalbynfc.com/index.php/kmb/issue/view/14>
- Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- Campbell, Neil A.; Reece, Jane B.; Mitchell, L. G. (2004). *Biologi Edisi Kelima: Jilid 3* (5th ed.). Erlangga.
- Clegg, C. J. (2010). *Biology: for the IB Diploma*. Hodder Education, an Hachette UK Company.
- Eroschenko, V. P. (2003). *Atlas Histologi di fiore dengan Korelasi Fungsional, edisi 9* (J. Tambayong (ed.); edisi 9). EGC.
- Fernandes-Flores, Angel; Saeb-Lima, Marcela; Cassarino, D. S. (2019). Histopathology of aging of the hair follicle. *Journal Pf Cutaneous Pathology (JCP)*, 46, 508–519. <https://doi.org/10.1111/cup.13467>
- Kalangi, S. J. R. (2014). Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(3), 12–20. <https://doi.org/10.35790/jbm.5.3.2013.4344>
- Mackean, D. G. (2009). *IGCSE Biology* (2nd ed.). Hodder Education, an Hachette UK Company.
- Sanjaya, G. R. W., Linawati, N. M., Arijana, I. G. K. N., Wahyuniari, I. A. I., & Wiryawan, I. G. N. S. (2023). Flavonoid dalam Penyembuhan Luka Bakar pada Kulit. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(2), 243–249. <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i2.1247>
- Sorenson, R. L. . (2011). Atlas of Human Histology. In *Atlas of Human Histology: A Guide to Microscopic Structure of*

*Cells, Tissue and Organs.*

<https://doi.org/10.1097/00000441-196712000-00051>

Yusharyahya, S. N. (2021). Mekanisme Penuaan Kulit sebagai Dasar Pencegahan dan Pengobatan Kulit Menua. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 9(2), 150.  
<https://doi.org/10.23886/ejki.9.49.150>



## **BAB 2**

### **FISIOLOGI KULIT**

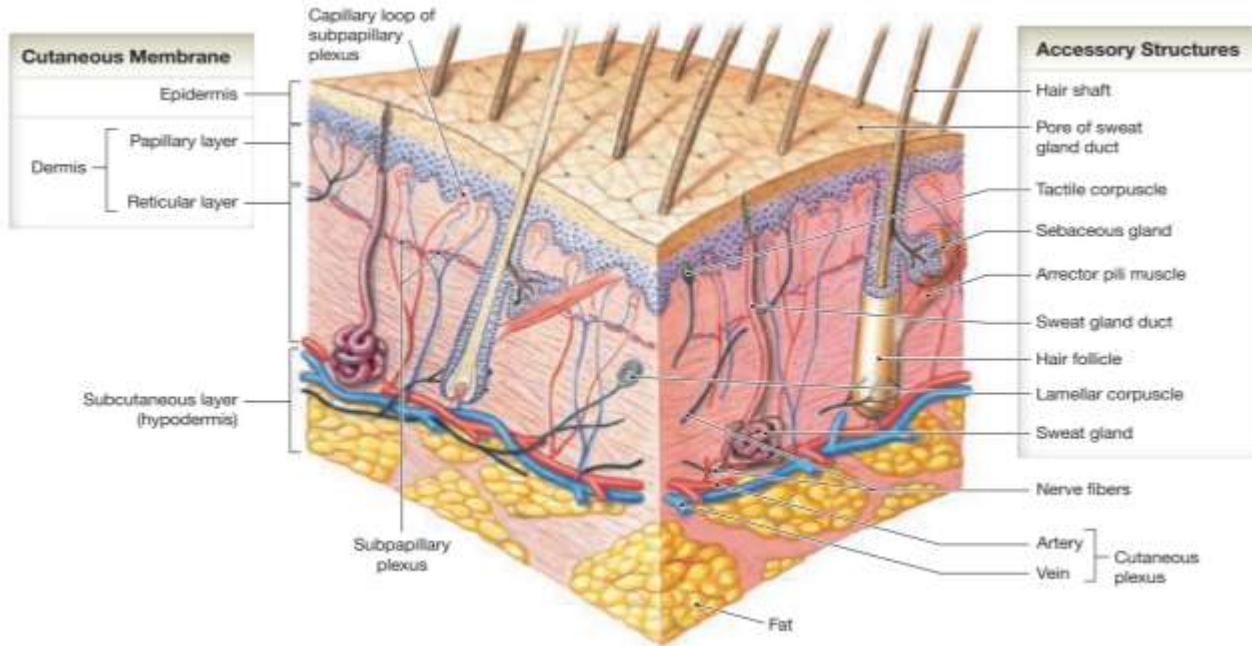
Fajar Fakri

Departemen Farmasi, Universitas Syiah Kuala, Kota Banda Aceh

E-mail: [fj.fakri@usk.ac.id](mailto:fj.fakri@usk.ac.id)

### **PENDAHULUAN**

Sistem integumen merupakan sistem organ terbesar dalam tubuh manusia yang berfungsi sebagai penghalang fisik antara lingkungan eksternal dan lingkungan internal tubuh yang dilindunginya. Sistem ini memainkan peran krusial dalam menjaga integritas tubuh terhadap berbagai ancaman dari luar seperti mikroorganisme, zat kimia berbahaya, serta perubahan suhu dan kelembaban yang ekstrem. Secara anatomi, sistem integumen terdiri atas beberapa komponen utama yaitu epidermis (lapisan terluar kulit), dermis (lapisan tengah yang lebih tebal), dan hipodermis (jaringan subkutan yang mengandung lemak dan jaringan ikat) (Martini et al., 2023). Kulit menutupi seluruh permukaan luar tubuh dengan luas  $2\text{ m}^2$  dengan berat sekitar 4,5 - 5 kg pada rata-rata orang dewasa atau setara dengan 12 - 15% dari total berat badan dewasa (Lotfollahi, 2024). Selain itu, sistem ini juga mencakup kelenjar-kelenjar kulit (seperti kelenjar keringat dan kelenjar sebaceous), rambut, serta kuku yang seluruhnya berperan dalam menunjang fungsi protektif dan homeostatik kulit (Gambar 2.1).



Sumber: Martini et al., 2018

Gambar 2.1. Komponen Utama Sistem Integumen

Komponen utama sistem integumen yang terdiri dari epidermis merupakan epitel skuamosa berlapis yang mengalami keratinisasi, terletak di atas dermis merupakan jaringan ikat yang mengandung kelenjar, folikel rambut, dan reseptor sensorik. Di bawah dermis terdapat lapisan subkutan yang mengandung lemak dan pembuluh darah yang mensuplai dermis (Martini et al., 2018).

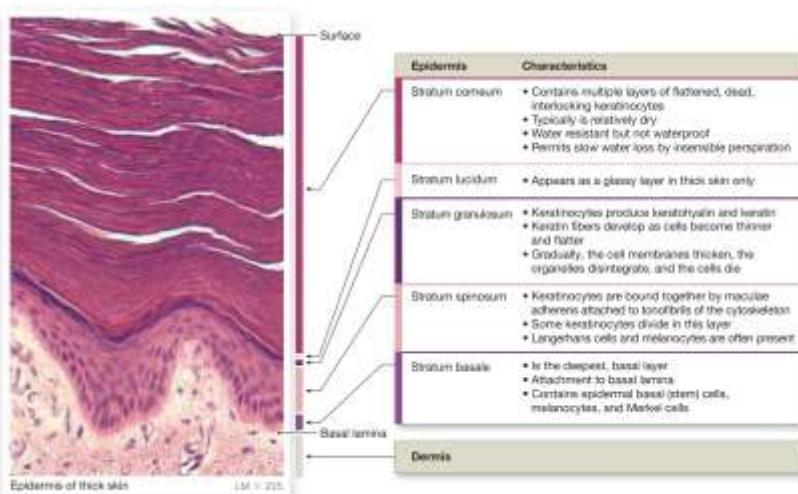
Sistem integumen, yang terdiri atas kulit dan struktur-struktur turunannya seperti rambut, kuku, serta kelenjar keringat dan minyak, memiliki berbagai fungsi fisiologis yang esensial bagi homeostasis tubuh. Adapiun fungsi-fungsi utama dari sistem ini sebagai berikut:

- Kulit berfungsi sebagai barier fisik dan imunologis yang melindungi jaringan dan organ di bawahnya dari trauma mekanis (seperti benturan dan abrasi), kehilangan cairan, serta serangan bahan kimia dan mikroorganisme patogen. Lapisan tanduk (stratum korneum) yang terdiri dari sel-sel keratinosit mati memainkan peran penting dalam pertahanan ini, dengan struktur yang padat dan bersifat hidrofobik.
- Melalui kelenjar keringat (ekrin dan apokrin), kulit berperan dalam ekskresi zat-zat sisa metabolisme seperti garam, air, dan senyawa organik (misalnya urea dan asam laktat).
- Kulit berperan penting dalam termoregulasi melalui dua mekanisme utama: isolasi termal oleh jaringan subkutan (yang kaya akan lemak) dan pendinginan evaporatif melalui penguapan keringat. Vasodilatasi dan vasokonstriksi kapiler dermal juga membantu dalam mempertahankan suhu inti tubuh yang stabil.
- Melanosit yang terletak di stratum basale epidermis memproduksi melanin, pigmen yang menyerap sinar ultraviolet (UV) dan melindungi DNA sel kulit dari

kerusakan akibat radiasi UV. Proses ini merupakan mekanisme adaptif terhadap paparan sinar matahari dan sangat penting dalam mencegah mutasi yang dapat memicu kanker kulit.

- Keratinosit menghasilkan keratin, protein struktural yang memberikan kekuatan mekanik pada epidermis dan membantu mencegah kehilangan air dari tubuh. Selain itu, keratin juga memberikan resistensi terhadap gesekan dan penetrasi mikroorganisme.
- Kulit merupakan lokasi utama untuk sintesis kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>), yang dihasilkan dari 7-dehidrokolesterol di bawah paparan sinar UVB. Vitamin D<sub>3</sub> kemudian diubah di hati dan ginjal menjadi kalsitriol, hormon aktif yang berperan penting dalam metabolisme kalsium dan fosfat, termasuk dalam pembentukan tulang.
- Adiposit yang terdapat di dermis dan jaringan subkutan menyimpan lipid dalam bentuk trigliserida. Cadangan energi ini tidak hanya penting dalam kondisi kelaparan, tetapi juga membantu sebagai bantalan mekanik dan isolator termal.
- Kulit dipenuhi oleh berbagai reseptor sensorik yang mampu mendekripsi rangsangan sentuhan, tekanan, nyeri, getaran, dan suhu. Informasi sensorik ini kemudian diteruskan ke sistem saraf pusat dan berkontribusi terhadap persepsi lingkungan eksternal. Reseptor-reseptor ini termasuk ujung saraf bebas, korpuskula Meissner, korpuskula Pacini, dan reseptor termal.
- Sistem imun bawaan dan adaptif turut aktif di dalam kulit melalui kerja sel-sel imun seperti sel Langerhans (sejenis sel dendritik) yang bertindak sebagai penjaga pertama terhadap patogen dan sel abnormal. Kulit juga dapat

memicu respons imun terhadap sel-sel kanker melalui mekanisme imunosurveilance (Martini et al., 2023).



Sumber: Martini et al., 2018

Gambar 2.2. Struktur dan lapisan epidermis

Dengan kata lain, sistem integumen terutama kulit tidak hanya berfungsi sebagai "pelapis luar" tubuh, tetapi juga sebagai jaringan sensorik dan regulator yang aktif berperan dalam menjaga homeostasis internal, mendukung imunitas bawaan, serta memungkinkan tubuh untuk berinteraksi secara adaptif dengan lingkungannya.

## LAPISAN EPIDERMIS

Kulit terdiri atas dua lapisan, yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan epitel skuamosa berlapis yang terdiferensiasi terminal, dengan jenis sel utama yang menyusunnya adalah keratinosit. Keratinosit mensintesis keratin, suatu protein yang terdiri atas rantai polipeptida melingkar yang bergabung membentuk superkoil dari beberapa

polipeptida, yang dihubungkan oleh ikatan disulfida antar asam amino sistein yang berdekatan. Selain itu, keratinosit juga menghasilkan sitokin sebagai respons terhadap cedera. Epidermis dapat dibagi menjadi lima lapisan (Gambar 2.2).

a. **Stratum Korneum**

Lapisan ini secara normal terdiri atas 15 hingga 30 lapis sel yang telah mengalami keratinisasi. Keratinisasi, atau kornifikasi, adalah proses pembentukan lapisan superfisial pelindung yang terdiri dari sel-sel yang telah terisi oleh keratin. Proses ini terjadi pada seluruh permukaan kulit yang terpapar, kecuali pada permukaan anterior bola mata. Secara normal, permukaan stratum korneum relatif kering, yang berfungsi mencegah pertumbuhan berbagai mikroorganisme. Sekresi lipid dari kelenjar sebasea melapisi permukaan kulit, membantu mencegah kehilangan atau penyerapan air yang berlebihan. Stratum korneum bersifat tahan air, namun tidak sepenuhnya kedap air. Air dari cairan interstisial secara perlahan berdifusi menuju permukaan kulit dan menguap ke udara di sekitarnya. Melalui mekanisme ini, seseorang dapat kehilangan sekitar 500 mL air setiap harinya. Proses ini disebut sebagai *insensible perspiration* (penguapan tak terasa), karena kehilangan air tersebut tidak dapat dilihat maupun dirasakan secara sadar. Sebaliknya, *sensible perspiration* (penguapan yang terasa) yang dihasilkan oleh aktivitas kelenjar keringat biasanya dapat disadari dengan jelas oleh individu (Martini et al., 2023).

b. **Stratum Lucidum**

Bagian ini terdiri atas 2–3 lapis sel, dan merupakan lapisan ‘jernih’ dari kulit yang hanya ditemukan pada area kulit tebal tubuh, seperti telapak tangan, telapak kaki, dan jejak sidik jari. Sifat transparan dari lapisan ini disebabkan oleh

keberadaan keratinosit yang juga bersifat transparan (Lotfollahi, 2024).

c. **Stratum Granulosum**

Lapisan yang terletak superfisial terhadap stratum spinosum adalah stratum granulosum, atau dikenal juga sebagai "lapisan granular." Lapisan ini terdiri atas 3-5 lapis keratinosit yang berasal dari stratum spinosum. Pada saat sel-sel terdorong ke lapisan ini, sebagian besar telah berhenti mengalami pembelahan dan mulai memproduksi keratin dalam jumlah besar. Seiring akumulasi serat keratin, sel-sel menjadi semakin pipih dan tipis, dengan membran plasma yang menebal dan menjadi kurang permeabel. Keratinosit juga mensintesis suatu protein yang disebut keratohialin, yang membentuk granula sitoplasma padat dan berperan dalam proses dehidrasi sel, serta mendorong agregasi dan ikatan silang serat-serat keratin. Selanjutnya, inti sel beserta organel lainnya mengalami disintegrasi, dan sel mengalami kematian. Proses dehidrasi lanjut menghasilkan lapisan sel yang saling terikat erat, terdiri atas serat keratin yang dikelilingi oleh keratohialin (Martini et al., 2023).

d. **Stratum Spinosum**

Lapisan ini terdiri atas 8 - 10 lapis keratinosit yang terikat satu sama lain melalui desmosom. Nama stratum spinosum, yang berarti "lapisan berduri", merujuk pada penampakan sel-selnya yang tampak seperti bantalan jarum mini dalam preparat histologis standar. Penampakan ini terjadi karena proses fiksasi dengan bahan kimia yang menyebabkan sitoplasma mengerut, namun elemen sitoskeletal dan desmosom tetap utuh. Beberapa sel yang memasuki lapisan ini dari stratum basale masih dapat mengalami pembelahan, sehingga berkontribusi pada penambahan ketebalan epitel. Stratum spinosum juga mengandung sel-sel yang berperan

dalam respons imun yaitu sel dendritik atau sel Langerhans. Sel imun tersebut berfungsi menstimulasi mekanisme pertahanan terhadap: (1) mikroorganisme yang berhasil menembus lapisan superfisial epidermis, dan (2) kanker kulit superfisial (Martini et al., 2023; Venus et al., 2011).

e. **Stratum Basale**

Lapisan terdalam dari epidermis disebut stratum basale atau stratum germinativum. Stratum basale dan dermis di bawahnya saling berinterdigitasi, yang meningkatkan kekuatan ikatan antara epidermis dan dermis. Stratum basale membentuk tonjolan-tonjolan epidermis (*epidermal ridges*) yang menjorok ke dalam dermis dan bersebelahan dengan proyeksi dermis yang disebut papila dermal (*dermal papillae*) yang menjorok ke arah epidermis. Struktur tonjolan dan papila ini penting karena kekuatan perlekatan keduanya sebanding dengan luas permukaan membran basal. Dengan kata lain, semakin banyak dan dalam lipatan yang terbentuk, maka semakin luas pula area perlekatannya (Lotfollahi, 2024; Martini et al., 2023; Venus et al., 2011).

Sel basal, atau sel germinatif, merupakan jenis sel yang mendominasi stratum basale. Sel basal merupakan sel punca (*stem cell*) yang berproliferasi untuk menggantikan keratinosit superfisial yang terlepas di permukaan epitel. Pada permukaan kulit yang tidak memiliki rambut, terdapat pula sel epitel khusus yang berfungsi sebagai reseptor sensorik, yaitu sel taktil (*merkel*) yang tersebar di antara sel-sel stratum basale. Setiap sel taktil yang berasosiasi dengan ujung saraf sensorik membentuk struktur yang disebut cakram taktil (*tactile disc*). Sel taktil ini peka terhadap sentuhan dan akan melepaskan senyawa kimia yang merangsang ujung saraf sensorik yang terhubung, ketika mengalami tekanan. Variasi warna kulit dihasilkan dari sintesis pigmen oleh sel yang disebut melanosit. Sel

penghasil pigmen ini tersebar di seluruh stratum basale, dengan perpanjangan sitoplasma yang menjulur hingga ke lapisan epidermis yang lebih superfisial (Martini et al., 2023).

## LAPISAN DERMIS

Dermis terdiri atas dua lapisan utama, yaitu: (1) lapisan papiler superfisial dan (2) lapisan retikuler yang lebih dalam. Lapisan papiler tersusun atas jaringan areolar. Lapisan ini tersusun atas matriks ekstraseluler dan fibroblas. Fibroblas juga menghasilkan fibronectin dan asam hialuronat, dua komponen utama matriks ekstraseluler yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Di dalamnya terdapat kapiler, pembuluh limfatik, dan serabut saraf sensorik yang menyulap permukaan kulit. Karena kulit memiliki banyak ujung saraf sensorik dan reseptor, infeksi atau peradangan regional pada kulit dapat menimbulkan rasa nyeri yang hebat. Dermatitis merupakan suatu kondisi peradangan pada kulit yang terutama melibatkan lapisan papiler (Martini et al., 2023).

Lapisan retikular terletak di bawah lapisan papiler. Lapisan ini terdiri atas jeiring serabut yang saling terkait dari jaringan ikat padat tidak teratur yang mengandung serat kolagen dan elastin yang memberikan kekuatan tarik pada kulit. Jaringan ikat fibroelastik yang terutama tersusun dari kolagen juga terdapat di lapisan ini, bersama dengan fibroblas. Seiring bertambahnya usia, jumlah sel yang berperan dalam deposisi matriks ekstraseluler dan perombakan jaringan di dermis mengalami penurunan, disertai dengan deposisi kolagen dan elastin yang semakin tidak terorganisir, sehingga menyebabkan kulit menjadi lebih lemah dan kurang elastis (Martini et al., 2023).

## **LAPISAN HIPODERMIS**

Lapisan ini juga dikenal sebagai lapisan subkutan atau fasia superfisial, terletak di bawah dermis dan berfungsi untuk menambatkan bagian dermis kulit ke fasia di bawahnya yang menyelimuti otot atau tulang. Hipodermis terutama tersusun atas jaringan adiposa yang berperan dalam penyimpanan lemak serta memberikan bantalan dan isolasi termal. Selain itu, hipodermis mengandung jaringan ikat longgar yang tervasikularisasi dengan baik, termasuk jaringan areolar. Bagian lain dari lapisan subkutan mengandung sejumlah kapiler yang terbatas dan tidak memiliki organ vital yang menjadikan injeksi subkutan (melalui jarum hipodermik) sebagai metode yang efektif untuk pemberian obat. Lemak subkutan ini juga berperan sebagai cadangan energi yang signifikan serta sebagai peredam benturan selama aktivitas fisik yang intens pada masa kanak-kanak. Fleksibilitas kulit dan kemampuannya untuk bergerak bebas di atas struktur bawahnya terutama disebabkan oleh susunan longgar serabut kolagen dan elastin. Fungsi penyimpanan lemak serta efek bantalan dari hipodermis akan berkurang seiring dengan proses penuaan (Arda et al., 2014; Martini et al., 2023).

## **PIGMENTASI EPIDERMAL**

Epidermis mengandung jumlah yang bervariasi dari dua jenis pigmen: melanin dan karoten. Kedua pigmen ini berkontribusi terhadap warna kulit, namun melanin, yang diproduksi di dalam kulit, merupakan penentu utama warna kulit.

### a. Melanin

Melanin yang terdapat di dalam keratinosit berfungsi melindungi epidermis dan dermis dari efek merugikan sinar matahari, yang mengandung sejumlah besar radiasi UV. Melanosit merespons paparan UV dengan meningkatkan produksi melanin. Sejumlah kecil radiasi UV bersifat

menguntungkan karena dapat menstimulasi epidermis untuk menghasilkan senyawa yang diperlukan dalam menjaga homeostasis ion kalsium. Namun demikian, radiasi UV juga dapat merusak DNA, menyebabkan mutasi, dan mendorong perkembangan kanker. Di dalam keratinosit, melanosom terkonsentrasi di sekitar inti sel, di mana pigmen melanin berfungsi seperti pelindung matahari yang memberikan perlindungan terhadap radiasi UV terhadap DNA di dalam sel-sel tersebut (Martini et al., 2023).

Radiasi UV juga dapat menimbulkan efek langsung, seperti luka bakar akibat sinar matahari (*sunburn*). Jika berat, luka bakar ini dapat merusak baik epidermis maupun dermis. Oleh karena itu, lapisan pigmen pada epidermis berperan penting dalam melindungi jaringan epidermal dan dermal. Akan tetapi, produksi melanin tidak berlangsung cukup cepat untuk mencegah luka bakar akibat paparan sinar matahari pada hari pertama. Sintesis melanin meningkat secara bertahap dan mencapai puncaknya sekitar 10 hari setelah paparan awal. Individu dengan warna kulit apa pun berisiko mengalami kerusakan kulit akibat sinar matahari, namun individu dengan kulit gelap memiliki perlindungan awal yang lebih tinggi. Seiring waktu, kerusakan kumulatif akibat UV pada kulit dapat merusak fibroblas, sehingga mengganggu pemeliharaan struktur dermis. Akibatnya, dapat terjadi penuaan dini berupa kerutan pada kulit. Selain itu, kanker kulit dapat berkembang akibat kerusakan kromosom pada sel basal maupun melanosit (Solano, 2020).

b. Karoten

Karoten adalah pigmen berwarna jingga kekuningan yang secara normal terakumulasi dalam sel-sel epidermis. Pigmen ini paling nyata terlihat pada sel-sel stratum korneum individu berkulit terang, namun juga dapat terakumulasi di jaringan lemak pada dermis bagian dalam

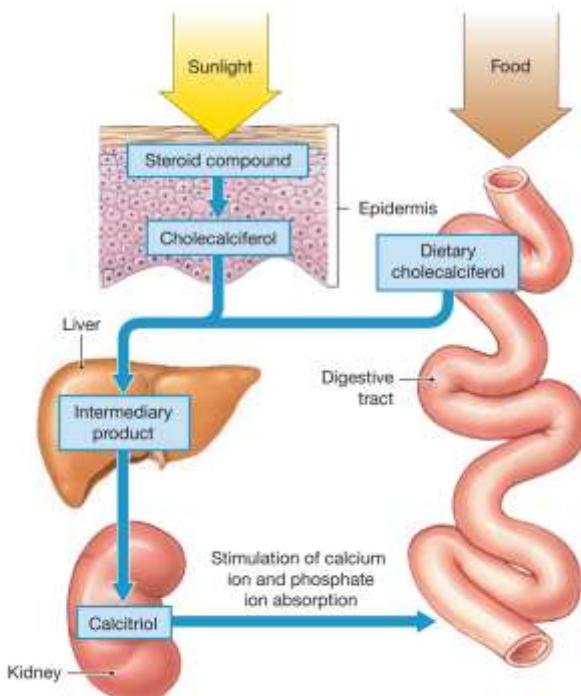
dan lapisan subkutan. Karoten juga ditemukan dalam berbagai jenis sayuran berwarna jingga, seperti wortel dan labu. Kulit seseorang yang mengonsumsi banyak wortel dapat berubah warna menjadi jingga akibat kelebihan karoten. Perubahan warna ini sangat mencolok pada individu dengan kulit pucat, namun kurang tampak pada individu dengan pigmen kulit yang lebih gelap. Karoten dapat dikonversi menjadi vitamin A, yang diperlukan untuk pemeliharaan normal jaringan epitel serta sintesis pigmen fotoreseptor (reseptor cahaya) di mata (Meléndez-Martínez et al., 2022).

## **PERAN SINAR MATAHARI DALAM SINTESIS VITAMIN D<sub>3</sub> DI KULIT**

Paparan sinar matahari yang berlebihan dapat merusak sel epitel maupun jaringan yang lebih dalam, namun paparan sinar matahari dalam jumlah terbatas justru memberikan manfaat fisiologis. Ketika kulit terpapar radiasi UV, sel-sel epidermis yang berada pada stratum spinosum dan stratum basale akan mengubah senyawa steroid yang berhubungan dengan kolesterol menjadi kolekalsiferol (cholecalciferol), atau vitamin D<sub>3</sub>. Selanjutnya, hati mengubah kolekalsiferol menjadi produk antara yang kemudian digunakan oleh ginjal untuk mensintesis hormon kalsitriol (Gambar 2.3). Kalsitriol sangat penting untuk penyerapan normal ion kalsium dan fosfat di usus halus. Kekurangan kalsitriol dapat menyebabkan gangguan dalam pemeliharaan dan pertumbuhan tulang (Martini et al., 2023).

Istilah vitamin biasanya digunakan untuk menyebut nutrien organik esensial yang harus diperoleh dari makanan karena tubuh tidak mampu memproduksinya dalam jumlah yang cukup atau sama sekali tidak memproduksinya. Kolekalsiferol dapat diserap melalui saluran pencernaan, dan apabila kulit tidak mampu menghasilkan kolekalsiferol dalam jumlah yang

memadai, asupan dari makanan (seperti kuning telur, minyak ikan, dan susu yang difortifikasi) akan membantu mempertahankan perkembangan tulang yang normal. Dalam kondisi seperti ini, kolekalsiferol berperan seperti vitamin. Oleh karena itu, kolekalsiferol juga dikenal sebagai vitamin D3 (Martini et al., 2023). Jika kulit tidak dapat memproduksi kolekalsiferol dan zat ini juga tidak terdapat dalam makanan, maka perkembangan tulang menjadi tidak normal dan pemeliharaan tulang menjadi tidak adekuat. Sebagai contoh, anak-anak yang tinggal di daerah dengan langit yang sering mendung dan memiliki pola makan yang kekurangan kolekalsiferol dapat mengalami gangguan perkembangan tulang yang disebut dengan kondisi raktis (Biasucci et al., 2024).



Sumber: Martini et al., 2023

Gambar 2.3. Sumber Vitamin D

## PROSES PENYEMBUHAN LUKA PADA KULIT

Kulit memiliki kemampuan regenerasi yang efektif, bahkan setelah mengalami kerusakan yang cukup berat, karena sel punca tetap bertahan baik pada jaringan epitel maupun jaringan ikat. Kecepatan dan efektivitas perbaikan kulit bervariasi tergantung pada jenis dan lokasi luka, serta usia dan kondisi kesehatan individu. Proses regenerasi kulit setelah cedera melibatkan empat tahap yang saling berhubungan seperti yang terlihat pada Gambar 2.4.

a. Tahap 1: Fase Inflamasi

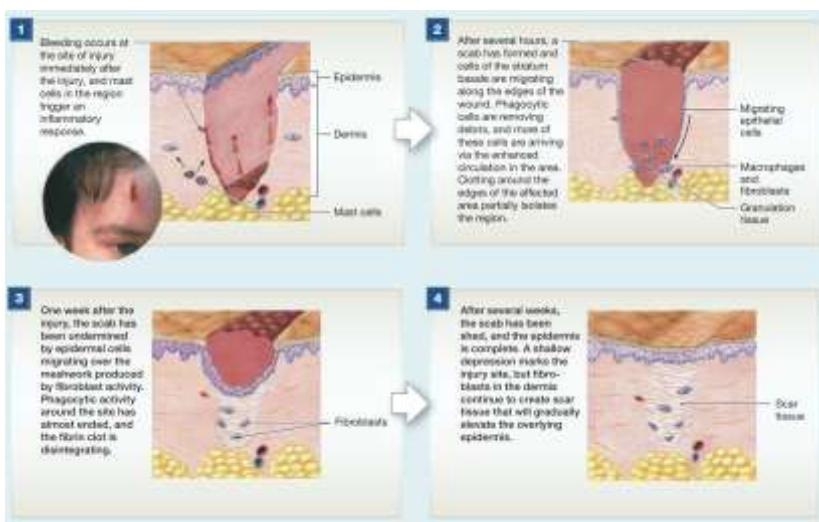
Ketika kerusakan kulit meluas hingga menembus epidermis dan mencapai dermis, perdarahan akan terjadi. Sel-sel imun di area tersebut, termasuk sel mast, akan memicu respons inflamasi (Martini et al., 2023).

b. Tahap 2: Fase Migrasi

Gumpalan darah atau kerak (*scab*) terbentuk di atas luka, berfungsi sebagai penghalang terhadap masuknya mikroorganisme tambahan. Sebagian besar gumpalan ini terdiri dari jaringan fibrin yang tidak larut, yaitu protein berserat yang terbentuk dari protein darah selama proses pembekuan. Warna gumpalan mencerminkan adanya sel darah merah yang terperangkap di dalamnya. Sel-sel pada stratum basale mengalami pembelahan secara cepat dan bermigrasi sepanjang tepi luka untuk menggantikan sel-sel epidermis yang hilang. Secara bersamaan, makrofag melakukan patroli di dermis yang rusak untuk melakukan fagositosis terhadap sisa-sisa jaringan dan patogen (Martini et al., 2023; Venus et al., 2011).

Jika luka mencakup area kulit tipis yang luas, perbaikan dermis harus berlangsung terlebih dahulu sebelum sel-sel epitel dapat menutupi permukaan luka. Pembelahan fibroblas dan sel mesenkimal menghasilkan sel-sel yang bermobilitas tinggi

untuk menginvasi area luka yang lebih dalam. Sel-sel endotel dari pembuluh darah yang rusak juga mulai mengalami pembelahan, dan kapiler-kapiler mengikuti arah migrasi fibroblas, sehingga meningkatkan sirkulasi darah. Kombinasi antara gumpalan darah, fibroblas, dan jaringan kapiler ini disebut jaringan granulasi (*granulation tissue*) (Martini et al., 2023).



Sumber: Martini et al., 2018

Gambar 2.4. Proses Perbaikan Luka Pada Kulit

c. Tahap 3: Fase Proliferasi

Seiring waktu, bagian terdalam dari gumpalan akan terlarut dan jumlah kapiler berkurang. Fibroblas membentuk serat kolagen dan substansi dasar (ground substance). Sel-sel epitel yang bermigrasi mengelilingi gumpalan, membentuk epidermis baru di bawah kerak luka (Martini et al., 2023).

d. Tahap 4: Fase Pembentukan Jaringan Parut

Setelah kerak luka terlepas, epidermis baru yang terbentuk cenderung tipis dan dermis baru mengandung jumlah serat

kolagen yang sangat banyak namun hanya sedikit pembuluh darah. Folikel rambut, kelenjar sebasea dan keringat, sel otot, dan saraf yang rusak berat umumnya tidak dapat dipulihkan; semuanya akan digantikan oleh jaringan fibrosa. Jaringan parut yang terbentuk ini bersifat kaku, berserat, dan non-seluler, menjadi hasil akhir dari proses penyembuhan (Martini et al., 2023).

e. Pasca Penyembuhan

Pembentukan jaringan parut sangat bervariasi antar individu. Sebagai contoh, prosedur pembedahan pada janin tidak meninggalkan jaringan parut. Namun pada beberapa orang dewasa, khususnya yang berkulit gelap, pembentukan jaringan parut dapat terus berlanjut dan menghasilkan parut menebal yang dikenal sebagai keloid (Martini et al., 2023).

## KESIMPULAN

Sistem integumen merupakan sistem organ terbesar dan paling luas dalam tubuh manusia, yang terdiri atas kulit, rambut, kuku, serta kelenjar-kelenjar kulit. Sistem ini tidak hanya berfungsi sebagai pelindung fisik dari berbagai ancaman lingkungan, tetapi juga memainkan peran penting dalam homeostasis, regulasi suhu, ekskresi, imunitas, dan persepsi sensorik. Kulit, sebagai komponen utama sistem integumen, tersusun atas tiga lapisan utama: epidermis, dermis, dan hipodermis, masing-masing dengan struktur dan fungsi yang kompleks dan saling mendukung. Lapisan epidermis berperan penting dalam proteksi dan regenerasi melalui aktivitas keratinosit dan melanosit. Dermis menyediakan kekuatan mekanik, elastisitas, serta dukungan vaskular dan sensorik. Sementara itu, hipodermis berperan sebagai bantalan pelindung, penyimpan energi, dan isolator termal. Fungsi-fungsi fisiologis kulit yang meliputi sintesis vitamin D<sub>3</sub>, ekskresi metabolit, dan pertahanan imun lokal menjadikannya lebih dari sekadar pelapis

tubuh, melainkan organ multifungsi yang vital bagi kelangsungan hidup manusia. Pigmentasi kulit yang dikendalikan oleh melanin dan karoten juga menjadi komponen penting dalam perlindungan terhadap kerusakan akibat sinar ultraviolet serta faktor estetika.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- Biasucci, G., Donini, V., & Cannalire, G. (2024). Rickets Types and Treatment with Vitamin D and Analogues. *Nutrients*, 16(3), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu16030416>
- Lotfollahi, Z. (2024). The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. *Wound Practice and Research*, 32(1), 6–10. <https://doi.org/10.33235/wpr.32.1.6-10>
- Martini, F. H., Nath, J. L., & Bartholomew, E. F. (2023). *Fundamentals of Anatomy & Physiology* (12th Editi). Pearson Education Inc.
- Martini, F. H., Tallitsch, R. B., & Nath, J. L. (2018). *Human Anatomy* (9th Editio). Pearson Education Inc.
- Meléndez-Martínez, A. J., Mandić, A. I., Bantis, F., Böhm, V., Borge, G. I. A., Brnčić, M., Bysted, A., Cano, M. P., Dias, M. G., Elgersma, A., Fikselová, M., García-Alonso, J., Giuffrida, D., Gonçalves, V. S. S., Hornero-Méndez, D., Kljak, K., Lavelli, V., Manganaris, G. A., Mapelli-Brahm, P., ... O'Brien, N. (2022). A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: status quo , applications, patents, and research needs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(8), 1999–2049. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1867959>

- Solano, F. (2020). Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*, 25(7), 1537. <https://doi.org/10.3390/molecules25071537>
- Venus, M., Waterman, J., & McNab, I. (2011). Basic physiology of the skin. *Surgery*, 29(10), 471–474. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2011.06.010>

## BAB 3

### JENIS LUKA

Benni Iskandar

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau (STIFAR Riau), Pekanbaru

E-mail: benniiskandar@stifar-riau.ac.id

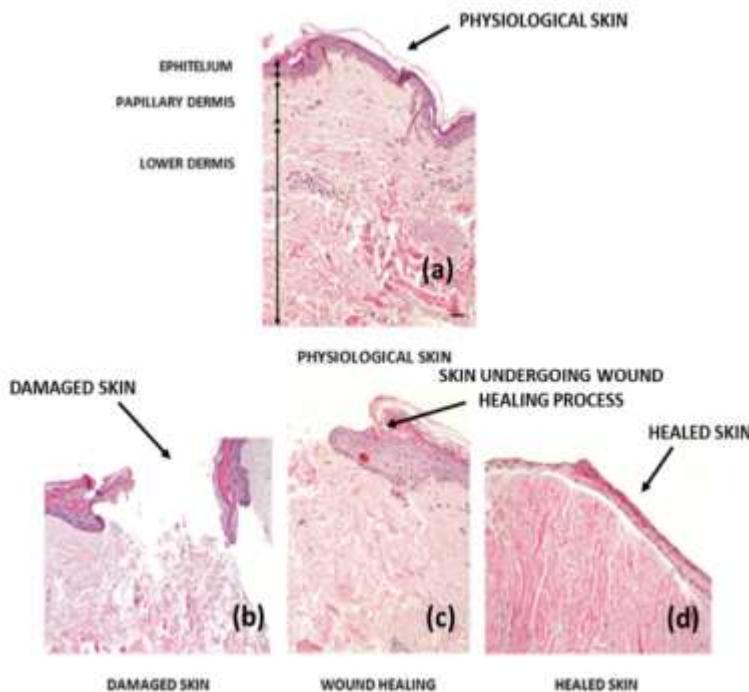
### PENDAHULUAN

Luka merupakan kondisi dimana jaringan tubuh mengalami kerusakan, baik akibat trauma fisik, paparan bahan kimia, suhu ekstrem atau faktor biologis seperti infeksi. Secara umum, luka dapat mengganggu fungsi normal kulit sebagai pelindung utama tubuh sehingga membuka peluang masuknya mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi (Saputra, 2023). Dengan berbagai jenis luka yang dapat terjadi, pemahaman tentang karakteristik dan mekanisme penyembuhannya menjadi penting untuk mendukung penanganan yang tepat (Murwaningsih & Waluyo, 2021).

Jenis luka dapat dikelompokkan berdasarkan berbagai aspek, seperti penyebab, tingkat keparahan atau risiko infeksi. Luka terbuka seperti sayatan atau lecet, sering terjadi dalam aktivitas sehari-hari. Sementara luka tertutup, seperti memar akan lebih sering melibatkan cedera jaringan dalam. Pada tingkat keparahan yang lebih tinggi, seperti luka tusuk yang dalam atau amputasi, risiko komplikasi seperti infeksi atau kerusakan permanen menjadi lebih besar. Faktor-faktor ini menjadikan luka sebagai salah satu tantangan medis yang perlu mendapat perhatian serius (Su et al., 2025).

Proses penyembuhan luka merupakan mekanisme kompleks yang melibatkan regenerasi jaringan dan berbagai respons imun. Proses ini dapat dipengaruhi oleh kondisi kesehatan pasien, jenis luka, dan keberadaan faktor eksternal seperti infeksi atau

pengobatan yang digunakan (Gambar 3.1). Luka akut biasanya sembuh dalam waktu singkat jika ditangani dengan baik, sedangkan luka kronis, seperti ulkus diabetik, membutuhkan perawatan intensif karena penyembuhannya berlangsung lebih lama dan sering kali disertai komplikasi (Chandra, 2020; Tottoli et al., 2020; M. Zhang et al., 2025).



Sumber: Reproduksi dari: Departemen Ilmu Klinik–Bedah, Diagnostik, dan Pediatri, Universitas Pavia (Tottoli et al., 2020)

Gambar 3.1. Tahapan Proses Penyembuhan Luka

**Keterangan :** (a) kulit dalam kondisi fisiologis, (b) kulit yang rusak, (c) kulit yang sedang mengalami proses penyembuhan luka, dan (d) kulit yang telah sembuh. Gambar histologis, pewarnaan hematoksilin–eosin, pembesaran  $10\times$ , skala:  $20 \mu\text{m}$ , panah merah menunjukkan tahapan yang disebutkan.

Selain itu, kemajuan dalam teknologi medis telah memungkinkan pengembangan berbagai pendekatan untuk mempercepat penyembuhan luka. Salah satunya adalah penggunaan bahan-bahan alami dengan potensi terapeutik, seperti ekstrak tanaman. Dalam hal ini, tanaman seperti *Phyllanthus niruri* telah lama dikenal memiliki kandungan bioaktif yang dapat berperan dalam mengatasi infeksi, mengurangi peradangan, dan mempercepat regenerasi jaringan. Penelitian lebih lanjut mengenai pemanfaatan bahan alami dalam pengobatan luka menjadi relevan untuk mendukung pengembangan terapi yang lebih aman dan efektif (Arif et al., 2024; Hafidh et al., 2024). Dengan memahami jenis luka, mekanisme penyembuhan, dan inovasi terapi yang tersedia, diharapkan dapat ditemukan solusi untuk mengatasi tantangan medis yang berkaitan dengan penanganan luka. Pendekatan ini tidak hanya bertujuan untuk mempercepat penyembuhan, tetapi juga untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mencegah komplikasi yang berpotensi fatal. Oleh karena itu, penelitian tentang luka dan penyembuhannya terus berkembang sebagai bagian dari upaya meningkatkan pelayanan kesehatan (Hutauruk et al., 2022).

#### **A. Berdasarkan Penyebab Luka**

Luka dapat dikelompokkan berdasarkan penyebabnya, yang mengacu pada mekanisme utama yang menyebabkan kerusakan pada jaringan tubuh. Setiap jenis penyebab luka memiliki karakteristik spesifik yang memengaruhi bagaimana luka tersebut ditangani, risiko komplikasinya, dan proses penyembuhannya. Berikut adalah penjelasan rinci tentang beberapa penyebab utama luka (Hutauruk et al., 2022; Saputra, 2023; M. Zhang et al., 2025):

## **1. Luka Akibat Trauma Fisik**

Luka fisik terjadi akibat benturan, adanya gesekan atau tekanan pada jaringan tubuh. Contoh luka ini meliputi luka lecet, luka sayatan, luka tusuk, memar dan patah tulang yang menembus kulit. Penyebab trauma fisik bisa beragam, seperti kecelakaan, jatuh, atau terkena benda tajam. Luka jenis ini sering kali memerlukan perawatan segera untuk menghentikan perdarahan, membersihkan area luka, dan mencegah infeksi. Dalam beberapa kasus, seperti trauma berat, intervensi bedah mungkin diperlukan untuk memperbaiki kerusakan jaringan.

## **2. Luka Akibat Paparan Suhu Ekstrem**

Luka ini mencakup luka bakar akibat suhu tinggi dan luka dingin (*frostbite*) akibat suhu rendah. Luka bakar dapat terjadi karena paparan api, air panas, bahan kimia atau radiasi. Luka ini sering kali diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahannya, mulai dari derajat pertama hingga derajat ketiga. Sebaliknya luka akibat suhu dingin terjadi ketika jaringan tubuh membeku, menyebabkan kerusakan sel yang serius. Penanganan luka akibat suhu ekstrem memerlukan perhatian khusus untuk mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut dan komplikasi seperti infeksi atau kehilangan anggota tubuh.

## **3. Luka Akibat Paparan Bahan Kimia**

Paparan bahan kimia, seperti asam, basa kuat atau bahan beracun lainnya dapat menyebabkan luka serius pada kulit atau jaringan dalam. Jenis luka ini sering disebut sebagai luka kimia. Kerusakan yang ditimbulkan tergantung pada jenis bahan kimia, konsentrasi dan durasi paparan. Luka kimia memerlukan penanganan segera, seperti pembilasan dengan air bersih untuk menghilangkan bahan kimia dari

kulit dan perawatan medis lanjutan untuk mengatasi kerusakan jaringan.

#### **4. Luka Akibat Infeksi atau Faktor Biologis**

Beberapa luka disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, jamur, atau parasit. Contoh luka biologis meliputi abses, ulkus diabetik dan luka gigitan hewan. Luka yang terinfeksi sering kali menimbulkan gejala tambahan, seperti pembengkakan, kemerahan, nanah dan nyeri. Penanganan luka ini melibatkan pemberian antibiotik atau antimikroba, selain perawatan luka yang memadai untuk mencegah penyebaran infeksi ke jaringan lain.

#### **5. Luka Akibat Radiasi**

Luka radiasi terjadi akibat paparan sinar radiasi, seperti sinar UV dari matahari atau radiasi pengion dalam terapi kanker. Luka ini dapat menyebabkan kerusakan kulit, jaringan dalam, bahkan hingga ke DNA sel. Kerusakan akibat radiasi sering kali bersifat progresif dan memerlukan perawatan jangka panjang untuk mengurangi dampak lanjutannya, seperti risiko infeksi atau perubahan fungsi jaringan.

Setiap jenis luka yang disebabkan oleh faktor-faktor di atas memiliki pendekatan terapi yang berbeda. Pemahaman terhadap penyebab luka sangat penting untuk menentukan tindakan medis yang sesuai, mengoptimalkan proses penyembuhan, serta meminimalkan risiko komplikasi yang dapat memperburuk kondisi pasien (Blaise et al., 2024).

### **B. Berdasarkan Keadaan Luka**

Pengelompokan luka berdasarkan keadaan luka mengacu pada kondisi luka yang terbentuk, baik dari segi kebersihan,

tingkat kerusakan jaringan, maupun risiko terjadinya infeksi. Klasifikasi ini penting untuk menentukan strategi perawatan yang paling efektif dan meminimalkan komplikasi. Berikut adalah penjelasan rinci tentang jenis-jenis luka berdasarkan keadaan luka (Y. Zhang et al., 2025):

### **1. Luka Bersih (*Clean Wound*)**

Luka bersih adalah luka yang tidak terkontaminasi oleh mikroorganisme, sehingga risikonya rendah. Biasanya, luka ini terjadi pada prosedur pembedahan yang dilakukan di lingkungan steril, seperti operasi elektif tanpa adanya pembukaan saluran pencernaan, saluran kemih, atau saluran pernapasan. Luka bersih memiliki peluang penyembuhan yang cepat karena tidak ada faktor penghambat, seperti kotoran atau bakteri. Penanganan luka ini cukup sederhana, biasanya hanya memerlukan penutupan dengan jahitan steril dan perawatan luka dasar.

### **2. Luka Bersih Terkontaminasi (*Clean-Contaminated Wound*)**

Luka ini terjadi ketika luka bersinggungan dengan kondisi yang memungkinkan masuknya mikroorganisme, seperti operasi pada saluran pencernaan, saluran kemih, atau saluran pernapasan. Meski demikian, tingkat kontaminasi pada luka ini masih rendah, sehingga risiko infeksi tetap terkendali. Penanganannya melibatkan penggunaan antiseptik dan, jika diperlukan, pemberian antibiotik profilaksis untuk mencegah perkembangan infeksi.

### **3. Luka Terkontaminasi (*Contaminated Wound*)**

Luka terkontaminasi terjadi akibat masuknya mikroorganisme ke dalam luka, misalnya karena trauma yang terjadi di lingkungan tidak steril, seperti luka akibat

kecelakaan atau luka tusuk benda tajam yang kotor. Luka ini juga dapat terjadi pada operasi darurat di mana kontrol sterilisasi sulit dilakukan. Luka terkontaminasi memiliki risiko infeksi yang cukup tinggi, sehingga perawatan harus dilakukan dengan segera. Langkah-langkah seperti pembersihan luka, pengangkatan jaringan mati (*debridement*), dan pemberian antibiotik sangat diperlukan untuk mencegah infeksi lebih lanjut.

#### 4. Luka Terinfeksi (*Infected Wound*)

Luka terinfeksi adalah luka yang telah menunjukkan tanda-tanda infeksi, seperti pembengkakan, kemerahan, nyeri, keluarnya nanah, atau bahkan demam sistemik. Infeksi terjadi karena bakteri atau mikroorganisme lain berkembang biak di dalam luka, mengganggu proses penyembuhan. Contoh luka ini meliputi abses, ulkus diabetik, atau luka pascaoperasi yang mengalami kontaminasi berat. Penanganan luka terinfeksi memerlukan pendekatan yang komprehensif, termasuk pembersihan luka intensif, pengangkatan jaringan terinfeksi, penggunaan antibiotik sistemik dan terapi suportif untuk meningkatkan daya tahan tubuh pasien.

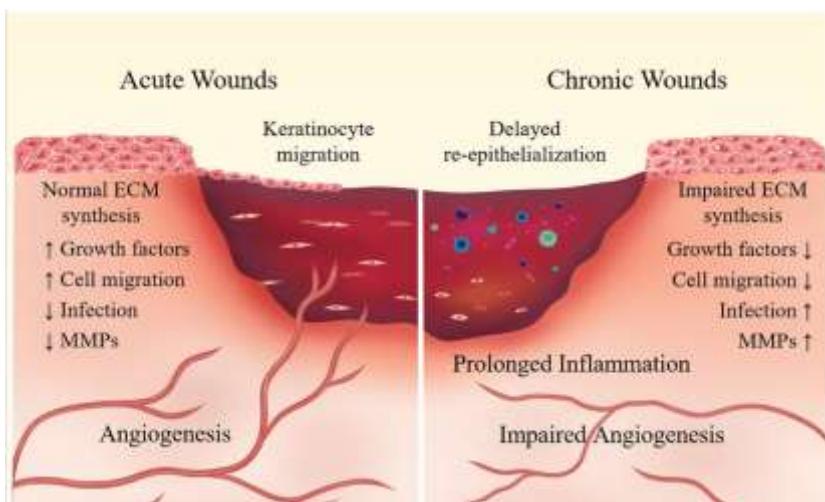
#### 5. Luka Kronis (*Chronic Wound*)

Luka kronis adalah luka yang tidak menunjukkan tanda-tanda penyembuhan meskipun telah diberikan perawatan dalam waktu yang cukup lama. Kondisi ini sering terjadi pada pasien dengan gangguan kesehatan tertentu, seperti diabetes mellitus, gangguan pembuluh darah, atau malnutrisi. Contoh luka kronis meliputi ulkus kaki diabetik, luka tekan (*pressure ulcer*), atau luka arteri. Penanganan luka kronis memerlukan pendekatan multidisiplin, termasuk perbaikan kondisi umum pasien, pemberian terapi luka

khusus (seperti terapi oksigen hiperbarik) dan kontrol terhadap faktor-faktor yang memperburuk luka, seperti tekanan atau gesekan (Gambar 3.2).

## 6. Luka Akut (*Acute Wound*)

Luka akut adalah luka yang terjadi secara tiba-tiba dan biasanya sembuh dalam waktu yang relatif singkat jika diberikan perawatan yang tepat. Luka ini mencakup luka sayatan, luka lecet, atau luka bakar ringan. Penanganan luka akut bertujuan untuk mempercepat penyembuhan dengan cara menghentikan perdarahan, membersihkan luka, dan memberikan proteksi terhadap infeksi



Sumber: Chandra, 2020; GIRI, 2021

Gambar 3.2. Luka Akut dan Luka Kronik

Pengelompokan luka berdasarkan keadaan luka sangat membantu dalam menentukan strategi perawatan yang sesuai. Penanganan yang efektif tidak hanya bergantung pada kondisi luka saat itu, tetapi juga pada pemahaman menyeluruh tentang

penyebab luka, tingkat keparahan, dan faktor-faktor yang dapat memengaruhi proses penyembuhan (GIRI, 2021).

### **C. Berdasarkan Tingkat Keparahan**

Klasifikasi luka berdasarkan tingkat keparahan mengacu pada sejauh mana kerusakan jaringan yang terjadi, baik secara superfisial maupun mendalam. Penilaian tingkat keparahan ini penting karena menentukan urgensi perawatan, jenis terapi yang dibutuhkan, serta potensi komplikasi yang mungkin terjadi. Berikut adalah penjelasan rinci tentang klasifikasi luka berdasarkan tingkat keparahan (Kristanto & Kalangi, 2013):

#### **1. Luka Ringan (*Minor Wound*)**

Luka ringan merupakan luka yang hanya melibatkan lapisan permukaan kulit, seperti epidermis dan sebagian kecil dermis, tanpa kerusakan pada jaringan yang lebih dalam. Contoh luka ringan meliputi lecet akibat gesekan, goresan kecil, atau luka potong dangkal. Luka ini biasanya tidak menimbulkan perdarahan berat dan memiliki risiko infeksi yang rendah. Perawatan luka ringan relatif sederhana, seperti membersihkan luka dengan antiseptik, memberikan salep antibiotik topikal, dan menutup luka dengan perban steril untuk melindunginya dari kontaminasi.

#### **2. Luka Sedang (*Moderate Wound*)**

Luka sedang mencakup luka yang lebih dalam daripada luka ringan, dengan kerusakan yang mungkin melibatkan lapisan dermis secara penuh dan bahkan mencapai jaringan subkutan. Luka ini biasanya terjadi akibat trauma seperti luka robek, luka tusuk, atau luka bakar tingkat dua. Luka sedang sering kali disertai perdarahan yang lebih signifikan dan berisiko tinggi terhadap infeksi jika tidak segera ditangani. Penanganan luka sedang melibatkan pembersihan

luka secara menyeluruh, jahitan jika diperlukan, dan pengawasan terhadap tanda-tanda infeksi. Luka ini juga membutuhkan perhatian medis lebih lanjut untuk memastikan proses penyembuhan berjalan optimal.

### **3. Luka Berat (*Severe Wound*)**

Luka berat adalah luka yang melibatkan kerusakan jaringan yang sangat parah, sering kali meliputi otot, tendon, pembuluh darah, atau bahkan tulang. Contoh luka berat termasuk amputasi, luka tusuk yang dalam, luka robek besar, atau luka bakar tingkat tiga. Luka berat biasanya disertai dengan perdarahan hebat dan berpotensi mengancam nyawa jika tidak segera diberikan pertolongan. Penanganan luka berat memerlukan perhatian medis darurat, seperti menghentikan perdarahan, menjaga stabilitas pasien, dan mencegah syok. Proses perawatan luka ini sering kali melibatkan tindakan bedah, seperti pembedahan rekonstruktif atau cangkok kulit, serta penggunaan antibiotik sistemik untuk mencegah infeksi.

### **4. Luka Kritis (*Critical Wound*)**

Luka kritis adalah luka yang sangat berat dan kompleks sehingga dapat mengancam fungsi vital tubuh atau kehidupan pasien secara langsung. Luka ini sering terjadi akibat trauma berat seperti kecelakaan lalu lintas, ledakan, atau cedera akibat senjata. Luka kritis dapat melibatkan banyak sistem tubuh sekaligus, seperti kerusakan organ internal, kehilangan darah dalam jumlah besar, atau cedera tulang yang parah. Penanganan luka kritis memerlukan perawatan intensif di rumah sakit, termasuk resusitasi cairan, pembedahan darurat, dan perawatan intensif untuk memantau stabilitas pasien. Luka ini juga membutuhkan

rehabilitasi jangka panjang untuk memulihkan fungsi tubuh yang terdampak.

### 5. Luka Kronis (*Chronic Wound*)

Meskipun luka kronis sering dikategorikan berdasarkan kondisi luka, dalam konteks keparahan, luka ini dapat dianggap sebagai luka berat yang gagal sembuh dalam waktu yang normal. Luka kronis, seperti ulkus diabetik atau luka tekan, memerlukan perhatian khusus karena tidak hanya melibatkan kerusakan jaringan yang mendalam tetapi juga sering disertai komplikasi seperti infeksi kronis atau gangguan pembuluh darah. Luka kronis membutuhkan pendekatan multidisiplin, termasuk terapi luka modern, kontrol penyakit penyerta, dan perhatian terhadap faktor-faktor yang menghambat penyembuhan.

Klasifikasi luka berdasarkan tingkat keparahan memberikan panduan yang jelas dalam menentukan prioritas dan metode perawatan. Penanganan yang sesuai dapat mencegah komplikasi lebih lanjut, mempercepat proses penyembuhan, dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Hutauruk et al., 2022; Saputra, 2023).

## D. Berdasarkan Penyembuhan

Klasifikasi luka berdasarkan penyembuhan menggambarkan proses regenerasi jaringan yang terjadi setelah luka terbentuk. Proses penyembuhan ini sangat dipengaruhi oleh jenis luka, tingkat keparahan, kondisi tubuh pasien, dan keberadaan infeksi. Berikut adalah penjelasan detail mengenai jenis luka berdasarkan penyembuhannya (Chandra, 2020; GIRI, 2021):

### 1. Luka Akut

Luka akut adalah luka yang memiliki durasi penyembuhan yang relatif singkat. Proses penyembuhan luka ini terjadi

secara normal melalui tiga fase penyembuhan utama: inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Luka akut biasanya mulai sembuh dalam hitungan hari hingga minggu tanpa komplikasi besar jika ditangani dengan tepat.

- **Contoh:** Luka sayatan akibat pisau, luka lecet ringan, atau luka bakar tingkat pertama.
- **Ciri-ciri:** Tidak terdapat jaringan mati atau infeksi dan luka memiliki aliran darah yang cukup untuk mendukung proses penyembuhan.

## 2. Luka Kronis

Luka kronis adalah luka yang tidak kunjung sembuh dalam waktu yang normal, biasanya lebih dari 12 minggu. Kondisi ini sering kali disebabkan oleh faktor-faktor seperti infeksi kronis, gangguan sirkulasi darah, atau penyakit penyerta seperti diabetes. Luka kronis memerlukan perhatian medis yang lebih intensif, termasuk penggunaan teknik modern seperti terapi tekanan negatif atau cangkok kulit (Ma et al., 2025).

- **Contoh:** Ulkus diabetik, luka tekan (decubitus) atau luka akibat insufisiensi vena.
- **Ciri-ciri:** Terdapat jaringan nekrotik, perdarahan minimal, dan risiko tinggi infeksi. Luka sering kali melibatkan peradangan kronis tanpa tanda-tanda regenerasi jaringan yang baik.

## 3. Luka Primer (*Primary Intention Wound Healing*)

Luka primer adalah jenis luka yang tepi-tepiya dapat dirapatkan atau dijahit sehingga penyembuhan terjadi dengan cepat dan bekas luka minimal. Luka ini sering kali terjadi akibat tindakan operasi atau luka potong yang bersih (M. Zhang et al., 2025).

- **Contoh:** Luka operasi yang dijahit atau luka sayatan kecil akibat benda tajam.
- **Ciri-ciri:** Tepi luka rapat, jaringan granulasi cepat terbentuk, dan risiko infeksi rendah.

#### 4. Luka Sekunder (*Secondary Intention Wound Healing*)

Luka sekunder adalah jenis luka yang dibiarkan sembuh secara alami tanpa dijahit. Proses penyembuhan terjadi dari dasar luka ke arah permukaan, membutuhkan waktu lebih lama, dan sering meninggalkan jaringan parut (Wang et al., 2025).

- **Contoh:** Luka robek besar, luka terinfeksi, atau luka dengan kehilangan jaringan.
- **Ciri-ciri:** Tepi luka tidak dapat dirapatkan, membutuhkan pembersihan rutin, dan sering kali membutuhkan perawatan untuk mencegah infeksi.

#### 5. Luka Tertier (*Tertiary Intention Wound Healing*)

Luka tertier, atau penyembuhan dengan intensi tersier, terjadi ketika luka awalnya dibiarkan terbuka untuk mengurangi risiko infeksi dan kemudian dijahit atau dirapatkan setelah beberapa hari. Proses ini sering diterapkan pada luka yang berisiko tinggi terinfeksi (Wang et al., 2025).

- **Contoh:** Luka yang sangat kontaminasi akibat trauma atau luka gigitan hewan.
- **Ciri-ciri:** Luka awalnya terbuka, perawatan melibatkan pengawasan ketat terhadap tanda-tanda infeksi, dan dijahit setelah kondisi luka stabil.

Pengetahuan tentang jenis penyembuhan luka ini penting untuk menentukan pendekatan perawatan yang paling efektif. Dengan memahami proses penyembuhan, petugas medis dapat

memberikan intervensi yang sesuai untuk mendukung regenerasi jaringan dan mencegah komplikasi yang lebih serius (Salehi et al., 2025).

## **KESIMPULAN**

Luka adalah gangguan pada jaringan tubuh yang dapat terjadi akibat berbagai faktor seperti trauma fisik, paparan suhu ekstrem, bahan kimia, aliran listrik, infeksi mikroorganisme, atau radiasi. Berdasarkan penyebabnya, luka dikategorikan menjadi luka trauma, termal, kimia, elektrik, biologis, dan radiasi, masing-masing dengan karakteristik dan mekanisme kerusakan yang berbeda. Selain itu, luka dapat diklasifikasikan berdasarkan keadaan menjadi luka terbuka, seperti sayatan dan lecet, atau luka tertutup, seperti memar atau cedera jaringan dalam.

Dari segi tingkat keparahan, luka dibedakan menjadi luka ringan, sedang, dan berat, yang menentukan kebutuhan akan perawatan medis. Luka juga dapat dikelompokkan berdasarkan risiko infeksi, mulai dari luka bersih yang steril hingga luka terinfeksi dengan tanda-tanda infeksi seperti nanah dan pembengkakan. Pemahaman mendalam tentang jenis-jenis luka sangat penting untuk menentukan penanganan yang tepat guna mempercepat proses penyembuhan dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Arif, J., Nasution, A. N., Nasution, S. W., Widowati, W., Dewi, N. S. M., & Kusuma, H. S. W. (2024). Antioxidant Activities And Potential Wound Healing Effects Of Meniran (*Phyllanthus niruri*) Extract Gel. *Folia Medica Indonesiana* (2355-8393), 60(1).
- Blaise, S., Malloizel-Delaunay, J., & Nou, M. (2024). Diagnosis of a chronic wound in the special case of a vascular

- malformation: A proposal of the Wound and Healing Group of the French Society of Vascular Medicine. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, 49(2), 103-111. <Https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2024.03.003>
- Chandra, S. (2020). Uji Farmakologi Plaster Patch Dari Limbah Kulit Bawang Merah (*Allium Cepa Aggregatum* Group) Untuk Penyembuhan Luka Sayat Ditinjau Dari Berbagai Studi Literatur.
- GIRI, M. D. S. (2021). *Efektivitas krim ekstrak daun dadap serep (erythrina subumbrans (hassk.) Merr.) Terhadap kepadatan kolagen kulit tikus putih galur wistar yang mengalami luka bakar derajat ii a universitas mahasaraswati denpasar*].
- Hafidh, M., Dwiyanti, R. D., Insana, A., & Muhlisin, A. (2024). Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale* var *Rubrum*), Daun Kelor (*Moringa oleifera*), dan Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* L.) Sebagai Antibakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Karya Generasi Sehat*, 2(2).
- Hutauruk, U. R., Yu, F. J., Natali, O., & Nasution, S. W. (2022). Effectiveness Comparison of Bandotan Leaves With *Aloe Vera* in Repair of Burn Wound on Rats Based on Burn Wound Diameter. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 4(3), 656-667.
- Kristanto, E. G., & Kalangi, S. J. (2013). Penentuan Derajat Luka Dalam Visum Et Repertum Pada Kasus Luka Bakar. *Jurnal Biomedik: JBM*, 5(3).
- Ma, D.-j., Li, T.-h., Yang, S.-y., Yu, J.-j., Li, S.-t., Yu, Y., Liu, Y., Zang, J., Kong, L., & Li, X.-t. (2025). Self-assembling *Bletilla* polysaccharide nanogels facilitate healing of acute and infected wounds via inflammation control and antibacterial activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 299, 140125.

Https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.1401

25

Murwaningsih, E., & Waluyo, A. (2021). Manajemen Perawatan Luka Akut. *Journal of telenursing (joting)*, 3(2), 546-554.

Salehi, P., Heidarizadeh, F., Motamedi, H., & Makvandi, P. (2025). Chitosan/alginate hydrogel adorned with nanoemulsions for potential wound healing: Fabrication, characterization, and biocompatibility evaluation. *Alexandria Engineering Journal*, 117, 45-52.  
Https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aej.2024.12.101

Saputra, D. (2023). Tinjauan Komprehensif tentang Luka Bakar: Klasifikasi, Komplikasi dan Penanganan. *Scientific Journal*, 2(5), 197-208.

Su, C.-Y., Liu, T.-Y., Wang, H.-V., Hughes, M. W., Chuong, C.-M., & Yang, W.-C. (2025). Histological Characterization of  $\gamma\delta$  T Cells in Cutaneous Wound Healing in Fraser's dolphins (*Lagenodelphis hosei*). *Developmental & Comparative Immunology*, 105326.  
Https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dci.2025.105326

Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8).  
Https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735

Wang, Z., Sun, Y., Dong, P., Wang, J., Wang, L., Zhao, A., Qu, G., Li, H., Maheshika Gunarathne, K. D., Zhang, W., Chen, Y., & Meng, X. (2025). Thermosensitive-based synergistic antibacterial effects of novel LL37@ZPF-2 loaded poloxamer hydrogel for infected skin wound healing. *International Journal of Pharmaceutics*, 670, 125210.  
Https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.1252

10

Zhang, M., Wang, Y., Yin, X., Xue, M., Zhao, X., Zheng, R., Qiu, J., & Zhu, Z. (2025). Chlorogenic acid-assisted dopamine-sodium alginate composite nanofiber membranes for promoting wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 123298.

[Https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.123298](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.123298)

Zhang, Y., Chen, Y., Li, K., Chen, C., Hu, Y., & Li, X. (2025). Ghrelin promotes chronic diabetic wound healing by regulating keratinocyte proliferation and migration through the ERK1/2 pathway. *Peptides*, 184, 171350. [Https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.peptides.2025.171350](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.peptides.2025.171350)



## BAB 4

### LUKA BAKAR

Debby Hatmalyakin  
STIKes YARSI, Pontianak  
E-mail: debbyhatmal23@gmail.com

### PENDAHULUAN

Luka bakar adalah masalah serius yang dapat terjadi kapan saja dan di mana saja. Ketika terjadi secara tiba-tiba dan tidak terduga, luka bakar berubah menjadi kondisi yang sangat parah dan kritis yang harus segera ditangani untuk menyelamatkan nyawa seseorang (Jeschke et al., 2020). Luka bakar adalah masalah kesehatan masyarakat global, yang menyebabkan sekitar 180.000 kematian setiap tahunnya. Mayoritas terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah dan hampir dua pertiganya terjadi di Wilayah Afrika dan Asia Tenggara. Di banyak negara berpenghasilan tinggi, tingkat kematian akibat luka bakar telah menurun, dan tingkat kematian anak akibat luka bakar saat ini lebih dari 7 kali lipat lebih tinggi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah daripada di negara-negara berpenghasilan tinggi (*World Health Organization, 2023*).

Angka kejadian luka bakar di Indonesia sangat tinggi. Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar, menyatakan bahwa di Indonesia dari tahun 2014-2018 telah terjadi peningkatan kejadian luka bakar sebanyak 35%. Pada tahun 2018 sebanyak 1.701 (20,19%), tahun 2017 sebanyak 1.570 (18,64%), tahun 2016 sebanyak 1.432 (17,03%), tahun 2015 sebanyak 1.387 (16,46%), dan tahun 2014 sebanyak 1.209 (14,35%) kejadian luka bakar. Prevalensi luka bakar di Indonesia sebesar 2,2% yang terjadi di sejumlah provinsi yaitu Nangroe Aceh Darussalam (5,2%), Kepulauan Riau (3,8%) dan prevalensi

tertinggi di Provinsi Bali yaitu (6,8%). Provinsi Bali merupakan salah satu wilayah dengan prevalensi luka bakar tertinggi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

## **DEFINISI LUKA BAKAR**

Luka bakar adalah kerusakan pada kulit tubuh yang disebabkan oleh paparan eksternal, seperti panas, dingin, sinar ultraviolet, radiasi, listrik, bahan kimia, atau gesekan. Luka bakar dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan kulit dan struktur di bawahnya (Dobson et al., 2024). Luka bakar mengakibatkan jaringan parut fisik dan psikologis seumur hidup, menyebabkan rasa sakit dan memengaruhi kesehatan mental, kualitas hidup, kemampuan untuk kembali bekerja, dan kematian (Woolard et al., 2021). *American Burn Association* (ABA) melaporkan bahwa, secara keseluruhan, luka bakar api masih menjadi mayoritas cedera di Amerika Serikat (41%), dengan luka bakar air panas di urutan kedua sebesar 31%. Luka bakar akibat bahan kimia (3,5%) dan luka bakar akibat listrik (3,6%) lebih jarang terjadi. Luka bakar pada anak usia 5 tahun cenderung berupa luka melepuh, dengan peningkatan luka bakar yang berhubungan dengan api seiring bertambahnya usia. Di seluruh dunia, luka bakar pada populasi lansia semakin meningkat, dan sebagian besar disebabkan oleh api. Namun, cedera melepuh juga meningkat secara substansial. Terakhir, tergantung pada lingkungan, cedera luka bakar lebih sering terjadi pada beberapa populasi yang rentan, seperti mereka yang menderita epilepsi (Jeschke et al., 2020).

## **ETIOLOGI LUKA BAKAR**

Luka bakar dapat disebabkan oleh beberapa kondisi berupa (Nadya & Usiono, 2023):

a. *Scald Burn*

*Scald Burn* merupakan kerusakan pada kulit karena uap panas, terkena air panas sering terjadi dalam masyarakat. Air pada suhu 69 derajat Celsius menyebabkan luka bakar parsial atau dalam waktu hanya dalam 3 detik.

b. *Flamer Burns*

Dapat disebabkan oleh kebakaran rumah seperti penggunaan detector asap, kebakaran yang berhubungan dengan merokok, penyalahgunaan cairan yang mudah terbakar, tabrakan kendaraan bermotor dan kain terbakar oleh kompor atau pemanas ruangan.

c. *Flash Burns*

Luka bakar yang disebabkan oleh ledakan gas alam, propane, butane, minyak destilasi alkohol, cairan mudah terbakar dan kain.

d. *Contact Burns*

Luka bakar yang disebabkan dari logam panas, plastic, gelas atau batu panas seperti setrika, oven dan bara kayu.

e. *Chemical Burns*

Luka bakar yang diakibatkan oleh iritasi zat kimia, yang bersifat asam kuat atau basa kuat.

f. *Electrical Burns*

*Electrical Burns* dapat disebabkan oleh benda-benda yang dialiri arus listrik.

g. *Radiation*

Luka bakar akibat radiasi yang disebabkan oleh paparan sumber radioaktif. Contohnya terpapar sinar matahari terlalu lama.

## **KLASIFIKASI LUKA BAKAR**

Ketika mengkategorikan luka bakar, faktor utama yang perlu dipertimbangkan adalah kedalaman. Untuk menentukan kedalaman luka bakar secara akurat, empat komponen penting

harus dievaluasi: penampilan, memucat karena tekanan, rasa sakit, dan sensasi. Keempat komponen ini mengklasifikasikan luka bakar ke dalam beberapa tingkatan berdasarkan ketebalannya menurut *American Burn Criteria*.

Luka bakar adalah proses yang kompleks dan harus didokumentasikan dengan fokus pada penyakit penyerta pasien dan mekanisme luka. Mengetahui struktur kulit sangat penting dalam mengidentifikasi kedalaman luka bakar yang tepat. Kulit terdiri dari 2 lapisan: epidermis dan dermis. Lapisan terluar, epidermis, mengandung banyak lapisan dan komponen sel yang signifikan seperti melanosit dan keratinosit. Di bawah epidermis terdapat dermis, yang terdiri dari dermis papiler superfisial dan dermis retikuler dalam. Dermis papiler tipis dan terdiri dari kapiler dan berbagai jaringan ikat seperti elastin, terutama kolagen tipe III, dan serat retikuler. Dermis retikuler lebih padat dan mengandung lebih banyak elastin yang terorganisir, kolagen tipe I dan III, dan pembuluh darah yang lebih besar daripada dermis papiler. Epidermis terutama bertindak sebagai lapisan pelindung yang mencegah kehilangan cairan, sedangkan dermis memberikan elastisitas dan kekuatan kulit. Adapun klasifikasi luka bakar dijelaskan sebagai berikut (Warby & Maani, 2023):

a. *Superficial Burns*

Luka bakar superfisial (tingkat pertama) hanya melibatkan kulit ari. Luka bakar ini dapat berwarna merah muda hingga merah, tanpa melepuh, kering, dan dapat terasa cukup nyeri. Luka bakar superfisial akan sembuh tanpa jaringan parut dalam waktu 5 hingga 10 hari

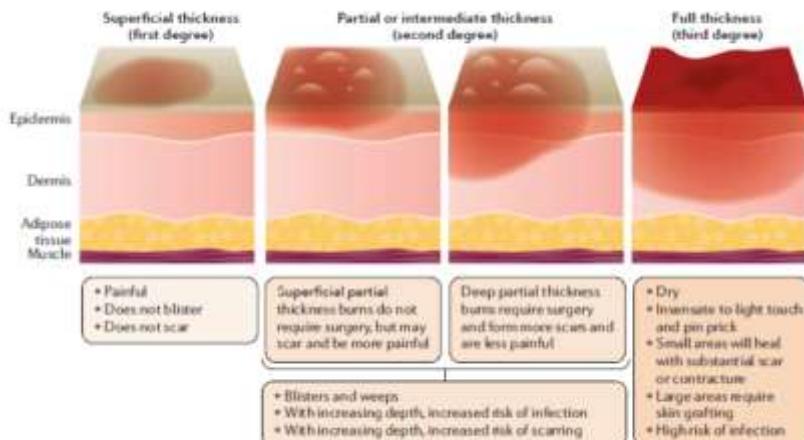
b. *Partial-Thickness Burns*

Luka bakar tingkat dua, juga dikenal sebagai luka bakar dengan ketebalan parsial dangkal, memengaruhi lapisan dangkal dermis. Lepuh sering terjadi dan mungkin masih utuh saat pertama kali dievaluasi. Setelah lepuh terbuka, dasar luka akan berwarna merah atau merah muda dan akan

memucat karena tekanan. Luka bakar ini sangat menyakitkan. Penyembuhan biasanya terjadi dalam waktu 2 hingga 3 minggu dengan jaringan parut minimal. Luka bakar dengan ketebalan parsial yang dalam melibatkan dermis retikuler yang lebih dalam. Mirip dengan luka bakar dengan ketebalan parsial dangkal, luka bakar ini juga dapat muncul dengan lepuh yang utuh. Setelah lepuh terkelupas, lapisan luka di bawahnya akan berbintik-bintik dan akan memucat perlahan karena tekanan. Pasien dengan luka bakar dengan ketebalan parsial mengalami rasa sakit yang minimal, yang mungkin hanya muncul jika ada tekanan yang dalam. Luka bakar ini dapat sembuh tanpa pembedahan, tetapi memerlukan waktu lebih lama, dan jaringan parut tidak dapat dihindari.

c. *Full-Thickness Burns*

Luka bakar tingkat tiga, juga dikenal sebagai luka bakar dengan ketebalan penuh, adalah yang paling parah dan memengaruhi lapisan kulit epidermis dan dermis. Luka bakar ini juga meluas ke jaringan subkutan. Luka bakar ini menghasilkan penampilan yang kasar, kaku, dan kering. Pada kedalaman ini, area yang terkena tidak memucat di bawah tekanan karena suplai darah yang terganggu. Saraf pada kedalaman ini juga rusak, sehingga pasien tidak mengalami sensasi atau rasa sakit. Luka bakar ini membutuhkan waktu lebih dari 8 minggu untuk sembuh dan memerlukan perawatan bedah. Gambar 4.1. di bawah ini menunjukkan klasifikasi luka bakar.



Sumber: Jeschke et al., 2020

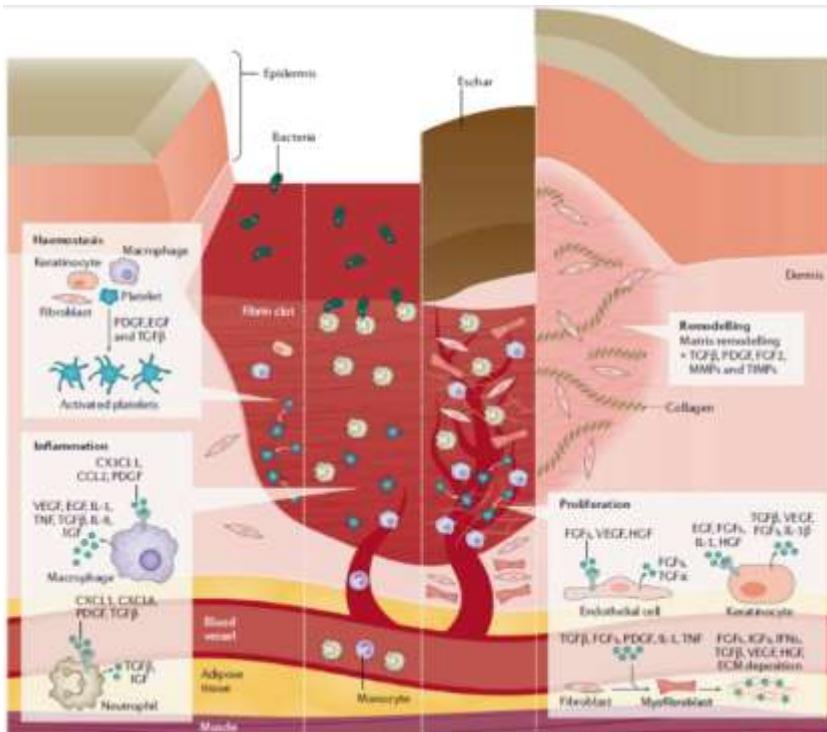
Gambar 4.1. Klasifikasi Luka Bakar

## PATOFSIOLOGI LUKA BAKAR

### a. Cedera Awal

Segera setelah cedera, luka bakar dapat dibagi menjadi tiga zona: zona koagulasi (dengan kerusakan paling banyak di bagian tengah); zona stasis atau zona iskemia (ditandai dengan penurunan perfusi yang berpotensi untuk diselamatkan); dan zona hiperaemia (daerah terluar luka yang ditandai dengan peningkatan vasodilatasi inflamasi). Tingkat cedera seluler bervariasi tergantung pada zona cedera dan mencakup spektrum dari autofagi seluler langsung dalam 24 jam pertama setelah cedera, apoptosis yang tertunda 24-48 jam setelah cedera luka bakar dan adanya stres oksidatif yang dapat dibalik. Penyembuhan alami luka ini melibatkan fase dinamis dan tumpang tindih yang mencakup fase inflamasi, yang dimulai oleh neutrofil dan monosit yang berpindah ke lokasi cedera melalui vasodilatasi lokal (Gambar 4.2). Fase inflamasi ini secara alami berfungsi untuk mendegradasi jaringan nekrotik dan memulai rangkaian sinyal yang diperlukan untuk perbaikan

luka. Setelah respon inflamasi, aktivasi keratinosit dan fibroblas melalui berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan membantu mengantarkan fase proliferasi yang bertujuan untuk mengembalikan perfusi vaskular dan selanjutnya meningkatkan penyembuhan luka. akhir penyembuhan melibatkan pembentukan kembali luka, di mana kolagen dan elastin disimpan dan secara terus menerus mengubah fibroblas menjadi miofibroblas. Seiring waktu, keseimbangan antara kontraksi myofibroblast dan epitelisasi ulang menentukan kualitas dan kelenturan luka yang diperbaiki, serta menentukan tingkat pembentukan bekas luka, yang ditandai dengan malposisi fibrosa serat kolagen. Oleh karena itu, munculnya hipotesis bahwa penyembuhan yang optimal bergantung pada ‘kumpulan’ sel yang memadai yang berasal dari sumsum tulang dan pada keseimbangan antara mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Secara umum, respons penyembuhan yang kompleks ditargetkan pada regenerasi kulit dan epidermis dengan tujuan memulihkan penutupan penghalang kulit serta kelenturan dan fungsi kulit. Namun, luka dapat sembuh dengan bekas luka abnormal yang secara khas aktif, merah, gatal, menyakitkan dan menodai - disebut bekas luka hipertrofi atau keloid (Gambar 4.2) (Jeschke et al., 2020).



Sumber: Jeschke et al., 2020

Gambar 4.2. Empat Fase Penyembuhan Luka Secara Alami

b. Syok

Bersamaan dengan sitokin dan mediator inflamasi lainnya di lokasi cedera, hormon stres seperti katekolamin dan kortison dilepaskan oleh kelenjar adrenal, yang semuanya memiliki efek sistemik. Cedera luka bakar biasanya mengakibatkan syok distributif, suatu keadaan fisiologis abnormal di mana perfusi jaringan dan pengiriman oksigen sangat terganggu karena kebocoran cairan kapiler yang nyata dari intravaskular ke ruang interstisial, yang berkontribusi pada oedema jaringan yang dalam dan penumpukan cairan. Kebocoran kapiler yang ditandai dapat dikaitkan dengan stres oksidatif yang ditandai dengan

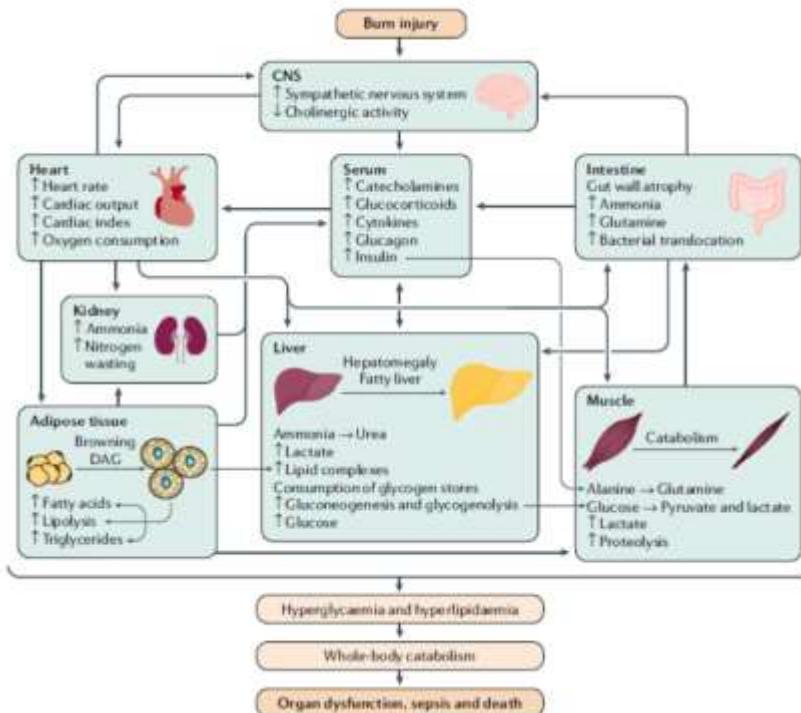
peningkatan kadar oksida nitrat dan mediator inflamasi, yang merusak endotel pembuluh darah. Luka bakar juga menekan fungsi jantung dalam beberapa jam setelah cedera, yang berlangsung selama 24-48 jam, melalui stres oksidatif, pelepasan mediator inflamasi (seperti IL-6 dan faktor nekrosis tumor (TNF)) dan perubahan seluler (seperti apoptosis dan nekrosis). Penurunan fungsi jantung dan hipovolemia relatif, bersama dengan aliran darah rendah yang disebabkan oleh vasokonstriksi, memengaruhi perfusi jaringan dan organ (yaitu syok distributif), termasuk paru-paru, hati, dan saluran cerna - menambah disfungsi dan kerusakan jaringan dan organ. Keadaan syok terus berlanjut meskipun hipovolemia telah dikoreksi. Lebih jauh lagi, disfungsi kardiovaskular dapat memperburuk respons inflamasi sistemik yang mempercepat disfungsi organ (Jeschke et al., 2020)

c. Keadaan hipermetabolik

Setelah hipometabolisme awal (72-96 jam) (fase surut) yang berpotensi disebabkan oleh proses intraseluler, misalnya peningkatan stres retikulum endoplasma dan disfungsi mitokondria dan ditandai dengan penurunan laju metabolisme dan volume intravaskular, perfusi jaringan yang buruk, serta curah jantung yang rendah - kondisi hipermetabolisme biasanya terjadi setelah cedera pada pasien dengan luka bakar yang parah (fase alir). Keadaan hipermetabolik setelah cedera luka bakar dapat bertahan hingga 36 bulan setelah cedera awal. Hormon stres seperti katekolamin, glukokortikoid (diproduksi oleh kelenjar adrenal) dan glukagon (diproduksi oleh pankreas) meningkatkan tekanan darah, resistensi insulin perifer, dan pemecahan glikogen, protein, dan lipid. Hasil dari efek-efek ini adalah peningkatan pengeluaran energi saat istirahat,

peningkatan suhu tubuh, kehilangan total protein tubuh, penyusutan otot dan peningkatan sintesis protein fase akut yang terstimulasi (seperti insulin-like growth factor 1 (IGF-1), yang memiliki efek anabolik), yang pada akhirnya mengakibatkan katabolisme organ yang terkait dengan disfungsi organ dan kematian. Meskipun respons ini dilaporkan pada pasien dengan jenis trauma atau penyakit kritis lainnya, besarnya dan durasinya pada pasien dengan cedera luka bakar yang parah merupakan konsekuensi. Pelepasan katekolamin, glukokortikoid, glukagon, dan dopamin yang berkelanjutan (dilepaskan dari otak) tampaknya memulai serangkaian peristiwa yang mengarah pada respons hipermetabolik akut dan keadaan katabolik berikutnya (Gambar 4.3).

Mekanisme yang mendasari respons kompleks ini masih belum diketahui, tetapi penelitian menunjukkan bahwa pelepasan mediator proinflamasi yang terus menerus dan berkelanjutan seperti sitokin, kemokin, dan protein fase akut (yaitu, IL-1, IL-6, TNF, dan IGF-1) lebih lanjut dapat berkontribusi pada keadaan hipermetabolik pada pasien dengan cedera luka bakar sedang hingga berat. Terlepas dari detail mekanistik yang mendasarinya, pengobatan yang efektif untuk menghilangkan atau mengurangi respons hipermetabolik tidak tersedia. Namun, penemuan baru-baru ini tentang pencoklatan jaringan adiposa putih akibat peradangan atau peningkatan regulasi protein pemisah lemak coklat mitokondria (yang bertanggung jawab atas respirasi termogenik) setelah cedera luka bakar tampaknya menginduksi perubahan metabolismik dan kekebalan tubuh yang semakin meningkatkan hipermetabolisme dan disfungsi kekebalan tubuh - sebuah jalan yang dapat mengarah pada pilihan pengobatan baru



Sumber: Jeschke et al., 2020

Gambar 4.3. Keadaan Hipermetabolik

d. Disregulasi kekebalan dan infeksi

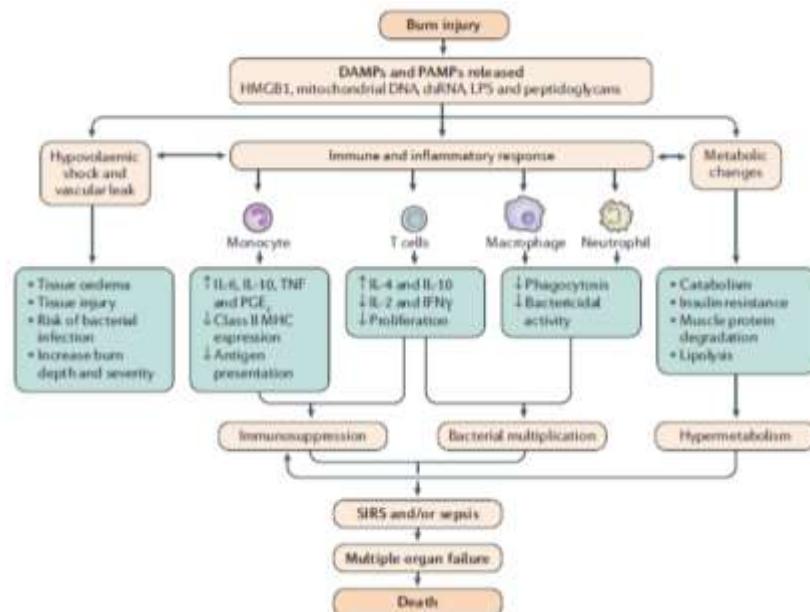
Selain respons hipovolemik dan hipermetabolik, cedera luka bakar memiliki efek yang besar terhadap sistem kekebalan tubuh. Sel-sel imun, termasuk monosit, makrofag dan neutrofil, yang diaktifkan sebagai respons terhadap cedera luka bakar dalam beberapa jam, mengenali faktor endogen seperti damage-associated molecular patterns (DAMPs) atau alarmin yang dihasilkan sebagai akibat dari kerusakan jaringan akibat luka bakar. DAMPs dan mitra eksogennya, molekul pola molekul terkait patogen (PAMPs), dikenali melalui reseptor pengenalan pola, yaitu reseptor Toll-like (TLR) dan reseptor NOD-like (NLR). Ligasi TLR dan NLR

oleh ligan spesifiknya menghasilkan aktivasi jalur inflamasi hilir, yang mengarah pada aktivasi NF-κB, faktor transkripsi utama yang terlibat dalam pelepasan berbagai mediator inflamasi (seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, dan TNF). Pelepasan sitokin dan kemokin ini melanjutkan siklus peradangan yang mengarah ke sindrom respons inflamasi sistemik (di mana pelepasan sitokin yang tidak terkendali menyebabkan perekutan leukosit yang berlebihan, demam atau hipotermia, takikardia, dan takipnea). Menariknya, fungsi kekebalan tubuh lainnya sangat terganggu, termasuk presentasi antigen makrofag atau pembunuhan neutrofil dari patogen yang menyerang. Selain itu, proliferasi sel T dan produksi IL-2 juga ditekan. Bersama-sama, peristiwa ini mengarah pada pengembangan respons imun adaptif yang terganggu, yang mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Gambar 4.4).

Memang, pasien dengan cedera luka bakar yang parah memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi infeksi. Pneumonia yang berhubungan dengan ventilator juga merupakan temuan umum pada pasien dengan luka bakar parah. Sumber infeksi tambahan pada pasien ini dapat berupa mikrobiota mereka sendiri yang terkait dengan kulit, saluran pernapasan, dan usus. Pertahanan inang yang terganggu akibat penghalang kulit yang terganggu pada pasien dengan cedera luka bakar menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (terutama bakteri, tetapi juga ragi, jamur, dan virus), meningkatkan virulensi dari organisme patogen tertentu, dan perkembangan selanjutnya dari kegagalan organ. Memang, dalam sebuah studi otopsi baru-baru ini, >60% kematian pada pasien dengan cedera luka bakar disebabkan oleh komplikasi infeksi dan hampir semua memiliki setidaknya satu kegagalan organ terkait, dengan banyak yang mengalami kegagalan organ multipel.

Setiap episode sepsis dapat menyebabkan disfungsi organ, yang pada akhirnya berujung pada kegagalan organ yang memengaruhi berbagai organ, termasuk ginjal, paru-paru, hati, saluran cerna, jantung, dan sumsum tulang. Berbagai penelitian mendukung pendapat bahwa usus, sebagai sumber utama bakteri dan produk bakteri, juga memainkan peran penting dalam patogenesis setelah cedera luka bakar. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya peningkatan pertumbuhan bakteri usus setelah cedera luka bakar, yang diakibatkan oleh kerusakannya imunitas usus, hipoperfusi, dan dismotilitas usus. Selain itu, peningkatan permeabilitas usus (akibat hipoperfusi dan peradangan serta kerusakan jaringan) juga telah didokumentasikan pada pasien dan hewan dalam beberapa jam setelah cedera luka bakar dan memungkinkan bakteri usus memasuki lokasi ekstra-usus seperti kelenjar getah bening mesenterika, hati, dan paru-paru. Memang, peningkatan translokasi bakteri telah dicatat dalam beberapa hari pertama setelah cedera luka bakar. Namun, proses ini menjadi berulang ketika cedera luka bakar diikuti oleh pemicu tambahan yang menyebabkan hipoperfusi usus, seperti syok perdarahan peri-operasi dan komplikasi infeksi. Komunitas mikroba dalam sampel tinja dari pasien dengan luka bakar telah terbukti berbeda dengan yang diamati dalam sampel tinja dari kontrol sehat. Secara khusus, komunitas mikroba tinja dari kontrol didominasi oleh keluarga Bacteroidaceae, Lachnospiraceae, dan Ruminococcaceae. Sampel feses dari pasien dengan luka bakar menunjukkan penurunan yang nyata dalam kelimpahan relatif dari ketiga famili ini, tetapi juga menunjukkan peningkatan tajam dalam kelimpahan relatif Enterobacteriaceae, sebuah temuan yang telah direplikasi pada tikus. Selain itu, hasil yang diperoleh dengan menggunakan hibridisasi *in situ* menunjukkan

populasi Enterobacteriaceae yang besar di dekat vili di usus kecil tikus yang mengalami luka bakar. Pengamatan ini memberikan bukti lebih lanjut bahwa bakteri usus dan produknya (seperti endotoksin) dapat melintasi penghalang epitel usus ke dalam sirkulasi sistemik atau limfatisik dan berkontribusi pada patologi setelah cedera luka bakar. Perubahan dalam komunitas atau keanekaragaman mikroba telah terlibat dalam perkembangan banyak penyakit termasuk alergi, obesitas, penyakit radang usus, dan banyak penyakit menular. Namun, pendekatan yang lebih sistematis diperlukan untuk lebih memahami peran bakteri yang berasal dari usus atau mikrobioma dalam patogenesis setelah cedera luka bakar.

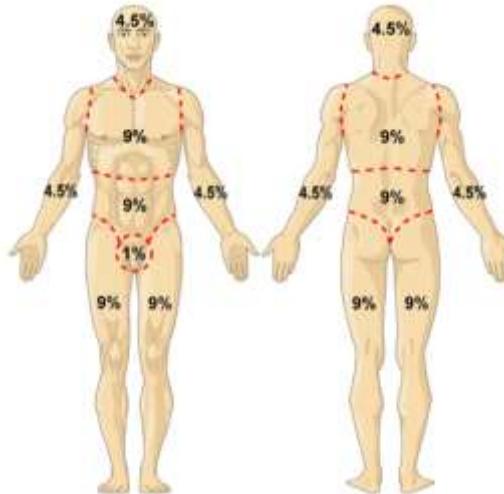


Sumber: Jeschke et al., 2020

Gambar 4.4. Proses Infeksi Pada Luka Bakar

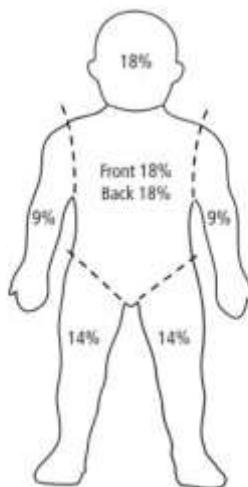
## PERHITUNGAN LUAS LUKA BAKAR

Perhitungan luas luka bakar dapat menggunakan metode *Wallace Rule of Nine* sebagai berikut (Moore et al., 2024):



Sumber: <https://www.qxmd.com>

Gambar 4.4. *Rule of Nine* Dewasa



Sumber: [www.reseachgate.com](http://www.reseachgate.com)

Gambar 4.5. *Rule of Nine* Anak-Anak

Perhitungan pemberian cairan pada luka bakar dapat menggunakan formula Parkland modifikasi dengan rumus (Mehta & Tudor, 2023):

$$3 \text{ ml} \times \text{kgBB} \times \text{luas luka bakar}$$

$\frac{1}{2}$  diberikan pada 8 jam pertama  
 $\frac{1}{2}$  diberikan pada 16 jam berikutnya

## PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan pada kasus luka bakar dijelaskan pada 5 fase berupa (Jeschke et al., 2020):

- a. Fase 1 (*Initial Assessment* dan *Triase*)
  - 1) Hentikan proses pembakaran
  - 2) Jauhkan pasien dan penyedia layanan dari bahaya
  - 3) Survei primer (jalan napas, pernapasan, dan sirkulasi)
  - 4) Survei sekunder (kaji cedera lain, perkiraan persentase TBSA yang terpengaruh)
  - 5) Mulai resusitasi (hitung laju cairan awal dengan menggunakan 2-4 ml/kg per 24 jam untuk memperkirakan volume 24 jam atau menghitung laju cairan awal menggunakan Aturan Puluhan)
- b. Fase 2 (Resusitasi Cairan)
  - 1) Titrasi laju cairan IV setiap jam berdasarkan keluaran urin (0,5 ml/kg per jam untuk orang dewasa, 1 ml/kg per jam untuk anak-anak)
  - 2) Albumin lebih awal untuk resusitasi cairan
  - 3) Pertimbangkan tambahan lain seperti plasma, vitamin C dosis tinggi, dan plasmaferesis
  - 4) Evaluasi serial untuk morbiditas resusitasi

- c. Fase 3 (Cakupan Luka Bakar)
  - 1) Penggunaan krim antimikroba topikal atau pembalut untuk mencegah infeksi
  - 2) Debridemen bedah, eksisi luka bakar dan pemberian tanda tangan atau penutup sementara dengan pengganti kulit
  - 3) Mengoptimalkan kondisi untuk penyembuhan luka (hemodinamik, dukungan organ dan dukungan nutrisi)
- d. Fase 4 (Perawatan suportif dan kritis)
  - 1) Mencegah dan mengobati komplikasi infeksi
  - 2) Mengobati komplikasi di rumah sakit dan memberikan dukungan organ
  - 3) Dukungan nutrisi
- e. Fase 5 (Rehabilitasi)
  - 1) Posisi anggota tubuh yang tepat untuk mencegah kontraktur
  - 2) Rehabilitasi agresif - rentang gerak aktif dan olahraga
  - 3) Agen anabolik (oxandrolone) dan agen pengurang katabolisme (propranolol)
  - 4) Dukungan psikososial
  - 5) Kembali bekerja dan program penguatan kerja

## KESIMPULAN

Luka bakar adalah kerusakan kulit tubuh yang disebabkan oleh stress eksternal. Luka ini dapat disebabkan oleh trauma panas, sinar ultraviolet, radiasi, listrik, bahan kimia, dan gesekan. Diagnosis luka bakar ditegakkan berdasarkan kedalaman dan luas luka bakar serta didukung oleh beberapa pemeriksaan penunjang. Penatalaksanaan dimulai dengan Primary Survey. Selain itu, prognosis luka bakar tergantung dari derajat luka bakar, luas permukaan badan yang terkena, adanya komplikasi, ketepatan dan kecepatan dalam pemberian cairan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dobson, G. P., Morris, J. L., & Letson, H. L. (2024). Pathophysiology of severe burn injuries: new therapeutic opportunities from a systems perspective. *Journal of Burn Care & Research*, 45(4), 1041–1050.
- Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 11.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan Provinsi Kalimantan Barat Riskesdas 2018. *Laporan Riskesdas Nasional 2018*, 493.
- Mehta, M., & Tudor, G. J. (2023). Parkland formula. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Moore, R. A., Popowicz, P., & Burns, B. (2024). Rule of nines. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Nadya, L., & Usiono, U. (2023). Sistematik Literatur Review (SLR) Pertolongan Pertama pada Luka Bakar Menurut Tingkat Keparahan. *Innovative: Journal Of Social Science Research*, 3(5), 3004–3009.
- Warby, R., & Maani, C. V. (2023). Burn classification. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Woolard, A., Hill, N. T. M., McQueen, M., Martin, L., Milroy, H., Wood, F. M., Bullman, I., & Lin, A. (2021). The psychological impact of paediatric burn injuries: a systematic review. *BMC Public Health*, 21(1), 2281.
- World Health Organization. (2023). *Burn Injury*.

## BAB 5

### LUKA INSISI

Mimi Amaludin  
STIKes Yarsi, Pontianak  
E-mail: mimiamaludin01@gmail.com

#### PENDAHULUAN

Perawatan luka terus berkembang seiring kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi medis. Luka yang timbul akibat trauma, prosedur bedah, atau kondisi medis tertentu memerlukan penanganan yang tepat guna mempercepat pemulihan serta mencegah komplikasi. Salah satu pendekatan inovatif yang banyak diterapkan adalah *modern wound dressing*, yang dirancang untuk menjaga kelembapan area luka sekaligus mendukung regenerasi jaringan secara optimal.

Pemahaman tentang mekanisme penyembuhan luka menjadi kunci dalam menentukan metode perawatan yang efektif. Berbagai faktor, seperti kondisi mikro lingkungan luka, risiko infeksi, serta penerapan terapi berbasis bukti, memiliki peran penting dalam meningkatkan hasil penyembuhan. Buku ini membahas secara komprehensif proses penyembuhan luka, teknik perawatan terkini, serta inovasi dalam manajemen luka guna menunjang praktik klinis yang lebih efisien dan berbasis ilmiah.

#### PENGERTIAN LUKA INSISI

Luka insisi merupakan jenis luka yang disebabkan oleh sayatan benda tajam, seperti pisau bedah atau alat medis lainnya. Contohnya adalah luka yang muncul akibat prosedur pembedahan. Pada umumnya, luka yang bersifat aseptik akan ditutup menggunakan jahitan setelah semua pembuluh darah

yang mengenai cidera telah diikat melalui prosedur ligasi. Jika tidak di tangani dengan baik, luka ini berpotensi manimbulkan masalah, termasuk resiko berkembangnya luka kronis akibat kegagalan dalam mencapai proses penyembuhan dan penutupan luka yang optimal (Chhabra et al., 2017).

Luka insisi dapat dikategorikan menjadi dua jenis yaitu luka yang disengaja seperti pada tindakan pembedahan, serta luka yang tidak disengaja terjadi akibat cidera oleh benda tajam atau pun tumpul. Luka insisi ini memiliki resiko komplikasi infeksi sekitar 14% hingga 16% (Suharto, 2015)

Perlu kita ingat bahwa Luka insisi merupakan salah satu jenis luka terbuka yang menyebabkan paparan jaringan kulit, sehingga memerlukan perawatan yang optimal guna menghindari kemungkinan terjadinya komplikasi. Dalam menangani luka ini, penting untuk memastikan kebersihan area yang terkena serta mematuhi panduan medis terkait perawatan setelah prosedur operasi. Prosedur insisi ini biasanya memerlukan penutupan dengan jahitan guna mempercepat proses penyembuhan serta mencegah infeksi (Widyawati et al., 2020).

Dari beberapa pengertian di atas penulis dapat menyimpulkan luka insisi adalah luka terbuka yang terjadi akibat sayatan benda tajam, baik disengaja seperti dalam prosedur pembedahan maupun tidak disengaja akibat cedera. Penanganan yang tepat sangat penting untuk mencegah komplikasi, termasuk resiko infeksi yang dapat mencapai 14% hingga 16%. Luka aseptik biasanya ditutup dengan jahitan setelah proses ligasi pembuluh darah yang cedera. Jika tidak ditangani dengan baik, luka ini berpotensi berkembang menjadi luka kronis akibat kegagalan dalam penyembuhan. Oleh karena itu, menjaga kebersihan luka dan mengikuti prosedur perawatan yang dianjurkan sangat diperlukan untuk mendukung proses penyembuhan serta mencegah infeksi.

## **DEFINISI DAN KLASIFIKASI LUKA**

Klasifikasi luka berdasarkan mekanisme terjadinya cedera mencakup berbagai jenis, seperti luka sayat (insisi), luka akibat benturan (kontusi), luka robek (laserasi), luka akibat benda tajam menusuk (tusuk), luka gesekan (abrasi), luka yang terbuka, luka tembus (penetrasi), luka tusukan kecil (puncture), luka infeksi (sepsis), serta jenis luka lainnya (Nur Asyifa et al., 2023)

Klasifikasi luka berdasarkan tingkat kontaminasi terdiri dari beberapa kategori, yaitu luka bersih, luka bersih terkontaminasi, luka terkontaminasi, serta luka kotor atau terinfeksi (Robert W et al., 2016).

### **1. Luka Bersih (Clean Wounds)**

luka bedah yang tidak mengalami infeksi atau peradangan, serta tidak melibatkan sistem pernapasan, pencernaan, genital, maupun saluran kemih. Luka ini biasanya tertutup, dan jika diperlukan, dapat dipasang drainase tertutup seperti Jackson-Pratt. Risiko infeksi pada jenis luka ini berkisar antara 1% hingga 5%.

### **2. Luka Bersih Terkontaminasi (Clean-Contaminated Wounds)**

Terjadi pada prosedur bedah yang melibatkan saluran pernapasan, pencernaan, genital, atau kemih dalam kondisi yang terkontrol dan tanpa adanya kontaminasi yang signifikan, Operasi pada saluran empedu, usus buntu, vagina, serta orofaring termasuk dalam kategori ini. Meskipun tidak selalu terjadi kontaminasi, kemungkinan terjadinya infeksi luka berkisar antara 3% hingga 11%.

### **3. Luka Terkontaminasi (Contaminated Wounds)**

Meliputi luka terbuka yang masih baru, luka akibat cedera, atau luka operasi dengan tingkat kerusakan jaringan yang signifikan, terutama jika terdapat kontaminasi dari saluran pencernaan atau teknik aseptik yang kurang optimal. Luka

dengan insisi akut dan peradangan non-purulen juga termasuk dalam kategori ini, dengan risiko infeksi sekitar 10% hingga 17%.

4. Luka Kotor atau Terinfeksi (Dirty or Infected Wounds)

Luka traumatis yang telah lama terbuka dengan jaringan mati atau nekrotik, serta luka yang sudah mengalami infeksi klinis atau perforasi organ dalam sebelum prosedur bedah dilakukan. Luka dalam kategori ini menandakan bahwa organisme penyebab infeksi telah ada sebelum operasi berlangsung. Ditandai dengan adanya mikroorganisme dalam luka, yang menunjukkan bahwa infeksi telah terjadi.

Klasifikasi luka berdasarkan tingkat kedalaman serta luasnya terdiri dari beberapa kategori, yaitu (Maryunani, 2015):

1. Stadium I yang mencakup luka superfisial
2. Stadium II yang meliputi luka dengan ketebalan sebagian (Partial Thickness)
3. Stadium III yang mencakup luka dengan ketebalan penuh (Full Thickness)
4. Stadium IV yang juga merupakan luka dengan ketebalan penuh tetapi lebih dalam dan dapat melibatkan jaringan di bawahnya

Klasifikasi luka berdasarkan mekanisme penyembuhannya terbagi menjadi tiga jenis, yaitu (Sussman & Bates-Jensen, 2006)

1. Penyembuhan primer (primary intention healing)

Luka memiliki tepi yang dapat menyatu dengan baik, permukaannya tetap bersih, serta tidak ada kehilangan jaringan. Umumnya terjadi setelah tindakan insisi, dengan proses penyembuhan yang berlangsung dari bagian dalam menuju luar.

2. Penyembuhan sekunder (secondary intention healing)  
Terjadi kehilangan sebagian jaringan, sehingga penyembuhan diawali dengan pembentukan jaringan granulasi yang berkembang dari dasar luka ke permukaan dan area sekitarnya.
3. Penyembuhan primer yang tertunda (tertiary healing)  
Proses penyembuhan berlangsung lebih lambat, sering kali disertai infeksi, sehingga memerlukan intervensi tambahan seperti penutupan luka secara manual untuk mempercepat pemulihannya.

Klasifikasi luka berdasarkan durasi penyembuhannya terbagi menjadi luka akut dan luka kronis. Luka dikategorikan sebagai akut apabila proses penyembuhan berlangsung dalam rentang waktu 2 hingga 3 minggu. Sebaliknya, luka disebut kronis jika tidak menunjukkan tanda-tanda penyembuhan dalam kurun waktu lebih dari 4 hingga 6 minggu. Luka insisi dapat diklasifikasikan sebagai luka akut apabila penyembuhan berjalan sesuai dengan mekanisme normal. Namun, jika terjadi keterlambatan dalam proses penyembuhan (delayed healing) atau terdapat indikasi infeksi, maka luka tersebut dapat dikategorikan sebagai luka kronis (Sussman & Bates-Jensen, 2006).

## **PENCEGAHAN INFEKSI LUKA INSISI**

Infeksi Luka Operasi (ILO) atau Infeksi Tempat Pembedahan (ITP), yang juga dikenal sebagai Surgical Site Infection (SSI), merupakan infeksi yang terjadi pada area luka operasi atau organ yang terlibat dalam prosedur bedah. Infeksi ini dapat muncul dalam waktu 30 hari setelah operasi atau hingga satu tahun apabila terdapat penggunaan implan. Sumber bakteri penyebab ILO bisa berasal dari pasien, tenaga medis

yang terlibat, lingkungan sekitar, serta peralatan yang digunakan selama operasi (Gurkan & Wenz, 2006).

Berdasarkan The National Nosocomial Surveillance Infection (NNIS), SSI dikategorikan ke dalam dua jenis utama, yaitu infeksi insisional dan infeksi organ/ruang. Infeksi insisional kemudian dibagi menjadi (Mangram et al., 1999):

1. Superficial Incision SSI

Infeksi yang hanya melibatkan kulit dan jaringan subkutan pada area insisi dan terjadi dalam waktu 30 hari pascaoperasi. Tanda-tandanya meliputi keluarnya cairan purulen, adanya bakteri pada jaringan luka, serta tanda-tanda inflamasi yang teridentifikasi oleh dokter atau ahli bedah.

2. Deep Incisional SSI

Infeksi yang lebih dalam, melibatkan jaringan otot atau fasia, dengan risiko yang lebih tinggi pada prosedur yang menggunakanimplan. Gejalanya termasuk keluarnya cairan purulen dari area luka, terbentuknya abses, atau ditemukan bukti infeksi melalui pemeriksaan bedah, patologi, maupun radiologi.

3. Organ/Space SSI

Infeksi yang menyerang organ atau ruang anatomi yang terlibat dalam prosedur operasi. Tanda-tandanya mencakup keluarnya cairan purulen dari drain organ dalam, ditemukannya bakteri dari hasil kultur organ, atau adanya abses di area tersebut.

Pencegahan Infeksi Luka Operasi (ILO) sangat penting karena jika tidak dilakukan, dapat menyebabkan perpanjangan masa rawat inap, peningkatan biaya pengobatan, risiko komplikasi serius, bahkan kematian. Tindakan pencegahan harus diterapkan oleh pasien, tenaga medis, perawat ruang

operasi, serta tim pengendalian infeksi nosokomial. Prinsip utama dalam pencegahan ILO mencakup (Kalan et al., 2022):

1. Mengurangi risiko infeksi dari pasien sendiri
2. Mencegah penyebaran mikroorganisme dari tenaga medis, lingkungan, maupun alat bedah

Upaya pencegahan dapat diterapkan sejak tahap praoperasi, intraoperasi, hingga pascaoperasi. Pada tahap praoperasi, beberapa faktor yang mempengaruhi risiko infeksi antara lain (Kalan et al., 2022):

1. Klasifikasi luka operasi, yang terbagi menjadi empat kategori
  - a. Kelas I (bersih)
  - b. Kelas II (bersih-terkontaminasi)
  - c. Kelas III (terkontaminasi)
  - d. Kelas IV (kotor/terinfeksi)
2. Durasi operasi, semakin lama prosedur berlangsung, semakin tinggi risiko infeksi.
3. Jenis operasi, apakah terjadwal atau darurat.

Untuk mengurangi risiko ILO, langkah-langkah pencegahan yang dilakukan mencakup perawatan praoperasi, pencukuran rambut jika diperlukan, serta pembersihan area insisi dengan antiseptik sebelum tindakan bedah. Selain itu, pemberian antibiotik profilaksis sangat dianjurkan terutama pada operasi dengan risiko infeksi tinggi, seperti dalam prosedur kelas II dan III, pemasangan implan, atau operasi dengan durasi lama. Pemberian antibiotik ini harus dilakukan sekitar 30 menit sebelum insisi atau segera setelah pemotongan tali pusat pada seksio sesaria. Pemilihan antibiotik disesuaikan dengan jenis bakteri yang paling sering menyebabkan infeksi di lokasi tersebut, umumnya menggunakan sefalosporin generasi pertama atau kedua (Hranjec et al., 2010).

Perhatian Khusus Selama Operasi, Selama prosedur bedah berlangsung, faktor-faktor yang perlu diperhatikan untuk mencegah infeksi meliputi (Kalan et al., 2022):

1. Meminimalkan waktu operasi agar tidak terlalu lama.
2. Menghindari tindakan yang menyebabkan terbentuknya jaringan mati (nekrotik).
3. Mengurangi ruang kosong (dead space) yang dapat menjadi tempat berkembangnya bakteri.
4. Memastikan pencucian luka operasi dilakukan dengan optimal.
5. Menggunakan bahan jahitan yang sesuai, seperti monofilamen atau yang mudah diserap tubuh.

Pemasangan drain juga harus mempertimbangkan sistem yang digunakan. Drain terbuka dapat meningkatkan risiko kontaminasi bakteri karena bersentuhan langsung dengan kulit dan memerlukan perawatan yang lebih ketat. Sebaliknya, drain tertutup lebih aman karena mengurangi paparan bakteri dan lebih mudah dinilai serta dirawat (Harrison et al., 2002).

Perawatan Pascaoperasi, Setelah operasi selesai perawatan luka insisi dan edukasi pasien menjadi langkah penting dalam pencegahan ILO. Luka insisi biasanya ditutup dengan balutan steril selama 24-48 jam. Penggantian balutan harus dilakukan dengan prosedur higienis, termasuk mencuci tangan sebelum dan sesudahnya. Jika luka dibiarkan terbuka, sebaiknya tetap diberikan kasa lembab yang steril untuk mencegah infeksi (Yao & Bae, 2013).

Dari penjelasan diatas penulis menyimpulkan pasien juga perlu diberikan pemahaman mengenai tanda-tanda infeksi luka operasi, seperti kemerahan, pembengkakan, nyeri hebat, atau keluarnya cairan abnormal dari luka. Tenaga medis wajib melaporkan setiap kejadian infeksi dan memberikan instruksi

kepada pasien serta keluarganya mengenai perawatan luka di rumah.

## **PERAWATAN LUKA DENGAN *MODERN DRESSING***

Pendekatan terbaru dalam perawatan luka saat ini menerapkan prinsip keseimbangan kelembapan, yang dianggap lebih efektif dibandingkan dengan metode tradisional (Hidayat et al., 2024).

Perawatan luka dengan prinsip keseimbangan kelembapan dikenal sebagai metode modern dressing. Selama ini, ada pandangan bahwa luka akan lebih cepat sembuh jika dibiarkan mengering. Namun, penelitian menunjukkan bahwa kondisi luka dengan kelembapan yang seimbang justru mendukung pertumbuhan sel serta pembentukan kolagen dalam matriks nonseluler yang sehat. Pada luka akut, keseimbangan kelembapan membantu aktivitas faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin yang berperan dalam regenerasi sel serta stabilisasi jaringan luka. Oleh karena itu, menjaga kelembapan luka sangat penting. Lingkungan yang terlalu lembap dapat menyebabkan maserasi pada tepi luka, sedangkan kondisi yang terlalu kering dapat menghambat migrasi epitel dan mengakibatkan kematian sel (Sibbald et al., 2007).

Perawatan luka dengan metode modern tetap harus memperhatikan tiga langkah utama, yaitu membersihkan luka, mengangkat jaringan mati, dan memilih jenis balutan yang sesuai. Proses pembersihan luka berfungsi untuk mengurangi jumlah bakteri serta menghilangkan sisa balutan sebelumnya, sedangkan debridemen jaringan nekrotik bertujuan untuk mengangkat sel dan jaringan mati dari permukaan luka. Dalam metode tradisional, balutan luka berbahan kain kasa perlu sering diganti, sedangkan dalam perawatan modern, prinsip utama yang diterapkan adalah menjaga kelembapan luka menggunakan bahan seperti hydrogel. Hydrogel membantu mempertahankan

kelembapan area luka, melunakkan serta menguraikan jaringan nekrotik tanpa merusak jaringan sehat. Jaringan mati yang telah terurai kemudian terserap ke dalam gel dan ikut terbuang bersama balutan melalui proses debridemen autolitik alami. Balutan ini dapat bertahan selama tiga hingga lima hari, sehingga dapat mengurangi trauma serta rasa sakit yang muncul saat penggantian balutan (Sibbald et al., 2007).

Terdapat beberapa jenis balutan modern lainnya, seperti Ca Alginat yang memiliki kandungan kalsium untuk membantu proses penghentian perdarahan. Selain itu, terdapat hidroselulosa yang memiliki kemampuan menyerap cairan dua kali lebih efektif dibandingkan Ca Alginat. Selanjutnya, hidrokoloid berfungsi sebagai pelindung terhadap kontaminasi air dan bakteri, serta dapat digunakan baik sebagai balutan primer maupun sekunder. Pemilihan jenis balutan modern disesuaikan dengan kondisi luka. Untuk luka dengan banyak eksudat, digunakan balutan yang memiliki daya serap tinggi, seperti foam. Sementara itu, pada luka yang telah mengalami pertumbuhan jaringan granulasi, diaplikasikan gel guna menjaga kelembapan, sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Fernandez R, 2004).

Penyembuhan luka dengan modern wound dressing atau metode balutan luka modern telah mengalami kemajuan signifikan dalam hampir dua dekade terakhir. Salah satu konsep utama dalam perawatan luka yang mempertahankan kelembapan memiliki beberapa keuntungan, antara lain (Fernandez R, 2004):

1. Mempercepat proses fibrinolisis, di mana fibrin yang terbentuk pada luka kronis dapat lebih cepat diuraikan oleh neutrofil dan sel endotel dalam kondisi lembap.
2. Mempercepat pembentukan pembuluh darah (angiogenesis), karena kondisi hipoksia dalam perawatan luka tertutup dapat merangsang proses ini dengan lebih efisien.

3. Mengurangi kemungkinan infeksi, sebab risiko infeksi lebih rendah dibandingkan dengan metode perawatan luka dalam kondisi kering.
4. Meningkatkan produksi growth factor, yang berperan dalam proses penyembuhan luka, termasuk pembentukan stratum korneum dan angiogenesis.
5. Mempercepat aktivasi sel penyembuhan, di mana lingkungan lembap memungkinkan neutrofil, makrofag, monosit, dan limfosit untuk lebih cepat bermigrasi ke area luka, sehingga mempercepat regenerasi jaringan.

## KESIMPULAN

Luka insisi merupakan luka terbuka karena sayatan sayatan benda tajam, baik disengaja seperti prosedur pembedahan dan tidak disengaja akibat cedera. Pemahaman yang mendalam mengenai proses penyembuhan luka dan metode perawatan modern sangat penting dalam meningkatkan efektivitas terapi serta mencegah komplikasi. *Modern wound dressing* telah terbukti mampu menciptakan lingkungan yang optimal bagi regenerasi jaringan, sehingga mempercepat pemulihan dan mengurangi risiko infeksi.

Selain itu, faktor-faktor seperti kondisi mikro lingkungan luka, kebersihan, serta penerapan terapi berbasis bukti memiliki pengaruh besar dalam keberhasilan penyembuhan. Dengan penerapan metode yang tepat, kualitas perawatan luka dapat ditingkatkan, mendukung praktik klinis yang lebih efektif, serta memberikan manfaat yang lebih baik bagi pasien.

Buku ini telah membahas berbagai aspek penting terkait penyembuhan luka dan strategi perawatannya, dengan harapan dapat menjadi referensi yang berguna bagi tenaga medis, peneliti, serta praktisi di bidang kesehatan. Dengan terus berkembangnya inovasi dalam perawatan luka, diharapkan

pendekatan yang lebih efektif dan efisien dapat diterapkan di masa mendatang.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Bater, J., Bromage, S., Jambal, T., Tsendljav, E., Lkhagvasuren, E., Jutmann, Y., Martineau, A. R., & Ganmaa, D. (2021). Prevalence and Determinants of Vitamin D Deficiency in 9595 Mongolian Schoolchildren: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/nu13114175>
- Beasley, R. W., Aston, S. J., Bartlett, S. P., Gurtner, G. C., & Spear, S. L. (2007). *Grabb & Smith's Plastic Surgery by Thorne, C.H 6th Ed.pdf.crdownload* (C. H. Thorne (Ed.); 6th ed.). Edwards Brothers.
- Chhabra, S., Chhabra, N., Kaur, A., & Gupta, N. (2017). Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 16(4), 403–423. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0880-z>
- Fernandez R, R. (2004). Effectiveness of solutions, techniques and pressure in wound cleansing. *International Journal of Evidence-Based Healthcare.*, 2(7), 231–270. <https://doi.org/info:doi/10.11124/01938924-200402070-00001>
- Gurkan, I., & Wenz, J. F. (2006). Perioperative infection control: an update for patient safety in orthopedic surgery. *Orthopedics*, 29(4), 321–329. <https://doi.org/10.3928/01477447-20060401-13>
- Harrison, W. J., Lewis, C. P., & Lavy, C. B. D. (2002). Wound healing after implant surgery in HIV-positive patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 84(6), 802–806. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.84b6.12641>
- Hidayat, R., Nazyiah, N., & Meiyanti, E. (2024). Analisis Asuhan Keperawatan Luka Kanker Payudara Kiri pada Ny.M dan Ny.N dengan Penggunaan Cadexomer Iodine dan

- Calsium Alginate sebagai Balutan Primer Pada Pasien Paliative Care Rs Kanker Dharmais. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*, 7(6), 2548–2563. <https://doi.org/10.33024/jkpm.v7i6.14398>
- Hranjec, T., Swenson, B. R., & Sawyer, R. G. (2010). Surgical site infection prevention: how we do it. *Surgical Infections*, 11(3), 289–294. <https://doi.org/10.1089/sur.2010.021>
- Kalan, L., Percival, S., Schultz, G., & Sussman, G. (2022). *International Wound Infection Institute Wound Infection In Clinical Practice Principles of best practice* (3rd ed.). IWII Development team.
- Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., Silver, L. C., & Jarvis, W. R. (1999). Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *American Journal of Infection Control*, 27(2), 1–32. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1086/501620>
- Maryunani, anik. (2015). *Perawatan luka modern (modern woundcare) terkini dan terlengkap sebagai bentuk keperawatan mandiri*. IN MEDIA Perpustakan nasional jakarta. [http://perpustakaan.akmil.ac.id//index.php?p=show\\_detail&id=14320](http://perpustakaan.akmil.ac.id//index.php?p=show_detail&id=14320)
- Nur Asyifa, T., Mustofa, S., Ismunandar, H., & Trijayanthy Utama, W. (2023). Cara-cara Untuk Mempercepat Penyembuhan Luka. *Winda Trijayanthy Utama | Cara-Cara Mempercepat Penyembuhan Luka Medula |*, 12, 659–666.
- Robert W, H., Meade, M., David H, C., John W, W., Grace, E., Janet, M., & James M, H. (2016). Hospital infection control: Recent progress and opportunities under prospective payment. *Journal Advertising Department The C. V. Mosby Company*, 13(3), 1–23.

- Sibbald, R. G., Orsted, H. L., Coutts, P. M., & Keast, D. H. (2007). Best Practice Recommendations for Preparing the Wound Bed. *Advances in Skin & Wound Care*, 20(7), 390–405. <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000280200.65883.fd>
- Suharto, S. (2015). Efek pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa (*phaleria macrocarpa*) terhadap jumlah sel neutrofil luka insisi pada tikus putih (*rattus norvegicus*). *Jurnal Care*, 3(3), 19–29.
- Sussman, C., & Bates-Jensen, B. (2006). *Wound Care: A Collaborative Practice Manual For Health Professionals* (4th ed.). Carrie Sussman, PT, DPT.
- Widyawati, R., Astuti Mussa, O. R. P., Sigit, M., & Geli, B. P. L. (2020). Efektivitas Sediaan Salep Ekstrak Bunga Kecombrang (*Etlingera Elatior*) Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *VITEK: Bidang Kedokteran Hewan*, 9(November), 1–5. <https://doi.org/10.30742/jv.v9i0.48>
- Yao, K., Bae, L., & Yew, W. P. (2013). Post-operative wound management. *Australian family physician*, 42(12), 867–870.

## **BAB 6**

### **FASE PENYEMBUHAN LUKA**

Loso Judijanto  
IPOSS, Jakarta  
E-mail: losojudijantobumn@gmail.com

#### **PENDAHULUAN**

Luka adalah kondisi di mana terjadi kerusakan jaringan tubuh akibat trauma fisik, infeksi, atau gangguan lainnya. Penyembuhan luka adalah proses biologis rumit yang mencakup berbagai mekanisme seluler serta molekuler untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Proses ini terdiri dari beberapa fase yang terjadi secara berurutan dan saling berkaitan, mulai dari fase inflamasi, proliferasi, hingga *remodeling* atau pematangan jaringan (Nguyen, 2021). Keberhasilan penyembuhan luka bergantung pada berbagai faktor, termasuk kondisi kesehatan pasien, jenis luka, serta intervensi medis yang diberikan.

Penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang dapat terjadi melalui dua mekanisme utama yakni penyembuhan primer serta sekunder. Penyembuhan primer berlangsung saat luka memiliki tepi berdekatan dan kehilangan jaringan yang minimal seperti pada luka insisi bedah yang dijahit dengan baik. Dalam kondisi ini proses penyembuhan berlangsung lebih cepat karena hanya memerlukan proliferasi sel minimal untuk menutup luka. Fase inflamasi berlangsung singkat, dan risiko infeksi pun lebih rendah. Jaringan parut yang terbentuk biasanya lebih kecil dan memiliki struktur lebih rapi daripada penyembuhan sekunder.

Penyembuhan sekunder terjadi pada luka yang terbuka dengan kehilangan jaringan lebih luas, seperti luka akibat trauma atau ulkus kronis. Proses ini membutuhkan waktu lebih

lama karena tubuh harus membentuk jaringan granulasi baru sebelum epitelisasi dapat terjadi. Fase inflamasi biasanya lebih panjang, dan risiko infeksi lebih tinggi karena luka terbuka lebih rentan terhadap kontaminasi bakteri. Kontraksi luka sering diperlukan untuk mengurangi ukuran luka secara bertahap. Akibatnya jaringan parut yang terbentuk pada penyembuhan sekunder cenderung lebih besar dan lebih rentan terhadap komplikasi seperti keloid atau fibrosis berlebihan.

Meskipun tubuh memiliki mekanisme alami memperbaiki luka, berbagai faktor dapat mengganggu proses penyembuhan dan menyebabkan komplikasi. Salah satu faktor utama adalah infeksi yang memperpanjang fase inflamasi dan menghambat pembentukan jaringan baru. Defisiensi nutrisi juga memperlambat penyembuhan, terutama jika tubuh kekurangan protein, vitamin C, zinc, atau zat besi yang berperan dalam regenerasi jaringan. Gangguan vaskular, seperti penyakit arteri perifer atau diabetes juga menghambat suplai oksigen dan nutrisi ke luka, menyebabkan penyembuhan lebih lambat dan meningkatkan risiko nekrosis.

Gangguan penyembuhan luka menyebabkan komplikasi serius seperti ulkus kronis atau jaringan parut berlebihan. Ulkus kronis sering terjadi pada pasien dengan gangguan sirkulasi atau imunitas yang menyebabkan luka sulit sembuh dalam jangka waktu lama. Jaringan parut berlebihan seperti keloid dan hipertrofik mengganggu fungsi kulit dan menyebabkan masalah estetika. Strategi pencegahan seperti perawatan luka yang optimal, manajemen nutrisi, serta kontrol penyakit penyerta sangatlah krusial dalam membantu proses penyembuhan efektif dan mengurangi risiko komplikasi (Dunn, 2023).

Mekanisme penyembuhan luka adalah proses rumit serta terkoordinasi yang mencakup beragam jenis sel, termasuk neutrofil, makrofag, fibroblas, dan keratinosit. Neutrofil berperan pertama kali dalam tahap inflamasi dengan

membersihkan jaringan yang terinfeksi dan mati. Makrofag melanjutkan proses ini dengan mengeliminasi sisa sel dan memfasilitasi transisi ke fase proliferasi. Selama fase ini, fibroblas mulai membentuk matriks ekstraseluler yang mendukung pembentukan jaringan baru, sementara keratinosit memperbarui lapisan kulit yang rusak. Proses penyembuhan tersebut selain bergantung terhadap aktivitas seluler, juga terhadap berbagai faktor pertumbuhan serta sitokin yang memfasilitasi respon inflamasi serta regenerasi jaringan. Faktor seperti faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) dan TGF- $\beta$ , sangat penting dalam mengatur setiap tahap penyembuhan luka dengan memastikan bahwa prosesnya berjalan efisien dan terkontrol.

Selain interaksi antara sel dan faktor pertumbuhan, lingkungan sekitar luka juga berperan krusial dalam efektivitas penyembuhan. Oksigenasi jaringan yang memadai sangat penting dalam mendukung pembentukan pembuluh darah baru yang memastikan suplai nutrisi dan oksigen yang cukup bagi jaringan yang sedang berkembang. Keseimbangan mikrobiota kulit turut mempengaruhi proses penyembuhan luka, di mana gangguan mikrobiota dapat meningkatkan risiko infeksi atau memperlambat penyembuhan. Interaksi antara faktor lingkungan dan biologis ini sangat mempengaruhi hasil akhir penyembuhan luka. Pemahaman semakin membaik mengenai faktor ini bisa membuka peluang terbaru pada pengembangan terapi yang semakin efektif untuk mempercepat penyembuhan luka (Smith, 2022).

Dalam konteks klinis pemahaman mendalam tentang fisiologi penyembuhan luka sangat penting untuk mengembangkan strategi terapeutik lebih efektif dan spesifik. Pengetahuan ini memungkinkan para profesional medis merancang terapi yang selain mempercepat penyembuhan, juga mengurangi risiko komplikasi seperti infeksi atau pembentukan jaringan parut berlebihan. Pemahaman tersebut juga membuka

peluang penemuan inovatif bidang pengobatan luka yang sangat dibutuhkan terutama untuk menangani luka kronis yang sering tidak merespons terapi konvensional. Teknologi medis modern membawa banyak kemajuan dalam bidang ini, menawarkan berbagai pendekatan baru yang memberikan harapan lebih besar untuk pasien. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah penggunaan terapi berbasis sel punca yang memanfaatkan kemampuan sel untuk meregenerasi jaringan yang rusak. Terapi ini memiliki potensi besar memperbaiki jaringan yang tidak dapat sembuh sendirinya, serta meningkatkan kualitas penyembuhan luka, terutama pada pasien dengan gangguan penyembuhan mendalam, seperti penderita diabetes atau gangguan sirkulasi.

Penggunaan *bioengineered skin substitutes* atau pengganti kulit yang direkayasa secara biologis menjadi terobosan lain dalam pengobatan luka. Produk ini dirancang untuk menggantikan atau memperbaiki kulit yang rusak, menyediakan lapisan pelindung yang dapat mempercepat proses penyembuhan dan mengurangi risiko infeksi. Terapi gen juga mulai dipertimbangkan sebagai pendekatan masa depan dalam penyembuhan luka, di mana pengenalan gen tertentu dapat merangsang sel tubuh memproduksi faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk mempercepat regenerasi jaringan. Penerapan teknologi ini menunjukkan hasil menggembirakan dalam pengobatan luka kronis dan luka bakar, namun masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjang.

Pendekatan multidisiplin yang menggabungkan terapi farmakologis, intervensi bedah, serta modifikasi gaya hidup pasien kini dianggap sebagai strategi utama dalam menangani berbagai jenis luka. Terapi farmakologis berfokus pada pengendalian infeksi dan peradangan, sementara intervensi bedah dapat dilakukan untuk mengangkat jaringan mati atau

memperbaiki kerusakan struktural. Modifikasi gaya hidup seperti pengelolaan diet, pengendalian kadar gula darah, dan penghentian kebiasaan merokok berdampak besar pada kecepatan penyembuhan dan pencegahan luka berulang, terutama pada pasien dengan kondisi medis tertentu seperti diabetes. Kombinasi dari berbagai pendekatan ini menawarkan solusi lebih komprehensif dan efektif dalam menangani luka yang sulit sembuh, memberikan harapan baru bagi pasien yang selama ini terjebak dalam kondisi luka kronis yang tidak dapat sembuh dengan pengobatan tradisional (Jones, 2024).

Nutrisi memegang peran krusial dalam proses penyembuhan luka yang sering diabaikan dalam praktik klinis. Nutrisi tepat mempercepat proses regenerasi jaringan dan meningkatkan efisiensi penyembuhan. Faktor utama dalam penyembuhan luka adalah sintesis kolagen yang merupakan komponen penting dalam pembentukan jaringan parut. Kolagen diproduksi oleh fibroblas, dan agar proses ini berjalan dengan baik tubuh memerlukan sejumlah nutrisi penting. Defisiensi protein menghambat produksi kolagen dan memperlambat proliferasi fibroblas. Kekurangan vitamin C juga berdampak negatif karena vitamin C berfungsi sebagai kofaktor dalam sintesis kolagen sehingga defisiensinya mengurangi kemampuan tubuh memperbaiki dan membangun kembali jaringan rusak. Begitu pula dengan zinc, yang berperan dalam aktivasi sejumlah enzim yang terlibat dalam penyembuhan luka, termasuk yang berfungsi dalam pembentukan kolagen dan proses inflamasi.

Bagi pasien dengan kondisi medis tertentu seperti diabetes mellitus dan penyakit vaskular perifer, pemantauan status gizi menjadi semakin penting. Pada pasien diabetes kadar gula darah yang tak terkontrol mengganggu aliran darah ke area luka, mengurangi oksigenasi jaringan, dan memperlambat proses penyembuhan. Defisiensi mikronutrien seperti vitamin C, zinc, dan protein lebih sering ditemukan pada individu dengan

diabetes yang memperburuk kualitas penyembuhan luka. Dalam kasus penyakit vaskular perifer, gangguan pada sirkulasi darah menghambat pasokan oksigen dan nutrisi ke area luka yang menjadikan lebih rentan terhadap infeksi dan memperpanjang waktu penyembuhan. Menjaga keseimbangan gizi pada pasien dengan kondisi komorbid ini selain penting mempercepat penyembuhan luka, tetapi juga menghindari komplikasi serius yang muncul akibat luka yang tidak sembuh dengan baik.

Strategi nutrisi yang terintegrasi dalam manajemen luka harus melibatkan evaluasi status gizi yang cermat dan intervensi yang disesuaikan kebutuhan individu. Hal ini termasuk penggunaan suplemen atau diet kaya protein, vitamin C, dan zinc, serta pemantauan berkelanjutan untuk memastikan kebutuhan gizi pasien tercukupi. Dalam beberapa kasus, terapi nutrisi enteral atau parenteral mungkin diperlukan untuk pasien yang tidak dapat memperoleh cukup asupan gizi melalui makan biasa. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi dosis optimal dan kombinasi nutrisi yang paling efektif dalam mendukung penyembuhan luka, terutama untuk pasien dengan kondisi medis yang mempengaruhi metabolisme dan status gizi. Dengan pendekatan yang tepat, nutrisi dapat menjadi alat yang sangat efektif mengakselerasi penyembuhan luka serta meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita luka kronis ataupun luka yang sulit disembuhkan (Williams, 2023).

Aspek psikologis juga berdampak signifikan pada laju penyembuhan dan kualitasnya. Stres kronis dan depresi dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh dengan meningkatkan kadar hormon kortisol. Kortisol merupakan hormon yang dihasilkan kelenjar adrenal sebagai respons terhadap stres, serta meskipun berfungsi untuk mengatasi stres dalam jangka pendek, peningkatan kadar kortisol yang berkelanjutan dapat mengganggu sistem imun. Kortisol yang tinggi menghambat

aktivitas sel imun seperti neutrofil dan makrofag yang penting dalam melawan infeksi dan membersihkan jaringan yang rusak.

Kortisol juga memperlambat sintesis kolagen dan proses proliferasi fibroblas yang merupakan tahap penting dalam regenerasi jaringan. Stres yang tidak terkelola baik dapat memperburuk proses penyembuhan luka dan meningkatkan risiko komplikasi seperti infeksi atau pembentukan jaringan parut yang berlebihan. Pentingnya pendekatan holistik dalam perawatan luka menjadi semakin jelas, terutama bagi pasien yang menderita kondisi kronis atau penyakit penyerta lainnya. Pendekatan ini mencakup pengelolaan aspek psikososial pasien, seperti pengurangan stres, dukungan emosional, dan terapi psikologis.

Intervensi yang bertujuan mengurangi stres seperti teknik relaksasi, meditasi, atau terapi perilaku kognitif membantu menurunkan kadar kortisol dan meningkatkan respons imun tubuh. Dukungan sosial dan psikologis dari keluarga, teman, atau kelompok dukungan juga memperbaiki keadaan mental pasien yang mendukung proses penyembuhan fisik. Mengintegrasikan terapi psikososial dalam rencana perawatan luka selain meningkatkan kesejahteraan mental pasien, juga meningkatkan peluang sembuh lebih cepat dan dengan lebih sedikit komplikasi. Pendekatan ini, yang menekankan keseimbangan antara faktor fisik dan psikologis, menjadi elemen penting merancang perawatan luka lebih efektif dan komprehensif.

Seiring perkembangan pesat bidang bioteknologi dan kedokteran, berbagai metode baru terus dikembangkan untuk mengoptimalkan penyembuhan luka dengan fokus utama pada peningkatan regenerasi jaringan dan pengendalian peradangan. Salah satu inovasi terbaru yang sedang dikaji adalah penggunaan terapi berbasis mikroRNA, yang berpotensi besar dalam mempercepat penyembuhan luka. MikroRNA (miRNA)

adalah molekul kecil yang dapat mengatur ekspresi gen dalam sel, dan penelitian terbaru menunjukkan bahwa miRNA tertentu dapat memodulasi proses inflamasi dan mempercepat pembentukan kolagen, komponen utama dalam penyembuhan luka. Dengan menargetkan miRNA yang terlibat dalam regulasi respon inflamasi dan pembentukan jaringan parut, terapi ini dapat mengurangi peradangan berlebihan yang memperlambat penyembuhan, sekaligus mempercepat regenerasi jaringan lebih sehat.

Terapi berbasis sel imunomodulator juga menjanjikan dalam mengatasi masalah inflamasi kronis yang sering ditemukan pada luka kronis seperti yang dialami pasien diabetes mellitus ataupun penyakit vaskular perifer. Sel imunomodulator ini dapat membantu menyeimbangkan respons imun tubuh, mengurangi peradangan berlebihan, dan memfasilitasi proses penyembuhan yang lebih efisien. Kemajuan dalam teknologi nano membuka peluang baru sangat menarik dalam pembuatan *dressing* luka cerdas yang dapat menyesuaikan pelepasan obat sesuai dengan kondisi luka.

Teknologi nano memungkinkan pembuatan material yang sangat kecil dan terkontrol, yang dapat disesuaikan untuk melepaskan obat atau agen terapeutik secara bertahap dan tepat waktu, bergantung pada status luka atau tingkat peradangan. *Dressing* luka cerdas ini tidak hanya dapat mengoptimalkan pengobatan dengan memberikan dosis obat yang sesuai pada waktu tepat, juga dapat memonitor kondisi luka *real-time* sehingga memungkinkan intervensi yang lebih tepat dan responsif. Penggunaan nanoteknologi dalam bidang perawatan luka ini berpotensi untuk mengurangi infeksi, mempercepat penyembuhan, dan meningkatkan kenyamanan pasien, karena *dressing* tersebut dapat mengurangi kebutuhan untuk penggantian yang sering, sekaligus menjaga kondisi luka tetap optimal. Perkembangan teknologi nano dan terapi berbasis

mikroRNA dan sel imunomodulator membuka cakrawala dalam pengelolaan luka, menjanjikan perawatan lebih personal, efektif, dan minim efek samping (Zhang, 2025).

## FASE PENYEMBUHAN LUKA

Penyembuhan luka adalah proses biologis rumit yang terjadi melalui berbagai tahap yang berurutan dan saling berkaitan. Proses ini bertujuan untuk mengembalikan integritas jaringan yang mengalami cedera akibat trauma, pembedahan, atau kondisi patologis lainnya. Secara umum penyembuhan luka terdiri atas tiga hingga empat fase pokok, yakni fase inflamasi, fase proliferasi, fase maturasi (*remodeling*), dan dalam beberapa literatur juga menyebutkan fase hemostasis sebagai fase awal. Tiap fase memiliki karakteristik unik serta melibatkan berbagai jenis sel, faktor pertumbuhan, dan mekanisme molekuler yang bekerja secara sinergis untuk mempercepat regenerasi jaringan yang rusak.

### Fase Hemostasis

Fase hemostasis merupakan fase awal yang sangatlah krusial pada proses penyembuhan luka yang dimulai segera setelah jaringan tubuh mengalami cedera. Pada fase ini, tubuh merespons dengan cepat untuk menghentikan perdarahan yang merupakan langkah pertama untuk mencegah kehilangan darah yang berlebihan dan infeksi. Proses ini dimulai dengan vasokonstriksi yaitu penyempitan pembuluh darah di sekitar area luka yang berfungsi untuk mengurangi aliran darah. Setelah itu trombosit yang teraktivasi akan berkumpul dan membentuk agregat untuk membentuk sumbatan sementara pada lokasi cedera. Trombosit ini selain berfungsi sebagai penghalang fisik untuk menghentikan perdarahan, juga mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan semisal *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) serta *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β).

Faktor ini sangat penting dalam menginisiasi tahap berikutnya dari penyembuhan luka yaitu respons inflamasi yang memicu perekrutan sel imun ke area luka untuk melawan potensi infeksi dan mempersiapkan jaringan untuk regenerasi (Harrison, 2023). Setelah pembentukan sumbatan trombosit, fase hemostasis berlanjut dengan aktivasi jalur koagulasi darah yang terbagi menjadi jalur intrinsik dan ekstrinsik. Kedua jalur ini bekerja bersama untuk mengaktifkan enzim trombin yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin, menghasilkan pembentukan jaringan fibrin yang kuat dan stabil.

Fibrin ini berfungsi sebagai kerangka sementara yang memberikan dukungan struktural bagi sel yang terlibat dalam penyembuhan, termasuk fibroblas dan sel-sel endotelial yang membentuk jaringan baru pada area luka. Proses pembentukan fibrin ini memastikan bahwa bekuan darah yang terbentuk selain menahan darah keluar, juga menyediakan matriks bagi proliferasi sel dan penyembuhan jaringan rusak. Meskipun fase hemostasis berlangsung sangat cepat dalam hitungan menit hingga beberapa jam, efektivitasnya sangat tergantung terhadap kondisi kesehatan pasien serta tingkatan keparahan cedera. Pada individu dengan gangguan pembekuan darah atau kondisi medis tertentu, seperti diabetes, proses ini bisa terhambat, memperlambat penyembuhan luka dan meningkatkan risiko komplikasi (Kumar, 2021).

## Fase Inflamasi

Proses penyembuhan luka berlanjut ke fase inflamasi yang merupakan tahapan penting dalam memastikan bahwa area luka bebas dari infeksi dan siap untuk regenerasi jaringan lebih lanjut. Fase ini biasanya berlangsung selama 2 hingga 5 hari setelah cedera, meskipun durasinya dapat bervariasi tergantung pada kondisi tubuh dan tingkat keparahan luka. Pada fase inflamasi berbagai jenis sel imun terutama neutrofil dan

makrofag berperan krusial dalam membersihkan area luka dari patogen dan debris jaringan yang terinfeksi atau rusak. Neutrofil yang merupakan sel pertama yang tiba di lokasi luka bekerja dengan cara menekan potensi infeksi melalui proses fagositosis di mana neutrofil memakan dan menghancurkan mikroorganisme yang masuk. Neutrofil juga melepaskan enzim proteolitik yang membantu menghancurkan jaringan nekrotik, mempersiapkan area luka untuk proses penyembuhan lebih lanjut (Martínez, 2023).

Setelah neutrofil, makrofag mulai bermigrasi ke lokasi luka, menggantikan peran neutrofil dalam tahap pembersihan. Makrofag selain berfungsi dalam menghilangkan sisa-sisa jaringan yang rusak dan patogen, juga berperan sentral dalam mengatur fase inflamasi dan memulai proses regenerasi jaringan. Makrofag mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan penting seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Epidermal Growth Factor* (EGF). VEGF berperan merangsang penciptaan pembuluh darah baru (*angiogenesis*) di area luka yang sangat krusial dalam menjamin pasokan oksigen serta nutrisi yang memadai untuk jaringan yang tengah disembuhkan. EGF berfungsi merangsang proliferasi sel epitel yang diperlukan untuk penutupan luka dan pembentukan lapisan jaringan baru yang sehat.

Jika fase inflamasi ini berlangsung terlalu lama atau tidak terkendali dapat menyebabkan gangguan serius dalam proses penyembuhan luka. Inflamasi yang berkepanjangan dapat memperlambat transisi ke fase proliferasi di mana pembentukan jaringan baru seharusnya terjadi, serta meningkatkan risiko terbentuknya luka kronis. Inflamasi yang tidak terkendali juga dapat memicu pembentukan jaringan parut berlebihan atau fibrosis yang mengganggu fungsi jaringan yang sedang diperbaiki. Pengendalian yang tepat terhadap durasi dan intensitas respon inflamasi sangat penting untuk memastikan

bahwa penyembuhan luka berlangsung baik dan tanpa komplikasi jangka panjang. Dalam beberapa kondisi medis, seperti diabetes atau gangguan imunitas, respons inflamasi ini dapat terganggu, memperburuk proses penyembuhan dan meningkatkan risiko komplikasi lebih serius (Brown, 2023).

## **Fase Proliferasi**

Fase proliferasi adalah tahap kunci dalam penyembuhan luka di mana tubuh mulai melakukan perbaikan jaringan rusak melalui pembentukan jaringan granulasi. Tahap tersebut biasanya dimulai sekitar hari ke-4 setelah cedera serta dapat berjalan hingga minggu ke-21 tergantung pada kondisi luka dan faktor lain seperti usia pasien, status gizi, serta adanya kondisi medis penyerta. Pada fase ini proses penyembuhan mulai tampak secara visual, dengan pembentukan jaringan baru yang kaya akan sel aktif, pembuluh darah, dan matriks ekstraseluler (ECM) yang mendukung struktur jaringan yang sedang diperbaiki. Jaringan granulasi ini merupakan jaringan lembut dan berwarna merah muda yang menggantikan jaringan nekrotik pada area luka dan menyediakan fondasi untuk pembentukan jaringan yang lebih kuat dan permanen (Johnson, 2022).

Fibroblas yang merupakan sel utama dalam fase proliferasi berperan besar dalam produksi kolagen dan matriks ekstraseluler (ECM). Kolagen sebagai protein struktural utama memberikan kekuatan dan ketahanan pada jaringan yang sedang terbentuk. Fibroblas juga berfungsi untuk membentuk jaringan ikat yang mengisi celah pada area luka. *Angiogenesis* atau pembentukan pembuluh darah baru juga terjadi dengan cepat selama fase proliferasi. Proses *angiogenesis* ini sangat penting karena memastikan suplai oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk mendukung sel regeneratif yang bekerja pada area luka. Pembuluh darah baru ini memungkinkan transportasi bahan

penting seperti glukosa dan asam amino yang mendukung proses sintesis protein dan regenerasi sel.

Salah satu langkah penting dalam fase proliferasi adalah re-epitelisasi, di mana sel-sel epitel bermigrasi dari tepi luka untuk menutupi permukaan luka dan membentuk lapisan kulit baru. Proses ini penting untuk menutup luka dan melindunginya dari infeksi serta kehilangan cairan tubuh. Meskipun demikian kesetimbangan antara sintesis kolagen dengan degradasi kolagen sangat penting dalam tahap tersebut. Jika sintesis kolagen terjadi secara berlebihan atau tidak terkendali, hal ini menyebabkan pembentukan jaringan parut yang berlebihan seperti jaringan parut hipertrofik atau keloid yang dapat mengganggu fungsi dan estetika area luka. Pengelolaan secara berhati-hati terhadap proses ini sangatlah krusial dan berbagai terapi, termasuk terapi fisik, pengelolaan tekanan, serta penggunaan biomaterial seperti pembalut luka canggih atau sel punca telah dikembangkan untuk memaksimalkan pembentukan jaringan baru yang sehat dan menghindari komplikasi seperti pembentukan jaringan parut berlebihan.

### **Fase Maturasi (*Remodeling*)**

Fase maturasi atau *remodeling* merupakan tahap terakhir dalam proses penyembuhan luka, yang berlangsung dalam jangka waktu panjang, mulai dari beberapa minggu hingga bulan, bahkan hingga satu tahun untuk luka yang lebih besar atau kompleks. Pada fase ini jaringan granulasi yang terbentuk selama fase proliferasi mulai mengalami penguatan dan restrukturisasi untuk mendekati struktur jaringan normal. Proses ini memastikan bahwa jaringan yang terbentuk menjadi lebih stabil dan lebih fungsional, sehingga dapat kembali mendukung aktivitas fisik dan fungsional tubuh. Salah satu aspek yang menonjol dalam fase ini adalah perbaikan kualitas dan komposisi jaringan yang terbentuk di mana fibroblas terus

berperan dalam memperkuat matriks ekstraseluler (ECM) dan memperbaiki jaringan yang telah terbentuk selama fase sebelumnya.

Salah satu proses utama dalam fase ini adalah *remodeling* kolagen yang melibatkan peralihan dari kolagen tipe III yang lebih elastis dan lebih mudah terdegradasi menjadi kolagen tipe I yang lebih kuat dan tahan lama. Kolagen tipe I memiliki struktur yang lebih padat dan kokoh, memberikan kekuatan struktural pada jaringan yang baru terbentuk. Proses tersebut memerlukan durasi cukup panjang sebab peralihan ini melibatkan pengaturan ulang dan pemanjangan serat kolagen yang ada. Pembuluh darah yang baru terbentuk selama fase proliferasi juga mengalami regresi dalam fase ini. Pembentukan pembuluh darah baru berkurang sesuai kebutuhan metabolismik jaringan yang telah sembuh, dan pembuluh darah yang tidak lagi diperlukan akan diserap kembali oleh tubuh. Proses regresi pembuluh darah ini penting untuk menstabilkan jaringan yang baru terbentuk dan menyesuaikan suplai oksigen dan nutrisi dengan kebutuhan jaringan yang telah sembuh.

Meskipun luka telah sembuh secara struktural, jaringan yang baru terbentuk biasanya tidak akan pernah mencapai 100% dari kekuatan mekanik jaringan asli. Setelah proses penyembuhan selesai, kekuatan mekanik jaringan luka hanya akan mencapai sekitar 70–80% dari kekuatan aslinya. Meskipun luka tampak sembuh secara kasat mata, jaringan tersebut tetap lebih rentan terhadap cedera atau tekanan berlebihan. Untuk mendukung proses ini dan meningkatkan hasil penyembuhan, perawatan luka yang optimal sangat diperlukan. Asupan nutrisi yang tepat terutama yang mengandung protein, vitamin C, dan mineral seperti zinc berperan penting dalam mendukung proses *remodeling* kolagen dan mempercepat penyembuhan. Terapi rehabilitasi fisik seperti latihan penguatan otot atau teknik fisioterapi membantu meningkatkan kekuatan jaringan dan

memulihkan fungsi tubuh setelah luka sembuh (Thompson, 2022).

## IMPLIKASI KLINIS FASE PENYEMBUHAN LUKA

Pemahaman mendalam mengenai fase penyembuhan luka memiliki implikasi yang sangat penting dalam dunia medis, terutama dalam pengelolaan luka baik akut maupun kronis. Setiap fase penyembuhan luka dari hemostasis, inflamasi, proliferasi, hingga maturasi, memerlukan pendekatan berbeda untuk memastikan proses penyembuhan yang optimal. Berbagai pendekatan terapeutik telah dikembangkan untuk mempercepat setiap fase penyembuhan luka. Terapi berbasis sel punca telah menunjukkan potensi besar dalam merangsang regenerasi jaringan dengan meningkatkan proliferasi sel yang diperlukan dalam fase proliferasi dan mengurangi inflamasi berlebihan yang terjadi selama fase inflamasi.

Penggunaan biomaterial inovatif seperti *scaffold* biologis atau jaringan buatan, dapat menyediakan kerangka struktural yang mendukung penyembuhan luka yang lebih cepat dan efisien. Pengaplikasian faktor pertumbuhan eksogen semisal VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan EGF (*Epidermal Growth Factor*) juga semakin populer karena dapat mempercepat pembentukan pembuluh darah baru dan merangsang proliferasi sel epitel untuk mempercepat penutupan luka (Miller, 2025). Teknologi modern juga berperan sangat penting dalam mempercepat proses penyembuhan luka, terutama pada pasien dengan kondisi medis yang bisa menghalangi penyembuhan semisal diabetes mellitus serta penyakit vaskular perifer.

*Wound dressings* berbasis nanoteknologi dirancang meningkatkan efektifitas pengiriman obat, menjaga kelembapan luka, dan mempercepat proses penyembuhan dengan kontrol lebih presisi terhadap infeksi dan peradangan. *Dressing* ini

mampu menyesuaikan diri dengan kondisi luka dan memberikan perlindungan optimal dengan memanfaatkan sifat antibakteri atau pengiriman obat terkontrol. Terapi oksigen hiperbarik terbukti efektif meningkatkan oksigenasi jaringan yang memperbaiki proses penyembuhan luka yang sulit sembuh dengan cara meningkatkan kadar oksigen dalam darah dan mempercepat regenerasi sel. Kombinasi berbagai teknologi ini memberi peluang besar mengoptimalkan pengelolaan luka pada pasien dengan risiko tinggi, menjadikannya sebagai terapi yang sangat relevan dalam perawatan medis modern.

## **FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENYEMBUHAN LUKA**

Penyembuhan luka adalah proses biologis yang rumit serta dipengaruhi berbagai faktor yang dapat mempercepat atau menghambat pemulihan jaringan. Faktor ini dapat dikategorikan ke dalam faktor intrinsik (yang bersumber dari dalam tubuh) serta faktor ekstrinsik (yang bersumber dari lingkungan eksternal atau intervensi medis). Pemahaman mengenai faktor ini penting untuk meningkatkan manajemen perawatan luka serta mengoptimalkan proses penyembuhan, terutama dalam kondisi luka kronis atau komplikasi tertentu (Jackson, 2023).

### **Usia**

Usia berperan penting dalam menentukan kecepatan dan efektivitas penyembuhan luka. Pada individu yang lebih muda proses penyembuhan cenderung lebih cepat karena respons inflamasi dan proliferasi sel tubuh terjadi dengan lebih efisien. Selama fase inflamasi, tubuh dapat dengan cepat mengerahkan sel imun untuk melawan infeksi, sementara pada fase proliferasi produksi kolagen dan matriks ekstraseluler (ECM) berlangsung optimal untuk membentuk jaringan baru. Pada individu lebih

tua beberapa perubahan fisiologis seiring penuaan mempengaruhi kemampuan menyembuhkan luka.

Produksi kolagen berkurang yang mengurangi kekuatan dan integritas jaringan yang terbentuk, sementara penurunan jumlah sel imun seperti makrofag dan neutrofil mengurangi kapasitas tubuh dalam melawan infeksi dan membersihkan debris jaringan. *Angiogenesis* yang lebih lambat menyebabkan pasokan oksigen dan nutrisi ke area luka juga berkurang, yang memperlambat proses penyembuhan. Akibatnya pada orang lanjut usia, luka lebih rentan mengalami keterlambatan dalam penyembuhan dan dapat berisiko mengembangkan komplikasi serius seperti infeksi berulang, ulkus kronis, dan pembentukan jaringan parut yang berlebihan (keloid atau hipertrofi).

## **Status Gizi**

Nutrisi berperan sangat penting dalam mempercepat dan mendukung proses penyembuhan luka. Protein sebagai komponen utama dalam pembentukan kolagen diperlukan untuk memastikan kekuatan dan integritas jaringan yang baru terbentuk. Defisiensi protein dapat mengganggu sintesis kolagen, memperlambat proses regenerasi sel, dan menghambat re-epitelisasi luka. Vitamin C berperan penting dalam proses sintesis kolagen dengan mengaktifkan enzim yang diperlukan untuk pengikatan kolagen, dan kekurangan vitamin C menyebabkan luka sulit sembuh dan jaringan terbentuk lemah.

Vitamin A juga berkontribusi mempercepat proliferasi sel epitel dan memperbaiki sistem imun tubuh, sedangkan zinc sangat penting mendukung proliferasi fibroblas dan meningkatkan aktivitas enzimatik yang mendukung regenerasi jaringan, termasuk pembentukan matriks ekstraseluler baru. Zat besi yang berfungsi transportasi oksigen juga diperlukan mendukung pembentukan pembuluh darah baru selama fase proliferasi luka. Kekurangan zat esensial ini dapat mengganggu

proses penyembuhan, menyebabkan luka lebih lama sembuh, dan meningkatkan risiko komplikasi, terutama pada individu dengan kondisi medis tertentu yang mengurangi penyerapan nutrisi (Henderson, 2023).

## **Penyakit Kronis**

Penyakit kronis seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, dan gangguan autoimun berdampak signifikan pada proses penyembuhan luka, memperlambat atau bahkan menghambatnya. Pada pasien diabetes, hiperglikemia menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah yang merusak pembuluh darah kecil, mengganggu sirkulasi darah, dan menyebabkan neuropati perifer, yang mengurangi sensasi dan kemampuan tubuh merespon cedera secara efektif. Kadar glukosa tinggi juga mengurangi fungsi sel imun seperti neutrofil dan makrofag yang berperan penting mengatasi infeksi dan membersihkan debris jaringan. Gangguan respons inflamasi ini menghambat fase penyembuhan luka dan menyebabkan infeksi lebih mudah terjadi.

Pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, penurunan aliran darah yang efisien ke area luka mengakibatkan berkurangnya suplai oksigen serta nutrisi yang dibutuhkan dalam regenerasi jaringan. Hal ini memperlambat fase proliferasi dan dapat menyebabkan luka lebih sulit sembuh atau berkembang menjadi luka kronis. Gangguan autoimun seperti lupus atau rheumatoid arthritis juga dapat memperburuk proses penyembuhan karena sistem imun lebih aktif menyerang jaringan sehat, memperpanjang fase inflamasi dan merusak jaringan yang baru terbentuk. Pengelolaan penyakit ini sangat penting mendukung penyembuhan luka dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Anderson, 2023).

## Faktor Genetika

Beberapa individu mungkin memiliki predisposisi genetika yang mempengaruhi kemampuan tubuh menyembuhkan luka secara optimal, terutama berkaitan dengan produksi kolagen atau respons inflamasi. Mutasi pada gen yang terlibat dalam sintesis kolagen, seperti gen COL1A1 atau COL1A2 yang mengkode kolagen tipe I menyebabkan kelainan pada kekuatan dan elastisitas jaringan ikat. Pada individu dengan gangguan genetik tertentu, seperti sindrom *Ehlers-Danlos* produksi kolagen menjadi tidak normal yang mengarah pada kelemahan dan kelenturan berlebihan pada jaringan ikat. Hal tersebut mengakibatkan penyembuhan luka semakin lambat dan semakin rentan pada robekan atau kekambuhan.

Sindrom *Ehlers-Danlos* dapat menghambat proses pembentukan jaringan baru yang kuat dan mendukung, membuat kulit lebih mudah terkelupas atau mengalami deformasi setelah cedera. Gangguan genetik lain seperti sindrom Marfan juga dapat mempengaruhi integritas jaringan ikat dan memperlambat penyembuhan luka. Faktor genetik ini berperan memperburuk proses penyembuhan luka dan mempertinggi risiko pembentukan jaringan parut yang tidak normal atau bahkan ulkus kronis pada area luka (Peters, 2023).

## Infeksi

Infeksi menjadi salah satu hambatan utama dalam proses penyembuhan luka karena memperburuk kondisi luka dan mengganggu tahapan pemulihan yang seharusnya terjadi secara alami. Ketika bakteri memasuki luka, dapat memicu peradangan berlebihan yang mengakibatkan kerusakan lebih lanjut pada jaringan yang baru terbentuk sehingga menghambat fase proliferasi dan maturasi penyembuhan. Beberapa jenis patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* sering ditemukan pada luka kronis dan dikenal karena

kemampuan membentuk biofilm yang melindungi dari pengaruh pengobatan antibiotik.

Hal ini menyebabkan infeksi yang lebih sulit diobati dan meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang, seperti pembentukan jaringan parut berlebihan atau ulkus kronis. Infeksi dapat memperpanjang fase inflamasi yang jika dibiarkan menyebabkan penurunan fungsi sel imun, penurunan suplai oksigen ke area luka, serta menghambat regenerasi jaringan yang dibutuhkan untuk penyembuhan secara efektif. Ketidakakuratan atau keterlambatan penanganan infeksi mengarah pada resistensi antibiotika yang semakin memperburuk situasi dan memperlambat proses penyembuhan.

### **Oksigenasi dan Sirkulasi Darah**

Oksigen berperan sangat vital dalam penyembuhan luka karena terlibat berbagai proses biokimia yang mendukung regenerasi jaringan. Selama penyembuhan oksigen digunakan dalam produksi ATP yang penting bagi keberlangsungan hidup serta fungsi sel yang terlibat, termasuk fibroblas yang bertanggung jawab dalam sintesis kolagen dan pembentukan matriks ekstraseluler. Tanpa pasokan oksigen yang cukup, proses ini terhambat yang memperlambat pembentukan jaringan baru dan meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi seperti infeksi.

Hipoksia atau kekurangan oksigen dalam jaringan luka juga berhubungan dengan penurunan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi sehingga luka menjadi lebih rentan terhadap patogen. Kondisi medis tertentu seperti penyakit arteri perifer, diabetes, atau gangguan sirkulasi akibat kebiasaan merokok mengurangi aliran darah ke area luka, mengurangi pasokan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan sehingga memperlambat proses penyembuhan. Pengelolaan oksigenasi yang baik seperti dengan terapi oksigen hiperbarik meningkatkan penyembuhan

luka pada pasien dengan kondisi ini dengan meningkatkan aliran darah dan oksigenasi jaringan vital untuk pemulihan optimal (Nelson, 2023).

## **Obat-obatan**

Beberapa jenis obat berdampak negatif pada penyembuhan luka dengan mempengaruhi berbagai fase dalam proses regenerasi jaringan. Kortikosteroid yang sering digunakan untuk mengatasi peradangan dan penyakit autoimun menekan respons imun dan menghambat migrasi sel penting seperti makrofag dan fibroblas yang berperan dalam pembersihan jaringan rusak serta produksi kolagen. Akibatnya proses proliferasi dan *remodeling* jaringan menjadi lebih lambat, meningkatkan risiko luka kronis atau infeksi. Obat kemoterapi yang bekerja dengan menekan pertumbuhan sel kanker juga menghambat pembelahan sel sehat termasuk sel kulit dan jaringan ikat yang diperlukan dalam penyembuhan luka (Rodriguez, 2022).

Pemakaian jangka panjang obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) semisal ibuprofen dan naproksen mengganggu fase inflamasi awal yang sangat penting dalam proses penyembuhan. NSAID bekerja menghalangi enzim siklookksigenase (COX) yang berperan pada produksi prostaglandin molekul yang membantu meregulasi peradangan dan meningkatkan respons imun terhadap luka. Gangguan pada fase ini memperlambat rekrutmen sel imun dan fibroblas ke area luka hingga menghambat proses regenerasi jaringan. Pemakaian obat tersebut perlu diperhatikan berhati-hati, terutama pasien dengan luka sulit sembuh atau dengan faktor risiko komplikasi penyembuhan (Garcia, 2024).

## **Stres dan Faktor Psikologis**

Stres psikologis terutama dalam bentuk stres kronis berdampak signifikan pada proses penyembuhan luka dengan

cara memodulasi sistem imun dan respons inflamasi tubuh. Ketika seseorang mengalami stres berkepanjangan, tubuh secara alami merespons dengan melepaskan hormon stres terutama kortisol yang memiliki efek imunosupresif. Kortisol berlebihan mengganggu fungsi makrofag, sel imun yang sangat penting dalam pembersihan jaringan mati dan infeksi serta merangsang perbaikan jaringan. Peningkatan kadar kortisol juga menurunkan produksi sitokin yang merupakan molekul pengatur yang diperlukan untuk memfasilitasi proses penyembuhan dan pemulihan jaringan.

Dengan berkurangnya efektivitas sistem imun dan peradangan yang terkendali, proses penyembuhan menjadi terhambat, dan luka lebih rentan terhadap infeksi atau perkembangan luka kronis. Pendekatan holistik yang melibatkan manajemen stres seperti terapi kognitif-perilaku, meditasi, atau latihan relaksasi, sering direkomendasikan untuk pasien yang sedang menjalani perawatan luka. Intervensi psikologis ini membantu menurunkan kadar kortisol, meningkatkan respons imun, dan mempercepat proses penyembuhan, terutama pada pasien dengan luka kronis atau pemulihan pasca-operasi.

## KESIMPULAN

Penyembuhan luka merupakan hasil interaksi kompleks antara sel tubuh, faktor pertumbuhan, dan sinyal molekuler yang bekerja secara terkoordinasi memperbaiki jaringan rusak. Fase inflamasi berperan sebagai langkah awal dalam proses ini dengan menarik sel imun ke area luka untuk membersihkan jaringan rusak serta menghambat infeksi. Fase proliferasi memastikan terbentuknya jaringan granulasi baru yang kaya akan fibroblas dan pembuluh darah mendukung regenerasi jaringan. Fase *remodeling* bertujuan memperkuat dan menyusun ulang jaringan baru agar lebih menyerupai jaringan aslinya. Keberhasilan setiap fase ini bergantung pada

keseimbangan antara berbagai faktor biologis, nutrisi, dan lingkungan yang mendukung proses penyembuhan.

Dalam praktik medis pemahaman mengenai faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka sangat penting untuk menentukan strategi pengobatan yang tepat. Pasien dengan penyakit kronis seperti diabetes memerlukan pendekatan khusus untuk mengatasi gangguan sirkulasi dan fungsi imun yang memperlambat penyembuhan. Penggunaan teknologi modern seperti terapi oksigen hiperbarik dan *dressing* luka berbasis nanoteknologi dikembangkan untuk meningkatkan laju penyembuhan, terutama pada luka sulit sembuh. Dengan pendekatan multidisiplin yang melibatkan dokter, perawat, ahli gizi, dan fisioterapis, pengelolaan luka dapat dilakukan secara lebih efektif guna meminimalkan risiko komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Peningkatan strategi manajemen luka sangat diperlukan mempercepat penyembuhan dan mengurangi risiko komplikasi. Strategi utama adalah optimalisasi nutrisi, karena asupan protein, vitamin, dan mineral yang cukup sangat penting dalam mendukung sintesis kolagen dan proliferasi sel. Pengelolaan penyakit kronis seperti diabetes dan gangguan kardiovaskular juga berperan penting mengingat kondisi tersebut memperlambat penyembuhan akibat gangguan sirkulasi darah dan respons imun lemah. Manajemen stres juga menjadi faktor yang tidak boleh diabaikan, karena stres kronis meningkatkan kadar kortisol yang menekan respons inflamasi yang diperlukan untuk proses penyembuhan luka yang optimal.

Pemahaman mendalam mengenai fase penyembuhan luka serta faktor yang mempengaruhi menjadi dasar dalam mengembangkan strategi pengobatan lebih efektif. Dengan pendekatan multidisiplin yang melibatkan dokter, perawat, ahli gizi, dan spesialis terapi luka, serta pemanfaatan teknologi yang semakin canggih, diharapkan pasien dapat memperoleh

perawatan yang optimal. Penerapan strategi yang tepat selain mempercepat proses penyembuhan, juga mencegah komplikasi yang memperburuk kondisi pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, B.L. (2023) 'Vascular complications and wound healing: An updated review', *Journal of Wound Care Medicine*, 25(3), pp. 178–194.
- Brown, K.L. (2023) 'The role of macrophages in wound healing and fibrosis', *Cellular Immunology*, 35(3), pp. 215–230.
- Dunn, L. (2023) 'Mechanisms of wound healing: Cellular and molecular insights', *Journal of Tissue Repair*, 45(3), pp. 215–232.
- Garcia, R.F. (2024) 'The impact of pharmacological agents on wound healing', *Clinical Pharmacology Journal*, 29(1), pp. 112–128.
- Harrison, T.L. (2023) 'Platelets and their role in wound healing: An emerging therapeutic target', *Blood Advances*, 7(6), pp. 432–449.
- Henderson, P.W. (2023) 'Nutritional influence on tissue regeneration and wound healing', *Journal of Nutritional Science*, 21(4), pp. 315–332.
- Jackson, M.T. (2023) 'Factors affecting wound healing: A clinical perspective', *International Journal of Surgery*, 37(2), pp. 120–138.
- Johnson, P.R. (2022) 'Fibroblast-mediated tissue repair: Insights into collagen dynamics', *Tissue Engineering Reports*, 15(2), pp. 97–114.
- Jones, C.A. (2024) 'Advances in wound healing therapies: A translational approach', *Clinical Medicine Reviews*, 12(4), pp. 299–317.
- Kumar, V. (2021) 'Coagulation and its role in early wound healing', *Haematology Research Journal*, 30(1), pp. 56–72.

- Martínez, D.F. (2023) 'Neutrophil and macrophage interactions in inflammation and tissue repair', *Immunology Today*, 45(2), pp. 78–99.
- Miller, R.A. (2025) 'Advanced therapies in wound healing: Innovations and future directions', *Biomedical Therapeutics Journal*, 32(1), pp. 150–175.
- Nelson, H.J. (2023) 'The role of oxygenation in wound repair', *Respiratory and Circulatory Medicine Journal*, 16(3), pp. 210–225.
- Nguyen, T.H. (2021) 'Inflammatory responses in wound healing and their therapeutic modulation', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), pp. 1123–1140.
- Peters, K.A. (2023) 'Genetic factors influencing wound healing', *Molecular Medicine Reports*, 22(5), pp. 99–114.
- Rodriguez, L.C. (2022) 'Aging and cellular dynamics in wound repair', *Cell Biology Reports*, 30(4), pp. 147–163.
- Smith, R.J. (2022) 'The role of microbiota in wound healing: Current perspectives', *Microbiology & Immunology*, 40(1), pp. 56–72.
- Thompson, W.R. (2022) 'Collagen remodeling in wound repair: From cellular mechanisms to clinical applications', *Journal of Structural Biology*, 40(3), pp. 195–210.
- Williams, J.P. (2023) 'Nutritional factors influencing wound healing: An updated review', *Nutrition and Metabolism*, 18(1), pp. 85–97.
- Zhang, X. (2025) 'Emerging trends in nanotechnology for wound healing applications', *Biomedical Materials Research*, 30(2), pp. 178–195.



## **BAB 7**

### **MEKANISME SELULER DAN MOLEKULER DALAM PENYEMBUHAN LUKA**

Ardhiyanti Puspita Ratna  
Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Malang  
E-mail: ardhiyanti.puspita.fk@um.ac.id

#### **PENDAHULUAN**

Integritas kulit berperan penting dalam mempertahankan fungsi homeostasis, viabilitas, dan kerja fisiologis organ. Luka adalah gangguan kontinuitas kulit atau mukosa yang disebabkan faktor mekanis eksternal, yang juga memungkinkan kerusakan pada jaringan yang lebih dalam. Proses penyembuhan luka mencakup regenerasi luka epitel dan pembentukan jaringan parut yang tersusun atas jaringan ikat. Proses penyembuhan luka adalah mekanisme terkoordinasi yang bertujuan memulihkan integritas jaringan kulit dan homeostasis setelah kerusakan. Mekanisme ini melibatkan berbagai jenis sel imun dan non-imun serta sitokin, faktor pertumbuhan, dan komponen ekstraseluler yang terkait dalam respons akut maupun kronis pada luka. Proses penyembuhan luka secara fisiologis terdiri dari empat tahap berturut-turut yaitu fase hemostasis, peradangan, proliferasi, dan remodelling jaringan.

Masalah penyembuhan luka merupakan salah satu masalah yang masih menjadi tantangan dalam sistem pelayanan kesehatan. Masalah penyembuhan luka terutama berkaitan dengan komplikasi yang akan mempengaruhi tingkat mortalitas dan morbiditas. Keterlibatan berbagai mekanisme fisiologis yang melibatkan peran berbagai sel imun serta mekanisme molekuler, belum sepenuhnya dapat dipahami. Dalam upaya mengurangi masalah yang disebabkan karena proses

penyembuhan luka, salah satu langkah penting adalah memahami fisiologi penyembuhan luka dan perawatan luka dengan menekankan pada pendekatan tatalaksana terbaik dan pengembangan berkelanjutan teknologi untuk manajemen luka akut dan kronis. Bab ini membahas mekanisme fisiologis penyembuhan luka ditinjau dari sisi selular dan molekular, yang bisa menjadi dasar pendekatan dalam pengembangan tatalaksana terbaik untuk masalah penyembuhan luka, termasuk penggunaan bahan alam dan fitoterapi untuk penyembuhan luka.

## PROSES PENYEMBUHAN LUKA

Luka didefinisikan sebagai kerusakan atau gangguan pada struktur dan fungsi anatomi normal. Keadaan ini dapat berkisar dari kerusakan sederhana pada integritas epitel kulit atau bisa lebih dalam, meluas ke jaringan subkutan dengan kerusakan pada struktur lain seperti tendon, otot, pembuluh darah, saraf, organ parenkim, dan bahkan tulang (Lebedeva et al., 2023). Penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase yang berjalan simultan, yaitu fase hemostasis, peradangan, proliferasi, dan remodeling/maturasi (Eming et al., 2014).

Selama fase hemostasis, sel endotelial mensekresikan faktor von Willebrand, yang mendukung adhesi trombosit, yang kemudian melepaskan mediator. Pelepasan molekul-molekul ini menghasilkan bekuan fibrin, yang menutup lesi dan menghentikan pendarahan. Karena adanya kontraksi otot polos sebagai respons terhadap peningkatan kadar ion kalsium, pembuluh darah mengalami vasokonstriksi, yang menyebabkan pengurangan aliran darah. Peristiwa-peristiwa ini menyebabkan produksi metabolit vasoaktif yang berperan dalam vasodilatasi dan relaksasi pembuluh arteri. Durasi fase ini adalah beberapa menit (Fernández-Guarino et al., 2023).

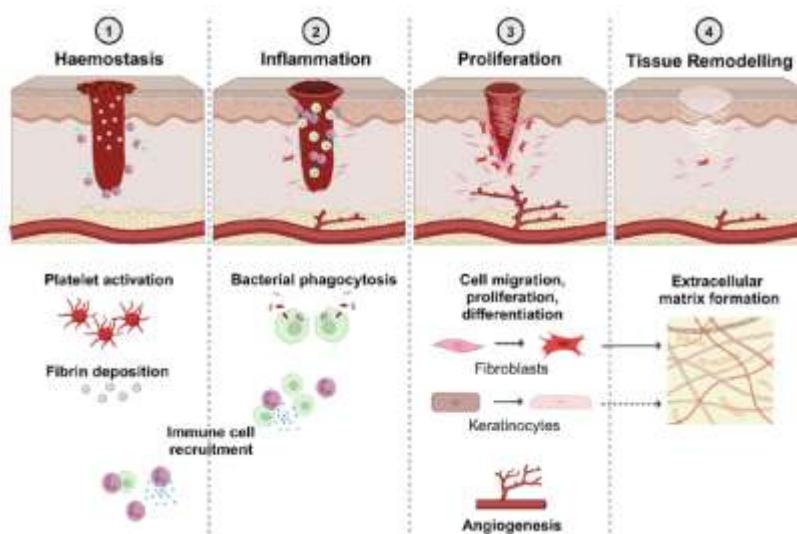
Selama fase inflamasi, sel mast (MCs) menyebabkan vasodilatasi melalui sekresi histamin atau serotonin. Peristiwa

ini melibatkan diapedesis dari granulosit neutrofil dan monosit (sel yang siap untuk berubah menjadi makrofag) (Fernández-Guarino et al., 2023). Fase inflamasi ini mencakup peradangan neurogenik kulit dan hemostasis; peristiwa awal ini dimulai dalam beberapa detik setelah cedera dan berlangsung sekitar 1 jam. Diikuti oleh perekutan cepat neutrofil ke jaringan yang terluka selama 24 jam pertama dan penurunannya pada minggu berikutnya. Infiltrasi progresif monosit-makrofag inflamasi ke luka dimulai pada hari kedua setelah cedera dan terus meningkat, mencapai maksimum selama fase proliferatif, mulai menurun selama dua minggu berikutnya, menjadi sel mononuklear dominan dalam proses perbaikan jaringan. Limfosit yang beredar bermigrasi ke kulit segera setelah cedera mencapai puncaknya pada hari ke-4 dan keberadaannya berlanjut selama dua minggu lagi sebelum menurun (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019).

Selama fase proliferatif, fibroblas, selain terlibat dalam pembentukan jaringan granulasi, juga terlibat dalam regulasi migrasi dan proliferasi keratinosit selain angiogenesis. Selain jenis sel ini, makrofag dan MCs terus-menerus mensekresikan faktor pertumbuhan yang terlibat dalam proses ini. Durasi fase ini adalah 3–12 hari. Proses utama yang membedakan fase maturasi (atau perombakan) adalah restorasi kolagen dan kontraksi luka, yang disebabkan oleh miofibroblas yang berasal dari fibroblas. Fase perombakan juga dimediasi oleh berbagai faktor pertumbuhan yang mengatur yang disebut transisi fenotipe mesenkimal–mesenkimal dan endotelial–mesenkimal. Selain itu, transformasi ini terjadi melalui jalur pensinyalan *Transforming Growth Factor* (TGF) beta atau Notch, yang menghambat ekspresi kadherin pada sel endotel. Perlu juga dicatat bahwa Beta2AR juga telah dijelaskan sebagai molekul kritis yang memediasi proses transisi epitel–mesenkimal (EMT).

Durasi fase ini berkisar antara 3 hari hingga 6 bulan (Hunt et al., 2024).

Pembentukan bekas luka selanjutnya melibatkan perombakan jaringan granulasi (*tissue remodelling*), di mana matriks metalloproteinase (MMP) dan penghambatnya (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* (TIMPs)) berperan penting. Akibatnya, pembentukan matriks ekstraseluler (ECM) berkurang, dan komponen-komponennya dimodifikasi; khususnya, kolagen tipe III menggantikan kolagen tipe I. Elastin yang tidak ada dalam jaringan granulasi muncul kembali (Fernández-Guarino et al., 2023).



Sumber: Hunt et al., 2024

Gambar 7.1. Fase Penyembuhan Luka

## PERANAN BERBAGAI SEL DALAM PENYEMBUHAN LUKA

### Fase Hemostasis

Fase hemostasis menandai tahap pertama penyembuhan luka yang menghentikan pendarahan setelah kerusakan vaskular. Tahap ini terjadi dalam tiga langkah-langkah: vasokonstriksi, hemostasis primer, dan sekunder hemostasis. Sel kritis yang terlibat dalam proses ini adalah trombosit; komponen matriks kritis adalah fibrinogen. Dalam keadaan tidak terluka, trombosit dicegah untuk melakukan aktivitas koagulasi oleh selapis sel endotel sehat. Trombosit di kulit yang tidak terluka tidak menempel pada dinding pembuluh serta tidak berkumpul satu sama lain. Fibrinogen (faktor 1) diproduksi oleh hepatosit dan beredar dalam darah. Fibrinogen juga ada pada trombosit tetapi tidak terpotong, menjadi serat fibrin, yang merupakan komponen penting dari pembekuan darah (Hunt et al., 2024).

Trombosit atau platelet adalah fragmen megakarosit sumsum tulang yang tidak memiliki inti. Setelah diaktifkan, trombosit menghasilkan dan mensekresikan sitokin dan faktor pertumbuhan seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), TGF $\beta$ , dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Semua faktor ini berkontribusi pada perkembangan bekuan melalui berbagai jalur, seperti intrakrin, autokrin, parakrin, atau endokrin. Aktivitas platelet sendiri, yang terdiri dari sekresi sitokin dan berbagai faktor pertumbuhan, juga berkontribusi pada berbagai mekanisme, antar lain mendorong migrasi, proliferasi, dan stimulasi fibroblast serta induksi diferensiasi jenis sel tertentu dari sel punca mesenkimal dan sel endotel pembuluh darah baru. PDGF dan faktor pertumbuhan lainnya berfungsi sebagai aktivator neutrofil dan makrofag serta *chemoattractant* dan mitogen untuk fibroblas dan sel otot polos. Selain itu, trombosit mengeluarkan prostaglandin, leukotrien,

dan tromboksan sebagai tanggapan terhadap kerusakan sel yang disebabkan oleh lesi (Rodrigues et al., 2019).

## Fase Inflamasi

Jumlah sel mast (MC) dan indeks degranulasinya meningkat di tepi lesi dalam waktu tiga jam. Setelah enam jam atau lebih, kemudian turun kembali ke nilai normal. Jumlah MC meningkat lagi dalam sepuluh hari berikutnya, tetapi kemudian turun kembali, 21 hari setelah produksi lesi kulit. Peningkatan ekspresi *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP) 1 dan sekresi TGF $\beta$ , yang menjadi *chemoattractant* untuk MCs, dikaitkan dengan peningkatan seluler ini. Sel-sel ini membantu hemostasis dengan meningkatkan ekspresi Faktor XIIIa pada dendrosit dermal, yang membantu stabilisasi bekuan darah melalui pelepasan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) alfa. MC juga melepaskan mediator inflamasi seperti VEGF, IL6, IL8, dan TNF $\alpha$ , yang membantu meningkatkan permeabilitas endotel. Mekanisme ini membantu neutrofil dan monosit bergerak menuju lesi. Sementara pelepasan triptase dan kathepsin G memainkan peran penting dalam hubungan endotel-leukosit, pelepasan leukotrien, protease, dan sitokin oleh MC yang dikaitkan dengan produksi sinyal kemotaktik untuk berbagai jenis granulosit. Terdapat hubungan antara angiogenesis dan sekresi TGF $\beta$ , VEGF, kimase, triptase, dan heparin, yang disekresikan oleh MCs, yang dapat menghentikan angiogenesis dengan bekerja sama dengan faktor penghambat pro-angiogenik. Akhirnya, MCs melakukan tiga fungsi selama proses maturasi dan remodelling, yaitu mengaktifkan fibroblas dan mendorong sintesis kolagen (sebagian dimediasi oleh triptase), mensekresikan sitokin dan faktor pertumbuhan, yang mengatur transisi antara fibroblas dan miofibroblas, serta melepaskan matriks metalloproteinase, yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (Rodrigues et al., 2019).

Sel yang juga berperan dalam fase inflamasi adalah Neutrofil. Dalam beberapa jam setelah kejadian, neutrofil mencapai luka dan menginfiltasi luka. PDGF atau *Connective tissue Cativating Peptide* (CTAPIII), yang dilepaskan oleh trombosit, mendorong migrasi seluler ini ke luka area ini. Peptida ini diaktifkan secara proteolitik oleh *Neutrophil Activating Peptide 2* (NAP2) dan CXCL7 dalam neutrofil. Sebaliknya, kemotaksis neutrofil didorong oleh konsentrasi NAP2 yang rendah melalui CXCR2; sekresi alfa oleh onkogen yang terkait dengan pertumbuhan (GRO) oleh sel endotel dan perisit juga mendorong migrasi neutrofil selama proses ini. ENA78 (CXCL5) juga mendukung rekrutmen neutrofil, yang diekspresikan pada tingkat yang lebih rendah daripada GROalpha dalam sel mononuklear dalam matriks (Fernández-Guarino et al., 2023).

Infiltrasi sel-sel ini berhubungan dengan dua hal: pertama, molekul sinyal dan kemotaktik, seperti pola molekuler terkait kerusakan (DAMPs) yang dilepaskan oleh sel-sel nekrotik; dan kedua, molekul TGFbeta, C3a, C5a, dan hidrogen peroksida yang dilepaskan oleh trombosit. DAMPs berfungsi pada neutrofil secara langsung dengan menempel pada *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) seperti *Toll Like Receptor* (TLR), atau mendorong produksi *chemoattractant*. Selain itu, mediator pro-inflamasi TNFalpha, IL1beta, IL6, dan CXCL8 dilepaskan oleh neutrofil di lokasi lesi, sehingga meningkatkan peradangan. Mekanisme aksi neutrofil yang telah diaktifkan akan menyerang patogen yang menyebabkan infeksi dan memproduksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang mengoksidasi lingkungan. Selain itu, neutrofil juga akan mensekresikan kromatin dan protease, serta protein antimikroba yang membunuh mikroba di lingkungan mikro. Dengan meningkatkan pelepasan sitokin (IL1beta dan IL8), faktor pertumbuhan (VEGF), dan kemokin (seperti MCP1) neutrofil membantu angiogenesis dan

pertumbuhan fibroblas dan keratinosit. Monosit sirkulasi, yang tertarik oleh IL8 yang disekresikan oleh neutrofil sendiri, masuk ke luka dan menjadi makrofag setelah 24–36 jam, menyebabkan neutrofil hilang dari luka (Fernández-Guarino et al., 2023).

Makrofag juga berperan dalam fase inflamasi penyembuhan luka. Setelah 48 dan 72 jam, makrofag makrofag mencapai area lesi karena pelepasan zat kimia pembawa pesan yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel. Makrofag mengandung faktor pertumbuhan seperti TGF $\beta$  dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) dalam granulanya. Faktor pertumbuhan ini bertanggung jawab atas angiogenesis, respons inflamasi, dan pembentukan jaringan granulasi. Aktivasi makrofag menyebabkan pembentukan dua subtipe sel: M1 dan M2. Pembentukan fenotipe M1 disebabkan oleh TLR44 dan ligan IFN (IFN) gamma, yang menyebabkan makrofag pro-inflamasi. Pembentukan fenotipe M2 disebabkan oleh pelepasan faktor pertumbuhan seperti PDGF, FGF  $\beta$ , TGF $\alpha$ , dan TGF $\beta$ . FGF $\beta$  adalah kemotaktik dan mitogenik untuk fibroblas, sel endotel, dan mesenkim sel lainnya, yang berkontribusi pada angiogenesis. Makrofag memainkan peran penting dalam angiogenesis selama fase proliferatif karena mereka memposisikan diri di sekitar pembuluh darah yang baru terbentuk untuk membantu diferensiasinya (Leśkow et al., 2023). IL-1 yang dihasilkan oleh makrofag mendorong angiogenesis dan merangsang proliferasi sel endotel. Selain itu, faktor pertumbuhan, FGF $\beta$ , dan sitokin lainnya (TNF, IL6, dan IL1) berkontribusi pada pembentukan fibronectin, kolagen, dan proteoglikan, serta epitelialisasi dan kontraksi luka. TNF $\alpha$ , di sisi lain, berkontribusi pada mitosis fibroblas. Makrofag dan keratinosit memproduksi MCP1, yang menarik monosit, MC, dan limfosit selama penyembuhan luka kulit. Selain itu, MCP1 juga dapat membantu migrasi sel endotel selama angiogenesis. Selama fase remodelling, makrofag

melepaskan MMP, yang mengakibatkan pengurangan matriks ekstraseluler dan kematian sel (Fernández-Guarino et al., 2023).

Sel dendritik berperan dalam fase inflamasi melalui interaksi dengan MC. Interaksi seluler ini diperlukan untuk sekresi faktor-faktor larut seperti TGF $\beta$  atau TNF $\alpha$ , yang sangat penting untuk diferensiasi dari prekursor sel menjadi DC. DC jarang terlihat pada luka yang kurang dari 1 hari, sedangkan akumulasi DCs terlihat pada luka yang berusia 3 hingga 14 hari. Dalam populasi sel dendritik ada subpopulasi sel yang terdapat di epidermis kulit mengekspresikan CD1a dan CD207/langerin, yang disebut sel Langerhans. Sel dendritik plasmacytoid (PDC) memproduksi sejumlah besar tipe I IFN dan mengekspresikan TLR7 dan TLR9. Meskipun tidak ada di kulit normal, PDC dengan cepat direkrut setelah cedera; melalui interaksi dengan sel Treg, mereka mensekresikan IFN tipe I, yang berkontribusi pada penyembuhan luka (Fernández-Guarino et al., 2023).

Sel limfosit mencapai lokasi lesi 72 jam setelah cedera. Sel-sel ini tertarik ke luka oleh sekresi IL1, yang berasal dari makrofag, yang juga terlibat dalam perombakan matriks ekstraseluler. Respons limfosit diinduksi oleh faktor-faktor yang dilepaskan seperti IFN gamma dan TNF $\alpha$  di lingkungan mikro kulit, serta oleh sel penyaji antigen (APC; Sel Dendritik). Setelah berada di lokasi lesi, limfosit juga memproduksi berbagai kemokin, seperti pada fase awal, MCP1, dan setelah hari ke-4, IP10 (CXCL10), MIG (CXCL9), dan MDC (CCL22) (Raziyeva et al., 2021). Sel-sel ini juga mensekresikan faktor pertumbuhan, seperti EGF dan FGF beta. Selain itu, diketahui bahwa Tregs memfasilitasi penyembuhan luka kulit dengan menginduksi ekspresi reseptor EGF. Penghilangan EGFR pada Tregs mengakibatkan non-aktivasi dan selanjutnya non-migrasi sel-sel ini, akumulasi makrofag proinflamasi, dan berakibat pada keterlambatan penutupan luka (Leśkow et al., 2023).

## **Fase Proliferasi**

Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan baru untuk menggantikan lesi. Pada fase ini keratinosit terlibat secara langsung dalam proses penyembuhan luka. Sel-sel keratinosit aktif selama fase inflamasi, mensekresi sitokin dan faktor pertumbuhan. Karena perubahan morfo-fungsional, keratinosit bermigrasi menuju area luka dalam periode sekitar 24 jam. Proses ini, yang ditandai dengan pelepasan membran basal epidermis, difasilitasi oleh MMP1. Migrasi dan proliferasi keratinosit dirangsang oleh IL8 dan diekspresikan tinggi di tepi luka untuk mendorong penutupan luka. Selain itu, selama proses migrasi, keratinosit mengekspresikan CXCR2, reseptor IL8, dan GRO alpha (Hunt, 2024). Interaksi dengan matriks sementara dari fibronectin yang terhubung silang fibrin mendorong adhesi keratinosit ke matriks di dasar luka. Namun, mekanisme re-epitelialisasi belum sepenuhnya dipahami. Selama luka penyembuhan, keratinosit memodulasi aktivitas fibroblas dengan merangsang proliferasi mereka dan sekresi faktor pertumbuhan, yang pada gilirannya terlibat dalam proliferasi jenis-jenis sel ini. Dengan mengenali Pola Molekuler Terkait Patogen (PAMPs) dan DAMPs, keratinosit menentukan aktivasi jalur sinyal pro-inflamasi melalui produksi interleukin (misalnya, IL1, IL6, IL8, IL10, IL18, atau IL20), TNFalpha, dan kemokin (*Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted/ RANTES*), MCP1, atau Protein Inflamasi Makrofag (MIP1)). Akhirnya, diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas dapat dimodulasi oleh keratinosit (Mamun et al., 2024).

## **Fase Maturasi dan Remodelling**

Dalam fase terakhir penyembuhan luka ini, jaringan granulasi mengalami proses penurunan secara bertahap. Epidermis, vaskular dermis, saraf, dan miofibra otot rangka otot

dirombak, membentuk jaringan fungsional. Salah satu sel yang berperan dalam fase pematangan dan perombakan (*remodelling*) jaringan adalah sel miofibroblas. Kontraktilitas jaringan granulasi yang terbentuk setelah cedera diinisiasi oleh sel miofibroblast, yang berdiferensiasi dari fibroblas *in situ* (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019). Miofibroblas bekerja mengatur kontraksi luka dan perombakan jaringan dengan ekspresi fenotipe kontraktil, karena keberadaan filamen aktin dan melepaskan molekul matriks ekstraseluler. Diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas diatur oleh TGF $\beta$ 1 di lingkungan mikro kulit dan *Extracellular Matrix* (ECM) yang diatur oleh modifikasi molekuler yaitu penggantian kolagen III dengan kolagen I. Perubahan ini memfasilitasi penyesuaian jaringan sesuai dengan kulit dengan memberikan kekuatan tarik (daya regang). Selanjutnya, setelah memulihkan integritas jaringan, aktivitas myofibroblast berhenti, dan sebagian dari populasi mereka dihilangkan melalui apoptosis (Peña & Martin, 2024). Sel Mast (MCs) juga bekerja pada fase maturasi penyembuhan luka. Pada luka akut, aktivasi MC oleh berbagai jenis sel atau oleh rangsangan mikroekologis itu sendiri, menyebabkan pelepasan TNF $\alpha$  untuk diferensiasi sel dendritik, sekresi berbagai zat yang mampu menginduksi angiogenesis, pelepasan matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan respon sel ilfiltrat terhadap cedera. Peristiwa ini juga terkait dengan sintesis TGF $\beta$  oleh banyak sel yang hadir di mikro lingkungan dan menyebabkan diferensiasi makrofag menjadi fenotip M1 dan M2. Kedua fenotip sel tersebut bersama dengan keratinosit, mengaktifkan fibroblas yang berdiferensiasi menjadi miofibroblas (Raziyeva et al., 2021). Aktivitas TGF $\beta$  juga berkaitan dengan pembentukan PDCs, yang dapat berinteraksi dengan sel Treg untuk menginduksi toleransi melalui ko-ekspresi CD45 oleh tipe sel terakhir ini selama proses penyembuhan luka (Rodrigues et al., 2019). Pada luka kronis,

terdapat peran penting sel-sel tersebut. Dimana sel mast menunjukkan indeks degranulasi yang meningkat pada luka kronis. Peristiwa ini menyebabkan modifikasi infiltrat inflamasi, dengan berbagai respons dari berbagai selyang terlibat. Di antara sitokin yang diproduksi di sini adalah TGF $\beta$ , yang memainkan peran penting dalam berbagai tahap yang mengarah pada penyembuhan luka kronis (Raziyeva et al., 2021). Pada jenis luka ini, terjadi interaksi antara MCs dan sel-sel saraf, dimana salahsatunya adalah memicu pelepasan mediator saraf yang terlibat dalam penyembuhan luka (Fernández-Guarino et al., 2023).

## **MEKANISME MOLEKULER DALAM PENYEMBUHAN LUKA**

Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks yang pada dasarnya dikendalikan oleh molekul seperti sitokin dan faktor pertumbuhan, yang dilepaskan pada berbagai tahap penyembuhan luka. Pengendalian proses ini sangat penting karena setiap perubahannya melibatkan kemungkinan kurangnya penyembuhan luka dan sebagai akibatnya, menciptakan kondisi yang memungkinkan untuk munculnya luka kronis. Sel-sel inflamasi di lokasi luka ditarik oleh sitokin pro-inflamasi, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , dan IL6. Sel-sel inflamasi melepaskan berbagai faktor pertumbuhan, termasuk PDGF dan TGF $\beta$ , yang menarik fibroblas yang berkembang ke area ini. Selain itu, makrofag dan fibroblas aktif merangsang epitelialisasi melalui pelepasan FGF2 (bFGF), Faktor Pertumbuhan Keratinosit (KGF), FGF7, EGF, *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), TGF $\alpha$ , dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF) 1. VFG dan PDGF disintesis oleh fibroblas, keratinosit, dan makrofag. Kedua protein ini mengaktifkan sel endotel untuk memulai angiogenesis (Fernández-Guarino et al., 2023).

Faktor lain juga terlibat dalam proses ini melibatkan berbagai jalur transkripsi. Salah satunya faktor transkripsi (keluarga E2F) dan jalur sinyal (Wnt/beta katenin) atau molekul lain, seperti keluarga E2F dan jalur pensinyalan (Wnt/beta katenin), atau molekul lainnya, seperti Transduser Sinyal dan Aktivator Transkripsi (STAT) 3, gen homeobox, hormon reseptor (androgen, estrogen, dan glukokortikoid), *Peroxisome Proliferator-activated Reseptor* (PPARs), Protein Aktivator (AP) 1, c-My. Diketahui bahwa komponen-komponen ini berhubungan satu sama lain dan tidak berfungsi secara terpisah (Mamun et al., 2024). Hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan adenosin sebagai pelepasan autokrin ATP, memainkan peran yang sangat penting dalam proses ini. Secara umum, peningkatan cepat konsentrasi  $Ca^{2+}$  intraseluler menyebabkan perubahan transkripsi genetik oleh Protein Kinase C (PKC),  $Ca^{2+}/Calmodulin$ -dependent Protein Kinase (CaMK) 4 dan ROS. Proses-proses ini termasuk komunikasi sel, migrasi, adhesi, respons inflamasi, angiogenesis, dan re-epitelialisasi. Selain itu, perlu diperhatikan bahwa kerusakan jaringan menyebabkan gelombang  $Ca^{2+}$  yang mengaktifkan GTPase keluarga RHO. Aktivasi ini meningkatkan polimerisasi aktin dan kontraktilitas aktomiosin untuk memastikan integritas stroma. Selain itu, pelepasan  $Ca^{2+}$  meningkatkan berbagai jalur sinyal, seperti *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) dan c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) (Zhang et al., 2025). Aktivasi faktor transkripsi dan peningkatan gen yang respons terhadap kerusakan jaringan, seperti gen sitoskeleton, disebabkan oleh pelepasan  $Ca^{2+}$ . Proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh pelepasan ATP dan aktivasi reseptor purinergik. Reseptor P2Y mengidentifikasi kerusakan DNA pada sel epitel selama peristiwa tersebut berlangsung pada sel sehat yang berdekatan. Reseptor ini memiliki kemampuan untuk mengirimkan sinyal sitoplasma yang mencakup aktivasi  $Ca^{2+}$  intraseluler dan

MMPs. Faktor pertumbuhan tertentu, seperti EGF, dilepaskan melalui mekanisme ini. Faktor pertumbuhan ini memiliki kemampuan untuk memulai berbagai rangkaian proses yang terlibat dalam penyembuhan luka (Fernández-Guarino et al., 2023).

Fungsionalitas gen yang mengkode berbagai molekul (seperti sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan) membedakan tahapan penyembuhan luka dan kondisi *overlapping* yang terjadi dalam proses ini. Salah satunya adalah keberadaan *Differentially Expressed Genes* gen (DEGs) dan adanya 100 DEGs yang ditekan ekspresinya, gen-gen ini ditemukan pada tahap awal penyembuhan luka. Gen-gen yang terekspresi terutama yang berperan dalam pembentukan melanin seperti tirosinase (TYR), protein terkait tirosinase 1 (TYRP1), dan dopachrome Tautomerase (DCT). Ada 85 DEG dan 164 protein yang mengalami penurunan selama fase inflamasi dan prolifatif. Gen-gen utama yang terlibat dalam siklus sel dan jalur sinyal P53 adalah Gen Checkpoint Kinase 1 (CHEK1), Cyclin B1 (CCNB1), dan Cyclin-dependent Kinase 1 (CDK1). Sepanjang fase remodelling, sebanyak 121 DEGS dan 49 gen yang diekspresikan lemah diidentifikasi. Gen-gen pusat rantai kolagen alfa 1 (COL4A1), rantai kolagen tipe 4 alpha 2 (COL4A2), dan rantai kolagen tipe 6 1 (COL6A1) berfungsi dalam pencernaan dan penyerapan protein serta berinteraksi dengan reseptor ekstraseluler matriks (ECM) (Mamun et al., 2024).

Selain itu, perlu dicatat bahwa, dalam beberapa dekade terakhir, fokus penelitian telah beralih ke bagaimana masing-masing sitokin berdampak pada parameter-parameter berbeda dari penyembuhan luka dalam berbagai skenario eksperimental. Studi terbaru menunjukkan bahwa gen-gen penting yang terlibat adalah IL1 $\beta$ , IL6, CCL4, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, dan CXCL10. Selain itu, IL6 dan IL1 $\beta$  sangat

penting untuk penyembuhan kulit dan meningkatkan motilitas keratinosit. Ekspresi rendah dari CXCL1 dan CXCL5, yang keduanya merangsang neutrofil, menghambat penyembuhan luka pada hewan coba. Setelah cedera, gen pro-inflamasi yang mengkode aktivasi molekul seperti TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , atau TGF $\beta$  diekspresikan sangat awal. Profil gen mengandung gen-gen yang mengkode molekul seperti VEGF, PDGF, FGF2, dan MMP seiring dengan kemajuan penyembuhan luka. Molekul-molekul ini mendorong proliferasi fibroblas dan keratinosit, serta angiogenesis, epitelialisasi, dan akhirnya perbaikan jaringan. Selama fase remodeling, gen-gen yang mengkode ekspresi TGF $\beta$ 1 dan MMP diatur ulang. Ini dilakukan untuk meningkatkan produksi kolagen fibroblas dan menghilangkan matriks ekstraseluler (ECM) dari jaringan saat resorpsi. Ekspresi gen dan urutan penyembuhan dapat dipengaruhi oleh perubahan dalam sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Perubahan ini dapat menyebabkan luka kronis. Meskipun pengetahuan tentang mekanisme molekuler masih terbatas, mekanisme epigenetik membantu penyembuhan luka. Diketahui dari identifikasi berbagai mikroRNA, terdapat berbagai mikroRNA yang bertanggung jawab atas pengaturan respons inflamasi, pembuatan matriks ekstraseluler (ECM), aktivasi proliferasi sel, dan komunikasi antara sel selama proses penyembuhan luka (Fernández-Guarino et al., 2023).

## **PERMASALAHAN YANG TIMBUL PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA**

### **Komplikasi Umum Penyembuhan Luka Akut**

Fibrosis dan luka kulit kronis adalah dua komplikasi umum yang terkait dengan perubahan dalam proses penyembuhan luka akut kulit normal. Jutaan orang di seluruh dunia terkena dampak dari perubahan-perubahan ini, yang menimbulkan masalah

kesehatan utama dan pengeluaran perawatan kesehatan bagi pasien dan negara-negara di seluruh dunia. Produksi matriks ekstraseluler yang berlebihan adalah tanda fibrosis. Fibrosis kulit manusia adalah bekas luka hipertrofik dan keloid. Setelah bedah, trauma, atau luka bakar, jaringan parut hipertrofik muncul, kondisi ini dapat menyebabkan deformitas dan kontraktur di seluruh sendi. Keloid muncul sebagai jaringan parut berlebih yang melampaui batas cedera awal, menyebabkan pruritus, hiperestesia, dan deformitas (Raziyeva et al., 2021). Untuk memulihkan homeostasis jaringan, proses perombakan jaringan, pembentukan jaringan parut, sel mononuklear darah perifer, sel kulit residen, komponen matriks ekstraseluler, dan jalur sinyal dipelihara secara teratur dalam penyembuhan luka. Sebaliknya, fibrosis kulit menunjukkan bahwa proses-proses ini tidak diatur. Abnormalitas ini meliputi kondisi seperti:

- a. Peradangan yang dipertahankan secara patologis karena adanya makrofag inflamasi yang terus-menerus dan komunikasi yang terganggu antara fibroblas, makrofag, dan sel epitel dan endotel.
- b. Peningkatan fibrosis karena kehadiran miofibroblas yang teraktivasi dan hiperproduksi kolagen.
- c. Perubahan jalur sinyal dari faktor pertumbuhan fibroblas (FGF), yang merupakan faktor pertumbuhan Makrofag, miofibroblas dan matriks, menyebabkan pembentukan berlebih jaringan fibrosis (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019).

Masalah lain adalah luka jangka panjang yang tidak sembuh, antara lain yang dikenal sebagai luka dekubitus, luka diabetik di kaki, ulkus vena dan arteri kaki atau luka kaki diabetik.

Luka kaki diabetik adalah komplikasi diabetes yang sering dan serius yang dikaitkan dengan penyakit pembuluh darah

perifer dan neuropati di ekstremitas bawah yang sering menyebabkan amputasi. Karena sel dan jaringan tidak dapat mengurangi transportasi glukosa intraseluler dalam kondisi hiperglikemia, homeostasis metabolisme glukosa dalam sel endotel, neuron, sel Schwann, dan sel mononuklear di darah perifer (PBMC) terganggu oleh hiperglikemia. Kondisi ini menyebabkan jalur-jalur sampingan digunakan untuk memproses produk metabolisme, yang menghasilkan lebih banyak *Reactive Oxygen Species* (ROS), peroksinitrit, dan *Advanced Glycation End Products* (AGES). Abnormalitas vaskular dan ekspresi gen proinflamasi dihasilkan oleh peningkatan aktivitas PKC. Perubahan metabolisme toksik ini merusak pembuluh darah, saraf, dan PBMC, yang menyebabkan penyakit vaskular, neuropati, dan perubahan imun. Perubahan yang disebabkan oleh hiperglikemia juga terlihat di kulit, keratinosit, dan fibroblas. Oleh karena itu, luka pada kaki diabetik menunjukkan status inflamasi kronis dan perubahan lingkungan molekuler, termasuk sitokin, protease, dan faktor pertumbuhan. Sel-sel inflamasi juga menunjukkan fenotip disfungsional. Kondisi patologis ini menyebabkan penyembuhan luka terhambat dan pada akhirnya meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien diabetes (Hunt et al., 2024).

### **Masalah Luka Kronis**

Jika proses penyembuhan luka tidak selesai dalam waktu 6–8 minggu, luka tersebut dianggap kronis, dan menyebabkan masalah umumnya karena biaya perawatannya sangat mahal. Meskipun ada berbagai jenis luka kronis, mekanisme umum disebabkan pembentukan biofilm, yang merupakan salah satu penyebab utama keterlambatan penyembuhan luka, sehingga mendorong evolusi luka dari akut menjadi kronis. Kolonisasi mikroba luka ditandai oleh keberadaan berbagai spesies bakteri yang berkembang di lokasi infeksi. Bakteri Aerob dan bakteri

fakultatif seperti *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Streptococcus β-hemolitik* adalah penyebab utama luka kronis. Bakteri ini membentuk proporsi signifikan dari populasi mikroba, selain itu ada spesies *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, dan spesies *Enterobacter* (patogen ESKAPE), *Staphylococcus* koagulase-negatif, dan spesies *Proteus*. Banyak jamur endogen, termasuk *Candida*, *Curvularia*, dan *Malasezzia*, terkait dengan infeksi luka kronis (Peña & Martin, 2024).

Secara umum, perubahan dalam sekresi MMP memperpetuasi tahap inflamasi pada luka kronis dibandingkan dengan luka akut. Selain itu respons inflamasi yang berlebihan pada luka kronis dimediasi oleh banyak sel yang termasuk dalam infiltrat seluler. Neutrofil muncul dalam jumlah berlebih di luka kronis dan melepaskan metalloproteinase, yang tidak hanya menghancurkan matriks jaringan ikat dan elastase tetapi juga menonaktifkan faktor-faktor penting yang terlibat dalam penyembuhan luka, seperti PDGF dan TGFbeta. Interaksi seluler keratinosit dengan sel-sel kekebalan dari infiltrat seluler melalui sekresi berbagai molekul sinyal perlu dipertimbangkan. Selain itu pada luka kronis, keratinosit mengekspresikan gen-gen yang terlibat dalam aktivasi proliferasi parsial, dan ini menjelaskan peningkatan proliferasi epidermis yang terjadi di tepi ulkus. Selain itu, fibroblas tidak merespons rangsangan TGFβ selama migrasinya (Fernández-Guarino et al., 2023),

Faktor neuroimunomodulasi juga berperan penting dalam modulasi proses jaringan parut luka kronis. Interaksi seluler antara MCs dan neuron yang mengandung mediator yang terlibat dalam proses terkait penyembuhan luka, seperti *calcitonin-gene-related peptide* (CGRP), *nerve growth factor* (NGF), *neurokinin A* (NKA), *neuropeptide Y* (NPY), *substance P* (SP), *protein gene product* (PGP) 9.5 dan *vasoactive intestinal peptide* (VIP). Interaksi seluler antara sel-sel sistem kekebalan

dan sel-sel saraf dapat memicu fenomena seperti sekresi ECM yang berlebihan oleh fibroblas, serta peningkatan kadar TGF $\beta$  dan respons infiltrat seluler (Raziyeva et al., 2021).

## **PERSPEKTIF MASA DEPAN DALAM MASALAH PENYEMBUHAN LUKA**

Penyembuhan luka adalah proses yang belum sepenuhnya dipahami, namun proses ini menjadi masalah kesehatan yang penting. Oleh karena itu, penelitian di masa depan harus mempelajari secara holistik berbagai masalah genetik, biokimia, dan fisiologis yang berkaitan dengan penyembuhan luka dan bagaimana peran pengobatan dalam mempengaruhi proses-proses ini. Untuk lebih memahami mekanisme seluler dan molekuler dari proses ini, penelitian *in vitro* atau *in vivo* diperlukan. Tentu saja, komponen yang berkontribusi pada interaksi seluler, perfusi, dan hipoksia, serta peradangan lokal, sangat penting untuk diperhatikan. Pengembangan terapi sel punca (*stem cell*), rekayasa jaringan, atau bahan sintetis dalam penyembuhan luka sangat bergantung pada pengetahuan biologi seluler dan molekuler. Penanganan luka kronis yang masih menjadi masalah sampai saat ini, juga memerlukan pemahaman menyeluruh tentang metode terapeutik. Untuk memberikan gambaran tentang kompleksitas tujuan yang masih terus dikembangkan, mekanisme seluler masih terus dikaji dan dikaitkan dengan metode terapeutik terbaru. Komponen seluler seperti fibroblas atau sel efektor, serta keterlibatan lingkungan mikro kulit sangat penting untuk memahami proses tersebut terutama dalam penemuan tatalaksana yang efektif (Fernández-Guarino et al., 2023).

Dalam beberapa tahun terakhir, fokus pengembangan pada peningkatan penyembuhan luka kulit. Fokus ini mendorong para peneliti untuk menyelidiki proses-proses dasar yang terlibat dan merancang strategi pengobatan baru untuk meningkatkan

kualitas keseluruhan perbaikan luka. Penggunaan metodologi berbasis nanoterapi menjadi pilihan karena potensi efektivitasnya dalam pengobatan berbagai bentuk luka kronis. Namun nanoterapeutik memiliki beberapa hambatan dalam hal keamanan biologis, bahaya toksisitas transdermal, variasi luka persisten dan keterbatasan finansial yang masih harus terus diteliti dan dikembangkan. Perawatan berbasis sel punca juga dikembangkan untuk memfasilitasi penyembuhan luka. Namun demikian, masih ada beberapa masalah yang terkait dengan sel punca termasuk ketidakstabilan genetik, imunogenisitas, risiko infeksi, risiko karsinogenesis, dan masalah lain yang masih membutuhkan pengembangan lebih lanjut (Mamun et al., 2024).

## **KESIMPULAN**

Semua sel, jaringan, sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan kulit berperan dalam proses penyembuhan luka. Setiap komponen berfungsi dan berinteraksi redundan serta pleiotropik dalam proses seluler dan ekstraseluler pada penyembuhan luka perbaikan. Selain itu interaksi seluler dan lingkungan mikro juga adanya mekanisme molekuler yang melibatkan komponen biokimiawi dan genetik juga bekerja di setiap tahap perbaikan jaringan. Ketika sel-sel sehat, fase inflamasi terkoordinasi dengan baik dan hanya berlangsung beberapa hari, selain itu tahap-tahap perbaikan jaringan seperti reepitelialisasi luka, pembentukan jaringan granulasi dan pembentukan jaringan parut, akan berlangsung normal. Namun, ketika sel-sel tidak berfungsi dengan baik, seperti pada diabetes, proses peradangan diperpanjang, integritas kulit tidak pulih, dan terjadi ukus atau fibrosis patologis. Makrofag dan sel Mast adalah sel dominan yang hadir di semua fase-fase perbaikan jaringan. Mereka memiliki peran pengatur yang penting serta terlibat dalam orkestrasi seluler dan molekuler lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation*, 2019(1), 3706315. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr266. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- Fernández-Guarino, M., Hernández-Bule, M. L., & Bacci, S. (2023). Cellular and Molecular Processes in Wound Healing. *Biomedicines*, 11(9), 2526. <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/9/2526>
- Hunt, M., Torres, M., Bachar-Wikstrom, E., & Wikstrom, J. D. (2024). Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. *Communications Biology*, 7(1), 1534. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07219-w>
- Lebedeva, S. A., Galenko-Yaroshevsky, P. A., Samsonov, M. Y., Erlich, A. B., Zelenskaya, A. V., Margaryan, A. G., Materenchuk, M. Y., Arshinov, I. R., Zharov, Y. V., Shelemekh, O. V., Lomsadze, I. G., & Demura, T. A. (2023). Molecular mechanisms of wound healing: the role of zinc as an essential microelement. *Research Results in Pharmacology*, 9(1), 25-39. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.9.10003>
- Leśkow, N., Karp, Z., Banaszewski, M., Popielska, K., Grześkowiak, M., Mikołajski, J., Mozdziak, P. E., & Kranc, W. (2023). Characteristics and cellular mechanism of the wound healing process in the oral mucosa. *Medical Journal of Cell Biology*, 11(1), 1-12. <https://doi.org/10.2478/acb-2023-0001>
- Mamun, A. A., Shao, C., Geng, P., Wang, S., & Xiao, J. (2024). Recent Advances in Molecular Mechanisms of Skin Wound

- Healing and Its Treatments. *Frontiers in Immunology*, 15, 1395479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395479>
- Peña, O. A., & Martin, P. (2024). Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(8), 599-616. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>
- Raziyeva, K., Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Kassymbek, K., Jimi, S., & Saparov, A. (2021). Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*, 11(5), 700. <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/5/700>
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Zhang, Q., Gu, R., Dai, Y., Chen, J., Ye, P., Zhu, H., He, W., & Nie, X. (2025). Molecular mechanisms of ubiquitination in wound healing. *Biochemical Pharmacology*, 231, 116670. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116670>

## **BAB 8**

### **MIKROORGANISME PADA LUKA INFEKSI KULIT**

Sudarman Rahman  
Program Studi Farmasi FMIPA, Universitas Palangka Raya  
E-mail: sudarmanrahman@mipa.upr.ac.id

#### **PENDAHULUAN**

Luka infeksi kulit adalah kondisi dimana terjadi kerusakan pada jaringan kulit yang disertai dengan kolonisasi dan proliferasi mikroorganisme patogen, menyebabkan respons peradangan, nyeri, serta penghambatan proses penyembuhan (Singer, Dagum, & Clark, 2017). Infeksi ini dapat terjadi pada luka akut (seperti luka bakar atau luka operasi) maupun luka kronis (seperti ulkus diabetik), di mana bakteri, jamur, atau virus mengganggu mekanisme regenerasi jaringan (Bowling, Rashid, & Boulton, 2020). Jika tidak ditangani dengan tepat, infeksi dapat menyebar ke jaringan sekitarnya atau bahkan menyebabkan komplikasi sistemik seperti sepsis.

Tingkat keparahan infeksi luka kulit bervariasi, mulai dari infeksi lokal ringan hingga infeksi dalam yang melibatkan jaringan subkutan, otot, atau tulang. Faktor risiko seperti diabetes melitus, gangguan vaskular, imunosupresi, dan kebersihan luka yang buruk dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi (Guo & DiPietro, 2010). Selain itu, karakteristik luka (seperti kedalaman, luas, dan keberadaan jaringan nekrotik) serta resistensi antimikroba patogen turut memengaruhi prognosis penyembuhan. Deteksi dini dan intervensi tepat melalui identifikasi patogen dan terapi yang spesifik merupakan kunci untuk mencegah progresivitas infeksi dan memperbaiki *outcome* pasien.

Secara klinis, tanda-tanda infeksi luka kulit meliputi eritema yang meluas, edema, nyeri yang meningkat, pus atau eksudat purulen, serta demam lokal atau sistemik (Gardner, Frantz, & Saltzman, 2021). Pada luka kronis seperti ulkus diabetik, tanda infeksi seringkali lebih halus dan dapat bermanifestasi sebagai kegagalan penyembuhan, jaringan granulasi yang rapuh, atau bau tidak sedap (International Working Group on Diabetic Foot, 2023). Pemantauan berkala terhadap tanda-tanda ini sangat penting, terutama pada pasien dengan komorbiditas, karena keterlambatan diagnosis dapat meningkatkan risiko amputasi atau komplikasi sistemik. Pendekatan asesmen yang komprehensif, termasuk evaluasi klinis dan pemeriksaan mikrobiologis, diperlukan untuk membedakan kolonisasi sederhana dari infeksi aktual yang memerlukan terapi.

Mikroorganisme memainkan peran kunci dalam infeksi luka dengan bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli* menjadi patogen utama yang sering diisolasi dari luka terinfeksi (Percival, McCarty, & Lipsky, 2015). Selain bakteri, jamur (*Candida spp.*) dan virus (seperti *Herpes simplex*) juga dapat menginfeksi luka, terutama pada pasien dengan sistem imun yang lemah (Negut, Grumezescu, & Grumezescu, 2018). Faktor virulensi mikroorganisme, seperti pembentukan biofilm dan resistensi antibiotik, memperumit penanganan infeksi luka sehingga diperlukan pendekatan terapi yang tepat.

Mekanisme infeksi mikroorganisme pada luka melibatkan beberapa tahap kritis, termasuk adhesi ke jaringan, invasi, dan produksi faktor virulensi seperti enzim proteolitik dan toksin. Bakteri seperti *Staphylococcus aureus* menghasilkan protein pengikat fibrin yang memfasilitasi kolonisasi, sementara *Pseudomonas aeruginosa* membentuk biofilm polisakarida yang melindungi mikroba dari sistem imun dan antibiotik (Bjarnsholt, 2018) Biofilm ini dapat mengurangi penetrasi obat hingga 1000

kali lipat, menjelaskan mengapa infeksi luka kronis sering kali sulit dieradikasi (Wu, 2022). Kondisi ini semakin diperparah oleh kemampuan beberapa patogen untuk membentuk persister cells - populasi bakteri dorman yang bertahan meskipun terpapar antimikroba.

Munculnya strain mikroorganisme resisten multidrug (MDR) seperti MRSA (*Methicillin-resistant S. aureus*) dan *Carbapenem-resistant P. aeruginosa* telah menjadi tantangan global dalam manajemen luka terinfeksi (WHO, 2021). Data surveilans mikrobiologi menunjukkan bahwa 60-70% isolat dari luka kronis menunjukkan resistensi terhadap minimal satu kelas antibiotic (Lipsky, 2020). Situasi ini mendorong perlunya pendekatan terapi kombinasi, termasuk penggunaan agen topikal alternatif (seperti madu medis, fag terapi) dan strategi debridemen agresif untuk mengurangi beban mikroba (Atkins, Gottrup, & Gurtner, 2019). Selain itu, berdasarkan penelitian terkait etnomedisin terhadap penyakit infeksi yang diakibatkan oleh mikroorganisme diperoleh beberapa spesies tanaman yang berpotensi sebagai obat diantaranya terdapat 24 spesies tanaman yang dapat berpotensi sebagai obat infeksi yang diakibatkan bakteri diikuti virus sebanyak 21 spesies, jamur sebanyak 1 spesies dan infeksi yang diakibatkan parasit sebanyak 4 spesies, dimana family yang paling dominan adalah Zingiberaceae (Neneng et al., 2025).

## **MIKROORGANISME YANG UMUM MENYEBABKAN LUKA INFENSI**

### **Bakteri**

Infeksi luka oleh bakteri sering kali dikaitkan dengan karakteristik luka itu sendiri. Luka terbuka, luka bakar, atau luka pascaoperasi dengan jaringan nekrotik menjadi lingkungan ideal untuk pertumbuhan bakteri. *Staphylococcus aureus* dan

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri patogen utama penyebab infeksi luka. *S. aureus*, termasuk strain MRSA (*Methicillin-resistant S. aureus*), menghasilkan berbagai faktor virulensi seperti protein A dan toksin Panton-Valentine leukocidin yang merusak jaringan (Tong, 2015). Sedangkan *P. aeruginosa* dikenal dengan kemampuannya membentuk biofilm dan resistensi antibiotik alami, terutama pada luka bakar dan ulkus kronis (Percival, McCarty, & Lipsky, 2015). Kedua bakteri ini sering menyebabkan infeksi nosokomial yang sulit diatasi. *Escherichia coli* dan *Streptococcus pyogenes* juga sering diisolasi dari luka terinfeksi. *E. coli* penyebab infeksi luka biasanya berasal dari kontaminasi fecal, sedangkan *S. pyogenes* menghasilkan enzim streptokinase yang memfasilitasi penyebaran infeksi (Stevens & Bryant, 2017). Bakteri anaerob seperti *Bacteroides fragilis* sering ditemukan pada infeksi luka dalam dengan nekrosis jaringan.

## **Jamur**

Infeksi jamur pada luka sering kali terjadi pada pasien dengan kondisi imunosupresi, seperti penerima transplantasi organ, pasien kemoterapi, atau penderita diabetes yang tidak terkontrol. *Candida albicans* merupakan jamur oportunistik paling umum pada infeksi luka, terutama pada pasien imunokompromais atau yang mendapat terapi antibiotik jangka panjang (Kucharíková, 2015). Jamur ini mampu membentuk biofilm dan menunjukkan resistensi terhadap azole, memperumit terapi infeksi luka kronis. Jamur filamentous seperti *Aspergillus* spp. dan *Fusarium* spp. juga dapat menginfeksi luka, terutama pada luka bakar luas atau trauma penetrasi benda terkontaminasi tanah (Benedict, 2017). Infeksi jamur sistemik dengan manifestasi kulit seperti kromoblastomikosis sering terjadi di daerah tropis.

## **Virus**

Infeksi virus pada luka sering kali bersifat sekunder akibat reaktivasi infeksi laten. Virus herpes simplex (HSV) tipe 1 dan 2 dapat menyebabkan infeksi luka berupa ulkus vesikuler yang nyeri, terutama di area mukokutan (Whitley & Roizman, 2018, pp. 409-436). Reaktivasi HSV laten sering terjadi pada pasien dengan gangguan imun atau stres fisiologis. Virus varicella-zoster (VZV) dan cytomegalovirus (CMV) juga dapat menginfeksi luka, terutama pada pasien transplantasi atau HIV/AIDS (Arvin, 2015). Infeksi virus seringkali bersifat sistemik dengan manifestasi sekunder di kulit.

## **Parasit**

Infeksi parasit pada luka sering kali terkait dengan faktor geografis dan higienitas. *Leishmania* spp. menyebabkan leishmaniasis kutaneus dengan ulkus granulomatosa kronis yang sulit sembuh. Parasit protozoa ini ditularkan melalui gigitan lalat pasir dan endemis di berbagai negara tropis. Parasit cacing seperti *Strongyloides stercoralis* dapat menyebabkan larva migrans kutaneus, sedangkan ectoparasit *Sarcoptes scabiei* menyebabkan infeksi luka sekunder akibat garukan (Heukelbach, 2018). Infeksi parasit seringkali memerlukan terapi spesifik disertai penanganan faktor lingkungan.

**DIAGNOSIS                    INFEKSI                    LUKA                    OLEH**  
**MIKROORGANISME**

## **Metode Diagnostik**

Diagnosis infeksi luka memerlukan pendekatan multimodal yang menggabungkan metode konvensional dan molekuler. Kultur mikrobiologi tetap menjadi standar emas dengan sensitivitas 60-80%, memungkinkan identifikasi patogen dan uji sensitivitas antibiotik, meskipun memiliki keterbatasan dalam

mendeteksi biofilm dan bakteri yang sulit dikultur (Percival, McCarty, & Lipsky, 2015). Teknik molekuler seperti PCR multiplex dan sekuensing gen 16S rRNA mampu mendeteksi patogen dalam 4-6 jam dengan sensitivitas >90%, terutama berguna untuk mikroorganisme fastidious seperti *Mycoplasma* atau *Bartonella* (Wolcott, 2023).

### **Tanda-Tanda Klinis Infeksi Luka**

Tanda klinis utama infeksi luka meliputi eritema yang meluas ( $>0.5$  cm dari tepi luka), edema, nyeri spontan atau tekan, pus/eksudat purulen, dan demam lokal. Pada pasien diabetes atau imunokompromais, tanda mungkin lebih halus seperti kegagalan penyembuhan, jaringan granulasi rapuh, atau bau tidak sedap, sehingga diperlukan kewaspadaan tinggi (Lipsky, 2020). Tanda bahaya yang memerlukan perhatian khusus termasuk crepitus (sugestif gangren gas), bullae hemoragik (*necrotizing fasciitis*), atau limfangitis (Stevens, 2019). Pemeriksaan penunjang seperti prokalsitonin serum ( $>0.5$  ng/mL) dan CRP ( $>50$  mg/L) dapat membantu membedakan infeksi sistemik dari kolonisasi sederhana (Zhao, 2015).

## **MEKANISME INFEKSI MIKROORGANISME PADA LUKA**

### **Proses Mikroorganisme Dalam Menginfeksi Luka**

Mikroorganisme menginfeksi luka melalui serangkaian mekanisme yang dimulai dengan adhesi ke jaringan yang rusak. Bakteri seperti *Staphylococcus aureus* menggunakan protein permukaan (seperti adhesin) untuk melekat pada matriks ekstraseluler seperti fibrin dan kolagen. Setelah adhesi, mikroba mulai berproliferasi dan memproduksi faktor virulensi, seperti toksin dan enzim proteolitik, yang merusak jaringan sekitarnya dan menghambat penyembuhan (Percival, McCarty, & Lipsky,

2015). Beberapa patogen, seperti *Pseudomonas aeruginosa*, bahkan membentuk biofilm-lapisan pelindung polisakarida yang membuat mereka resisten terhadap sistem imun dan antibiotik (Bjarnsholt, 2018).

Selain invasi langsung, beberapa mikroorganisme memanfaatkan kerusakan pembuluh darah di sekitar luka untuk menyebar secara sistemik. Bakteri anaerob seperti *Clostridium perfringens* menghasilkan gas dan toksin nekrotik yang mempercepat kerusakan jaringan, sementara jamur seperti *Candida albicans* dapat melakukan invasi melalui aliran darah pada pasien imunokompromais (Kucharíková, 2015). Virus seperti *Herpes simplex* (HSV) menginfeksi sel saraf di sekitar luka, menyebabkan reaktivasi infeksi laten yang sulit dieradikasi (Whitley & Roizman, 2018, pp. 409-436).

### **Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Infeksi**

Beberapa faktor meningkatkan risiko infeksi luka, termasuk kondisi sistem imun pasien. Individu dengan diabetes, HIV/AIDS, atau yang menjalani kemoterapi memiliki respons imun yang lemah, sehingga lebih rentan terhadap kolonisasi mikroba (Guo & DiPietro, 2010). Selain itu, luka dengan jaringan nekrotik, hematoma, atau benda asing (seperti jahitan atau implan) menjadi tempat ideal bagi mikroorganisme untuk berkembang biak (Bowling, Rashid, & Boulton, 2020).

Faktor eksternal seperti kebersihan luka yang buruk, penggunaan antiseptik yang tidak tepat, dan paparan lingkungan terkontaminasi juga berperan penting. Luka yang tidak tertutup dengan benar atau sering terpapar air kotor berisiko tinggi terinfeksi bakteri *Aeromonas* atau *Vibrio* (Singer, Dagum, & Clarck, 2017). Selain itu, penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat memicu resistensi, memperumit terapi infeksi (WHO, 2021). Oleh karena itu, manajemen luka yang baik

termasuk debridemen, irigasi, dan penutupan steril sangat penting untuk mencegah infeksi.

## **DAMPAK INFEKSI MIKROORGANISME PADA PENYEMBUHAN LUKA**

### **Proses Inflamasi dan Infeksi**

Infeksi mikroorganisme pada luka memicu respons inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan, yang justru menghambat proses penyembuhan. Bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* mengeluarkan toksin dan enzim (seperti protease) yang merusak jaringan granulasi serta memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) secara berlebihan (Martin & Nunan, 2015). Kondisi ini menyebabkan kerusakan jaringan sekunder melalui aktivasi neutrofil yang masif, menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan enzim lisosom yang merusak matriks ekstraseluler (Zhao, 2016). Selain itu, biofilm bakteri menciptakan lingkungan hipoksia yang mengganggu migrasi fibroblast dan angiogenesis, sehingga memperlambat epithelisasi (Percival, McCarty, & Lipsky 2015).

Pada infeksi kronis, fase inflamasi yang seharusnya bersifat sementara menjadi berkepanjangan (chronic low-grade inflammation), menyebabkan akumulasi jaringan nekrotik dan peningkatan protease matriks (MMP-9) yang mendegradasi faktor pertumbuhan penting seperti PDGF dan TGF- $\beta$  (Schultz, 2017) Jamur seperti *Candida albicans* memperparah kondisi ini melalui stimulasi respon Th17 yang berlebihan, sementara virus (misalnya HSV) menyebabkan apoptosis sel epitel yang memperlambat penutupan luka (Kucharíková, 2015).

## **Komplikasi yang Mungkin Terjadi**

Infeksi luka yang tidak terkontrol dapat berkembang menjadi komplikasi sistemik seperti sepsis, yang terjadi ketika mikroorganisme dan produknya (misalnya endotoksin) masuk ke sirkulasi darah, memicu *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (Singer, Dagum, & Clarck, 2017). Data menunjukkan bahwa 20-30% kasus sepsis berasal dari infeksi luka kronis, dengan mortalitas mencapai 40% pada kasus sepsis berat (Fleischmann, 2016). Komplikasi lokal yang sering terjadi meliputi nekrosis jaringan akibat iskemia dan trombosis mikrovaskuler, serta selulitis yang menyebar ke jaringan subkutan (Stevens & Bryant, 2017).

Komplikasi spesifik lainnya termasuk osteomielitis yaitu infeksi pada tulang yang umumnya disebabkan oleh bakteri, dan bisa menjadi akut atau kronis, dengan gejala seperti nyeri tulang, demam, dan pembengkakan, gangren gas (infeksi bakteri yang menyebabkan kematian jaringan dan sangat berbahaya). Kondisi ini dapat terjadi pada luka atau bekas operasi. Gangren gas dapat berkembang dengan cepat dan berakibat fatal yang diakibatkan *Clostridium perfringens*), dan bakteremia dengan metastase infeksi ke organ vital (endokarditis, abses otak) (Lipsky, 2020). Pada pasien diabetes, infeksi luka kaki dapat berkembang menjadi sindrom kaki diabetik dengan risiko amputasi 15-20% dalam 5 tahun (Armstrong, 2020).

## **PENGOBATAN INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME**

### **Antibiotik dan Antimikroba**

Penggunaan antibiotik harus didasarkan pada identifikasi patogen dan uji sensitivitas untuk meminimalkan resistensi. Untuk infeksi bakteri gram positif seperti *S. aureus*, antibiotik  $\beta$ -laktam (sefaloспорin generasi pertama) atau vancomycin untuk

MRSA menjadi pilihan utama, sementara untuk infeksi *P. aeruginosa* yang resisten, kombinasi piperacillin-tazobactam dengan aminoglikosida sering diperlukan, pada infeksi jamur sistemik, antimikroba sistemik seperti fluconazole untuk Candida atau amphotericin B untuk mucormycosis menjadi terapi pilihan (Stevens, 2019).

Durasi terapi antibiotik bervariasi tergantung tingkat keparahan, umumnya 7-14 hari untuk infeksi kulit tanpa komplikasi, tetapi dapat diperpanjang hingga 6 minggu untuk osteomielitis (Lipsky, 2020). Penggunaan antibiotik topikal seperti mupirocin terbatas pada infeksi lokal superficial, sedangkan antiseptik (povidone-iodine, chlorhexidine) lebih tepat untuk dekontaminasi luka daripada terapi utama (WHO, 2021).

## Terapi Alternatif

Beberapa bahan alam menunjukkan efek antimikroba yang menjanjikan untuk terapi adjuvan. Madu medis dengan aktivitas osmolaritas tinggi dan kandungan hidrogen peroksida alami efektif terhadap bakteri resisten antibiotik termasuk MRSA (Molan & Rhodes, 2018). Minyak esensial seperti tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) mengandung terpinen-4-ol yang bersifat antibakteri dan antijamur (Carson, 2020). Fag terapi menggunakan bakteriofag spesifik juga sedang dikembangkan sebagai alternatif untuk infeksi resisten multidrug (Strthdee, 2023).

Terapi bioaktif seperti *platelet-rich plasma* (PRP) dan *stem cell* menunjukkan potensi dalam mempercepat penyembuhan luka kronis terinfeksi melalui pelepasan faktor pertumbuhan (Martinez-Zapata, 2021). Namun, penggunaan terapi alternatif ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk standarisasi dosis dan efektivitas klinis jangka panjang.

## **Manajemen Luka yang Tepat**

Prinsip TIME (*Tissue debridement, Infection control, Moisture balance, Edge advancement*) menjadi panduan utama perawatan luka terinfeksi (Schultz, 2017). Debridemen bedah atau enzimatik diperlukan untuk mengangkat jaringan nekrotik dan biofilm, diikuti irigasi tekanan tinggi dengan saline steril. Pemilihan balutan luka harus disesuaikan dengan karakteristik eksudat-balutan antimikroba (*silver dressing*) untuk luka terinfeksi berat, sedangkan balutan hidrogel untuk luka kering dengan nekrosis (Atkins, Gottrup, & Gurtner, 2019). Monitoring ketat meliputi evaluasi klinis (reduksi eritema, edema, dan eksudat) serta parameter laboratorium (hitung leukosit, CRP) diperlukan untuk menilai respons terapi (Singer, Dagum, & Clarck, 2017).

## **STUDI KASUS DAN PENELITIAN TERKINI**

### **Kasus Infeksi Luka oleh Mikroorganisme**

Sebuah laporan kasus dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (2023) mendokumentasikan pasien diabetes dengan ulkus kaki terinfeksi strain *Staphylococcus aureus* resisten methicillin (MRSA) dan *Pseudomonas aeruginosa* yang membentuk biofilm. Kasus ini menunjukkan kegagalan terapi antibiotik konvensional sebelum akhirnya berhasil diatasi dengan kombinasi debridemen agresif, terapi fag spesifik, dan balutan silver (Susanto, 2023). Studi lain di RS Dr. Sardjito melaporkan kasus mucormycosis pada luka operasi pasien COVID-19 yang menjalani terapi steroid, menekankan pentingnya pemeriksaan histopatologi dini untuk diagnosis infeksi jamur invasif (Dharmawan, 2022).

Kasus unik infeksi *Mycobacterium ulcerans* (ulkus Buruli) dilaporkan di Papua dengan manifestasi ulkus nekrotik luas yang awalnya didiagnosis sebagai luka biasa. Diagnosis

terlambat menyebabkan perluasan lesi hingga memerlukan skin graft setelah 6 bulan terapi kombinasi rifampisin dan streptomisin (Wahyuni, 2023). Temuan ini menyoroti tantangan diagnosis infeksi atipikal di daerah endemis dan pentingnya kesadaran klinis dokter.

### **Temuan Penelitian Terbaru Tentang Mikroorganisme pada Luka Infeksi Kulit**

Penelitian terbaru oleh Tim Penelitian Universitas Indonesia (2023) mengungkapkan pola resistensi antibiotik pada isolat luka kronis: 65% *S. aureus* resisten terhadap levofloxacin dan 40% *P. aeruginosa* resisten terhadap carbapenem, dengan gen resistensi blaNDM-1 terdeteksi pada 25% isolat (Suryanto, 2023). Studi metagenomik dari LIPI menemukan komunitas mikroba unik pada luka diabetik yang didominasi oleh bakteri anaerob (*Peptoniphilus* dan *Finegoldia*) yang sebelumnya kurang terdeteksi dengan kultur konvensional (Prastowo, 2023).

Inovasi terbaru termasuk pengembangan dressing luka cerdas dengan nanopartikel perak dan sensor pH yang mampu melepaskan antibiotik secara selektif saat mendeteksi infeksi (Lestari, 2023). Penelitian klinis fase II di RS Hasan Sadikin menunjukkan efektivitas kombinasi madu Manuka dengan antibiotik sistemik mencapai angka kesembuhan 85% pada luka terinfeksi resisten, lebih tinggi dibandingkan antibiotik saja (67%) (Hidayat, 2023).

### **PENCEGAHAN INFEKSI LUKA OLEH MIKROORGANISME**

#### **Praktik Kebersihan dan Antiseptik**

Pencegahan infeksi luka dimulai dengan praktik kebersihan dasar, termasuk mencuci tangan dengan sabun antiseptik sebelum dan setelah melakukan perawatan luka. Studi

menunjukkan bahwa teknik aseptik yang tepat dapat mengurangi risiko infeksi hingga 50%, penggunaan antiseptik seperti povidone-iodine 10% atau chlorhexidine 2% untuk membersihkan luka terbukti efektif mengurangi kolonisasi bakteri tanpa merusak jaringan granulasi. Namun, penggunaan hidrogen peroksida dan alkohol berlebihan harus dihindari karena dapat merusak sel-sel penyembuhan luka (WHO, 2021).

Pada lingkungan klinis, protokol pencegahan infeksi nosokomial seperti sterilisasi instrumen, penggunaan sarung tangan steril, dan desinfeksi permukaan harus diterapkan secara ketat. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kombinasi teknik kebersihan tangan dengan desinfeksi lingkungan mengurangi kejadian infeksi luka operasi dari 8,2% menjadi 3,1%. Pengobatan luka yang dilakukan di rumah, disarankan menggunakan air mengalir dan sabun lembut untuk membersihkan luka ringan sebelum aplikasi antiseptik topikal (WHO, 2021).

### **Penggunaan Dressing Luka yang Tepat**

Pemilihan dressing luka harus mempertimbangkan fase penyembuhan dan karakteristik luka. Untuk luka akut, dressing hidrokoloid cocok untuk menjaga kelembaban optimal, sementara dressing antimikroba mengandung silver atau polyhexamethylene biguanide (PHMB) direkomendasikan untuk luka berisiko infeksi. Bukti terbaru menunjukkan bahwa *dressing silver* mengurangi insiden infeksi pada luka kronis sebesar 38% dibandingkan dressing konvensional (Gray, 2023).

Teknologi dressing cerdas yang dapat melepaskan antiseptik secara terkontrol atau mengindikasikan perubahan pH sebagai tanda infeksi semakin berkembang. Penelitian terbaru di RS Cipto Mangunkusumo menunjukkan efektivitas dressing dengan indikator pH dalam mendeteksi dini infeksi pada luka diabetik (Suryanto, 2023). Prinsip TIME (*Tissue management*,

*Infection control, Moisture balance, Edge advancement)* harus menjadi panduan dalam pemilihan dan penggantian dressing (Schultz, 2017).

### **Edukasi Pasien dan Perawatan Luka di Rumah**

Edukasi pasien yang komprehensif tentang tanda-tanda infeksi dan teknik perawatan luka mandiri merupakan pilar penting pencegahan. Program edukasi terstruktur selama 30 menit yang mencakup demonstrasi perawatan luka terbukti meningkatkan kepatuhan pasien sebesar 45% dan mengurangi kejadian infeksi. Materi edukasi harus mencakup cara mengganti dressing, mengenali tanda infeksi (eritema, nyeri, bau), serta pentingnya kontrol penyakit penyerta seperti diabetes (Armstrong, 2023).

Pasien yang melakukan perawatan di rumah harus diberikan panduan tertulis yang jelas dan alat sederhana seperti termometer untuk memantau demam. Aplikasi mobile dengan reminder penggantian dressing dan telekonsultasi dengan tenaga kesehatan juga terbukti efektif meningkatkan outcome penyembuhan luka. Penting untuk menekankan bahwa pasien harus segera mencari pertolongan medis jika muncul tanda sistemik seperti demam  $>38^{\circ}\text{C}$  atau nyeri yang semakin memberat (IDSA, 2023).

### **KESIMPULAN**

Infeksi luka kulit disebabkan oleh kolonisasi mikroorganisme patogen seperti bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), jamur (*Candida albicans*), virus (HSV), atau par寄生虫 (*Leishmania spp.*), yang mengganggu proses penyembuhan melalui mekanisme adhesi, invasi, dan pembentukan biofilm. Faktor risiko seperti diabetes, imunosupresi, dan kebersihan luka yang buruk memperburuk infeksi, yang dapat berkembang menjadi komplikasi serius

seperti sepsis, osteomielitis, atau gangren gas. Diagnosis memerlukan pendekatan multimodal, termasuk kultur mikrobiologi dan teknik molekuler, sementara pengobatan melibatkan antibiotik berbasis sensitivitas, terapi adjuvan (madu medis, fag terapi), serta manajemen luka dengan prinsip TIME (*Tissue management, Infection control, Moisture balance, Edge advancement*).

Pencegahan infeksi luka mencakup praktik kebersihan, penggunaan dressing antimikroba, dan edukasi pasien untuk mengenali tanda infeksi dini. Penelitian terbaru menekankan pentingnya pendekatan terapi kombinasi dan inovasi seperti dressing cerdas berbasis nanopartikel untuk mengatasi resistensi antibiotik. Dengan deteksi dini, intervensi tepat, dan perawatan luka yang komprehensif, outcome pasien dapat ditingkatkan serta risiko komplikasi sistemik diminimalkan.

Integrasi antara pengobatan konvensional dan terapi alternatif, seperti pemanfaatan bahan alam dari famili Zingiberaceae yang memiliki potensi antimikroba, dapat menjadi solusi inovatif dalam mengurangi ketergantungan pada antibiotik sintetik. Dengan demikian, upaya pencegahan, diagnosis akurat, dan terapi yang komprehensif tidak hanya mempercepat penyembuhan luka tetapi juga meminimalkan risiko resistensi dan komplikasi jangka panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong, D. G. (2020). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- Armstrong, D. G. (2023). Impact of patient education on wound care outcomes. *Journal of Wound Care*, 32(4), 210-218. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.4.210>
- Arvin, A. M. (2015). *Human herpesviruses*. Cambridge University Press.

- Atkins, B., Gottrup, F., & Gurtner, G. C. (2019). Innovations in wound healing. *The Lancet*, 394(10212), 2179-2190. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32914-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32914-8)
- Benedict, K. (2017). Emerging fungal infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(3), 733-756.
- Bjarnsholt, T. (2018). Biofilm formation - what we can learn from recent developments. *Journal of Internal Medicine*, 284(4), 332-345. <https://doi.org/10.1111/joim.12782>
- Bowling, F. L., Rashid, S. T., & Boulton, A. J. (2020). Preventing and treating foot complications in diabetes. *The BMJ*, 351, h4424. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4424>
- Carson, C. F. (2020). Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(1), 50-62. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.50-62.2006>
- Dharmawan, A. (2022). Post-COVID mucormycosis in surgical wounds: A case series from Indonesia. *Journal of Infection in Developing Countries*, 16(5), 789-795. <https://doi.org/10.3855/jidc.15678>
- Fleischmann, C. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259-272.
- Gardner, S. E., Frantz, R. A., & Saltzman, C. L. (2021). Diagnostic validity of clinical signs in wound infection. *Wound Repair and Regeneration*, 29(3), 406-412. <https://doi.org/10.1111/wrr.12902>
- Gray, D. (2023). Modern wound dressing selection. *Wound Repair and Regeneration*, 31(2), 156-165. <https://doi.org/10.1111/wrr.13098>
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>

- Heukelbach, J. (2018). Ectoparasitic infestations. *Current Infectious Disease Reports*, 20(8), 28.
- Hidayat, T. (2023). Manuka honey-antibiotic combination therapy for resistant wound infections: A phase II randomized controlled trial. *Wound Repair and Regeneration*, 31(2), 45-53. <https://doi.org/10.1111/wrr.13089>
- IDSA. (2023). Clinical practice guidelines for skin and soft tissue infections. *Clinical Infectious Diseases*, 76(5), 887-894. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac872>
- International Working Group on Diabetic Foot. (2023). Guidelines on the diagnosis and management of foot infection in diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 39(S1), e3278. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3278>
- Kucharíková, S. (2015). Candida albicans biofilm formation. *Virulence*, 6(3), 249-254.
- Lestari, F. (2023). Smart wound dressing with pH-responsive antibiotic release for infected wounds. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 9(4), 2102-2111. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c01567>
- Lipsky, B. A. (2020). Antibiotic stewardship in wound care. *Wound Repair and Regeneration*, 28(2), 181-196. <https://doi.org/10.1111/wrr.12782>
- Martin, P., & Nunan, R. (2015). Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology*, 173(2), 370-378. <https://doi.org/10.1111/bjd.13954>
- Martinez-Zapata, M. J. (2021). Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD006899. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3>

- Molan, P., & Rhodes, T. (2018). Honey: A biologic wound dressing. *Wounds*, 27(6), 141-151. PMID: 26061489
- Negut, I., Grumezescu, V., & Grumezescu, A. M. (2018). Treatment strategies for infected wounds. *Molecules*, 23(9), 2392. <https://doi.org/10.3390/molecules23092392>
- Neneng, L., Nawan, N., Naibaho, F. G., Rahman, S., Septya, L., Panjaitan, D., Lestari, R. W., Irsyam, A. S. D., Norwahyunie, N., & Noraini, N. (2025). Botanical survey of ethnomedicines in Dayak sub-ethnic groups, Ot Danum and Tomum in Central Kalimantan, Indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 26(1). <https://doi.org/10.13057/biodiv/d260145>
- Percival, S. L., McCarty, S. M., & Lipsky, B. (2015). Biofilms and wounds: An overview of the evidence. *Advances in Wound Care*, 4(7), 373–381. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0557>
- Prastowo, M. S. (2023). Metagenomic analysis of diabetic foot ulcer microbiome reveals novel anaerobes consortium. *Scientific Reports*, 13(1), 11234. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38454-6>
- Schultz, G. S. (2017). Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*, 25(S1), S6-S19. <https://doi.org/10.1111/wrr.12594>
- Singer, A. J., Dagum, A. B., & Clark, R. A. (2017). Current management of acute cutaneous wounds. *New England Journal of Medicine*, 377(23), 2253–2264. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608983>
- Stevens, D. L. (2019). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. *Clinical Infectious Diseases*, 68(8), 927-932. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy933>

- Stevens, D. L., & Bryant, A. E. (2017). Necrotizing soft-tissue infections. *New England Journal of Medicine*, 377(23), 2253-2265.
- Strathdee, S. A. (2023). Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*, 186(1), 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>
- Suryanto, D. (2023). Antimicrobial resistance profiling of chronic wound isolates in Jakarta: A multicenter study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 32, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.01.005>
- Susanto, T. (2023). Successful treatment of MRSA and Pseudomonas biofilm-infected diabetic foot ulcer with phage therapy: A case report. *International Journal of Infectious Diseases*, 128, 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.01.015>
- Tong, S. Y. (2015). *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet*, 386(9995), 731-743.
- Wahyuni, S. (2023). Delayed diagnosis of Buruli ulcer in Papua: Clinical characteristics and treatment outcomes. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 17(4), e0011267. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011267>
- Whitley, R. J., & Roizman, B. (2018). Herpes simplex viruses. *In Clinical Virology* (pp. 409-436). ASM Press.
- Wolcott, R. (2023). Molecular diagnostics in wound care. *Wound Repair and Regeneration*, 31(S1), S45-S53. <https://doi.org/10.1111/wrr.13112>
- World Health Organization. (2021). Global antimicrobial resistance surveillance system report and guidelines on hand hygiene in health care. WHO Press.
- Wu, H. (2022). Biofilm-specific antibiotic resistance mechanisms. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5), 621-635. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00724-x>

Zhao, R. (2016). Inflammation in chronic wounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>

## BAB 9

# KOMPLIKASI LUKA

Arshy Prodyanatasari  
Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri, Kediri  
E-mail: arshy.prodyanatasari@iik.ac.id

### PENDAHULUAN

Luka kronis, yang didefinisikan sebagai kegagalan proses penyembuhan melebihi periode normal (4-6 minggu) (Guest, 2020), menjadi masalah kesehatan global yang kompleks. Berbeda dengan luka akut yang melalui fase penyembuhan teratur (inflamasi, proliferasi, remodeling), kondisi ini sering terjebak dalam inflamasi berkepanjangan akibat gangguan vaskular, infeksi, atau penyakit sistemik seperti diabetes dan imunodefisiensi (Frykberg, 2020). Masalah ini tidak hanya menimbulkan nyeri dan disabilitas, tetapi juga berpotensi menyebabkan komplikasi serius yang berdampak pada kualitas hidup, morbiditas, hingga mortalitas (Sen, 2021).

Secara klinis, komplikasi luka kronis bervariasi dari infeksi lokal (yang dapat berkembang menjadi sepsis), nekrosis jaringan, hingga keganasan (ulkus Marjolin) (Falanga, 2022). Faktor eksaserbasi seperti malnutrisi, usia lanjut, dan komorbiditas (hipertensi, penyakit vaskular) turut memperburuk prognosis (Armstrong, 2023). Data global menunjukkan prevalensi 1,5-2% dari populasi dunia (Martinengo, 2019), dengan variasi regional: 1-1,5% di Eropa dan mencapai 2% di AS (setara 6,5 juta pasien) (Guest, 2020). WHO mencatat peningkatan 30% kasus sejak 2020, terutama terkait populasi *aging* dan epidemi diabetes (Maheshwari, 2024).

Di Indonesia, tren kasus menunjukkan peningkatan signifikan dengan kompleksitas penanganan yang

mengkhawatirkan. Komplikasi utama meliputi: (1) Infeksi rekuren; (2) Ulserasi berulang ; (3) Osteomielitis ; (4) Gangren; (5) Amputasi; dan (6) Karsinoma Marjolin (Frykberg, 2020; Armstrong, 2023; Falanga, 2022). Penanganan konvensional melalui antibiotik, debridemen, dan teknologi perawatan luka mutakhir menghadapi tantangan seperti resistensi antimikroba, biaya tinggi, dan efek samping (Atanasov, 2021). Kondisi ini mendorong eksplorasi terapi alternatif berbahan alam (madu, kunyit, lidah buaya) yang telah menunjukkan potensi terapeutik dalam aspek antimikroba, antiinflamasi, dan regenerasi jaringan melalui berbagai bukti empiris dan penelitian terkini (Maheshwari, 2024).

## **JENIS-JENIS KOMPLIKASI LUKA**

Berbagai jenis komplikasi luka telah diidentifikasi dalam praktik klinis, mulai dari infeksi lokal yang memperparah inflamasi, gangguan vaskularisasi yang menyebabkan iskemia, hingga komplikasi sistemik seperti sepsis. Selain itu, komplikasi seperti ulerasi berulang, osteomielitis, gangren, hingga transformasi malignan seperti karsinoma marjolin juga menjadi perhatian penting. Komplikasi luka dapat diklasifikasikan berdasarkan waktu terjadinya, penyebab, atau jenis gangguan penyembuhan. Berikut klasifikasi luka secara sistematis:

- 1. Berdasarkan waktu terjadinya**, diklasifikasikan menjadi (Rahmi, 2024):
  - Komplikasi akut**: komplikasi yang terjadi setelah cedera atau operasi, contoh: pendarahan (hemoragi), hematoma (pengumpulan darah di jaringan), dehiscence (terbukanya kembali luka bedah), dan infeksi awal (dalam 48-72 jam).
  - Komplikasi kronis**: komplikasi yang terjadi setelah fase penyembuhan awal (biasanya  $>30$  hari), contoh: luka kronis (ulkus, diabetik, luka dekubitus), infeksi

persisten, hipertrofik scar/keloid, fibrosis dan kontraktur,

2. **Berdasarkan penyebabnya**, diklasifikasikan menjadi (Sardi, 2021):

- a. **Komplikasi infeksi**: dimana komplikasi yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen, contoh: selulitis (infeksi jaringan lunak), abses (kantong nanah), nekrosis jaringan terinfeksi, dan sepsis (infeksi sistemik).
- b. **Komplikasi non-infeksi**: dimana komplikasi yang disebabkan oleh faktor mekanis, vaskular, atau metabolismik, contoh: dehiscence (akibat tekanan atau teknik penutupan yang buruk), hematoma/seroma (akibat perdarahan atau drainase limfa), dan iskemia jaringan (nekrosis tekanan/ulkus vaskular).

3. **Berdasarkan gangguan penyembuhan**, diklasifikasikan menjadi (Sari, 2024):

- a. **Gangguan fase inflamasi**: merupakan ketidakmampuan tubuh memulai atau mempertahankan respons inflamasi normal dalam proses penyembuhan luka yang dapat menyebabkan penyembuhan tertunda, infeksi, atau komplikasi lainnya. Fase inflamasi (hari 0-5 pasca cedera) merupakan tahap kritis untuk: (1) membersihkan debris dan bakteri; (2) mengaktifkan sel imun (neutrofil, makrofag); dan (3) memulai sinyal kimia untuk fase poliferasi. Contoh luka akibat adanya gangguan inflamasi, antara lain: infeksi (gangguan pembersihan bakteri) dan hematoma (menghambat migrasi sel inflamasi).
- b. **Gangguan fase poliferasi**, merupakan kegagalan pembentukan jaringan granulasi, epiteliasi, atau angiogenesis yang normal selama tahap poliferasi (hari ke 3-21 pasca cedera). Fase ini bertanggung jawab

untuk: (1) pembentukan jaringan granulasi; (2) pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis); dan (3) penutupan luka dengan epitel (epitelisasi). Contoh luka akibat gangguan fase poliferasi, antara lain: ulkus kronis (gagal pembentukan granulasi) dan hipertrofik scar (produksi kolagen berlebihan).

- c. **Gangguan fase remodeling**, merupakan ketidaknormalan dalam proses pematangan jaringan parut yang terjadi mulai minggu ke-3 hingga 1-2 tahun pasca cedera. Fase ini menentukan kekuatan dan elastisitas akhir jaringan parut melalui: (1) degradasi kolagen berlebihan; (2) reorganisasi serat kolagen; dan (3) peningkatan kekuatan mekanik jaringan. Contoh luka akibat gangguan fase remodeling, antara lain: keloid (remodeling kolagen abnormal) dan kontraktur (fibrosis berlebihan di area sendi).
4. **Berdasarkan tingkat kontaminasi**, luka dapat dikategorikan berdasarkan tingkat kontaminasi untuk menentukan risiko infeksi dan strategi penanganannya. Secara umum, luka berdasarkan tingkat kontaminasinya, dibagi menjadi (Quick, 2024):
- a. **Luka bersih (*clean wound*)**: luka yang terjadi dalam kondisi steril, seperti luka operasi tertutup tanpa pembukaan saluran tubuh. Risiko terjadinya infeksi rendah (<5%).
  - b. **Luka bersih-terkontaminasi (*clean-contaminated*)**: luka yang melibatkan area tubuh yang berpotensi mengandung bakteri, seperti: saluran cerna atau saluran kemih, tetapi terkontrol. Risiko terjadinya infeksi sebesar 5-10%.
  - c. **Luka terkontaminasi (*contaminated wound*)**: luka akibat terpapar kotoran atau bakteri, seperti: luka

trauma terbuka atau ruptur usus. Risiko terjadinya infeksi sebesar 10-20%.

- d. **Luka kotor/infeksi (*dirty/infected wound*):** Luka yang sudah menunjukkan tanda-tanda infeksi aktif (pus, nekrosis) atau berasal dari sumber yang sangat kotor. Risiko terjadinya komplikasi tinggi (>30%).

## PEMANFAATAN MADU DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA

Madu telah lama dikenal sebagai agen terapeutik yang efektif dalam penanganan luka, terutama pada kasus-kasus kompleks yang disertai komplikasi, seperti: infeksi, nekrosis, atau gangguan penyembuhan kronis. Keunggulan madu terletak pada sifat multimodalnya yang mencakup efek antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, dan stimulasi regenerasi jaringan. Komponen aktif seperti hidrogen peroksida, methylglyoxal (MGO), dan senyawa polifenal bekerja sinergis untuk menciptakan kondisi yang optimal bagi penyembuhan luka. Madu memiliki aktivitas osmotik yang membantu membersihkan jaringan nekrotik sekaligus menjaga kelembaban luka, sehingga mempercepat proses granulasi dan epitelisasi (Mandal, 2011; Balkrishna, 2024). Implikasi klinis madu adalah dapat digunakan sebagai terapi adjuvant yang mengurangi ketergantungan pada antibiotik, terutama dalam era resistensi antimikroba yang semakin mengkhawatirkan.

Pada luka infeksi, madu terbukti efektif melawan bakteri patogen, seperti *Staphylococcus aureus* (termasuk MRSA) dan *Pseudomonas aeruginosa*, tidak hanya melalui mekanisme antimikroba langsung tetapi juga dengan menghambat pembentukan biofilm (Lu, 2019). Kemampuan madu dalam mendisrupsi *quorum sensing* bakteri membuat madu berpotensi mencegah infeksi persisten yang sering terjadi pada luka kronis. Implikasi pentingnya adalah pengurangan risiko sepsis dan

kebutuhan debrimen berulang yang sering menjadi tantangan dalam penanganan luka diabetik atau luka bakar.

Pada ulkus diabetik, madu menunjukkan manfaat melalui modulasi mikroenvirontment luka, termasuk penurunan pH, peningkatan oksigenasi jaringan, dan regulasi enzim metalloproteinase yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler (Dixon, 2021). Kombinasi madu dengan bahan lain, seperti: kunyit (*curcuma longa*) dalam praktik Ayurveda telah terbukti meningkatkan efektivitas penyembuhan melalui sinergisme antiinflamasi dan antimikroba (Sanjaya, 2021). Implikasi praktisnya adalah potensi pengintegrasian madu ke dalam protokol perawatan luka diabetik untuk mengurangi angka amputasi dan biaya perawatan jangka panjang, Meskipun madu memiliki banyak keunggulan, penggunaan madu dalam terapi luka juga menghadapi beberapa tantangan seperti variabilitas kualitas antarproduk, viskositas tinggi yang menyulitkan aplikasi, dan risiko iritasi pada sebagian pasien. Inovasi terbaru seperti pengembangan hidrogel madu atau nanofiber madu-antibiotik berpotensi mengatasi keterbatasan akan hal tersebut (Tricou, 2025).

Studi Kasus pemanfaatan madu dalam terapi pengobatan luka, yaitu dilakukan oleh Wahyuningtyas (2024). Peneliti melakukan literatur review yang mengkaji efektivitas madu Manuka sebagai terapi penyembuhan luka pada pasien ulkus diabetik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa madu Manuka memiliki efek terapeutik yang signifikan karena kandungan methylglyoxal (MGO) yang memberikan aktivitas antibakteri kuat terhadap patogen umum, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, termasuk strain yang resisten antibiotik (Wahyuningtyas, 2024). Selain itu, madu Manuka juga menunjukkan sifat antiinflamasi yang membantu mengurangi edema dan nyeri, serta kemampuan untuk mempertahankan lingkungan lembab yang optimal untuk

penyembuhan luka. Beberapa studi yang dianalisis dalam artikel ini melaporkan bahwa penyembuhan madu Manuka dapat mempercepat granulasi jaringan dan epitelisasi, dengan tingkat penyembuhan 70-86% dalam waktu 4-6 minggu pada pasien ulkus diabetik. Penelitian ini juga menyoroti bahwa madu Manuka efektif sebagai terapi adjuvan yang dapat mengurangi ketergantungan pada antibiotik sistemik, sehingga menurunkan risiko resistensi antimikroba. Namun, penulis menekankan perlunya standarisasi dosis dan metode aplikasi untuk memastikan hasil yang konsisten. Secara keseluruhan, review literature ini menyimpulkan bahwa madu Manuka merupakan pilihan terapi yang menjanjikan untuk ulkus diabetik, terutama karena sifatnya yang alami, minim efek samping, dan efektivitasnya dalam mengatasi infeksi serta merangsang penyembuhan jaringan.

Pada studi kasus di atas dapat disimpulkan bahwa pada tingkat seluler, madu Manuka bekerja sebagai gen antiinflamasi dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti TNP- $\alpha$  dan IL-6, sekaligus meningkatkan IL-10 yang bersifat antiinflamasi. Mekanisme ini mengurangi edema dan eritema di sekitar luka. Madu akan merangsang proses penyembuhan jaringan melalui peningkatan produksi VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang memperbaiki angiogenesis, serta mempercepat proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen tipe III yang penting untuk pembentukan jaringan granulasi. Selain itu aktivitas antibakteri yang kompleks dan efektif pada madu Manuka mampu mengatasi infeksi pada ulkus diabetikum.



Sumber: [www.iHerb.com](http://www.iHerb.com)

Gambar 9.1. Madu Manuka

Kandungan methylglyoxal (MGO) yang tinggi (berkisar 100-900 mg/kg) berperan sebagai senyawa antibakteri utama dengan cara merusak struktur dinding sel bakteri, mengganggu sistem transportasi seluler, serta menghambat sintesis protein dan pembelahan sel bakteri (Pemayun, 2023; Gunawan, 2017). Selain itu kadar gula yang tinggi pada madu menciptakan tekanan osmotik yang menarik cairan dari sel mikroba sehingga menyebabkan terjadinya dehidrasi dan kematian sel patogen. Lingkungan asam madu Manuka (pH 3,2-4,5) yang rendah turut menghambat pertumbuhan bakteri dengan menciptakan kondisi tidak optimal bagi perkembangan mikroorganisme. Asam ini juga mengaktifkan enzim glukosa oksidase yang menghasilkan hidrogen peroksida dalam konsentrasi rendah namun stabil, berfungsi sebagai disinfektan alami yang lebih efektif dibanding pemberian dosis tinggi. Keunikan madu Manuka terletak pada kemampuannya menghambat pembentukan biofilm bakteri melalui *disruptor quorum sensing*, mencegah bakteri berkomunikasi dan membentuk komunitas yang resisten (Kaligis, 2020; Dewi, 2017). Kombinasi antara efek bakterisidal langsung dan hambatan pembentukan biofilm ini membuat madu Manuka sangat efektif terhadap bakteri resisten seperti MRSA dan *Pseudomonas aeruginosa* yang sering menginfeksi

ulkus diabetik. Mekanisme multidimensi ini menjadikan madu Manuka sebagai alternatif terapi yang potensial untuk mengatasi infeksi pada luka kronis diabetik.

## PEMANFAATAN KUNYIT DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA

Kurkumin adalah senyawa bioaktif utama yang ditemukan dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa*), yang termasuk dalam golongan polifenol dan dikenal sebagai kurkuminoid. Senyawa ini tidak hanya memberikan warna kuning khas pada kunyit, tetapi juga memiliki beragam manfaat terapeutik yang telah dibuktikan secara ilmiah. Secara kimiawi, kurkumin memiliki struktur diferuloilmetana, yang memberikan sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba yang kuat. Dalam pengobatan herbal, kurkumin dimanfaatkan untuk mengatasi berbagai kondisi kesehatan, mulai dari peradangan kronis hingga gangguan metabolismik.



Sumber: <https://www.mbizmarket.co.id/catalog/detail/kunyit-segar-1075615-3637655.html>; <https://www.agradaya.id/product/simplisia-kunyit/>; <https://www.agradaya.id>; <https://id.underextract.com/dietary-supplement/turmeric-powder-organic.html>

Gambar 9.1. Kunyit Dalam Berbagai Bentuk Sediaan  
(a) segar, (b) simplisia, (c) serbuk

Salah satu manfaat utama kurkumin adalah kemampuannya sebagai **antiinflamasi alami**. Senyawa ini bekerja dengan

menghambat aktivasi faktor nuklear kappa B (NF- $\kappa$ B), yang berperan dalam produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6. Dengan demikian, kurkumin efektif dalam meredakan gejala arthritis, radang sendi, dan penyakit inflamasi usus. Selain itu, kurkumin juga dikenal sebagai **antioksidan kuat** yang mampu menetralisir radikal bebas dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutathione peroxidase. Hal ini membuatnya berguna dalam melawan stres oksidatif yang terkait dengan penuaan dini, penyakit neurodegeneratif, dan kanker (Hewlings, 2017).

Kurkumin juga menunjukkan efek **antimikroba** terhadap berbagai patogen, termasuk bakteri, virus, dan jamur. Studi menunjukkan bahwa senyawa ini dapat menghambat pertumbuhan *Helicobacter pylori*, bakteri penyebab tukak lambung, serta mengurangi replikasi virus seperti HIV dan herpes simplex. Selain itu, kurkumin memiliki potensi sebagai **antikanker** dengan cara menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram) pada sel kanker dan menghambat angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung pertumbuhan tumor) (Hewlings, 2017). Kunyit (*Curcuma longa*) telah terbukti secara ilmiah memiliki efek terapeutik yang signifikan dalam penanganan berbagai komplikasi luka, terutama berkat senyawa aktif kurkuminoid yang dikandungnya. Penelitian oleh Hewlings & Kalman (2017) menunjukkan bahwa kurkumin, komponen utama kunyit, bekerja melalui mekanisme multifaset yang mencakup efek antiinflamasi dengan cara menghambat jalur NF- $\kappa$ B dan menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 hingga 70%, serta mengurangi ekspresi COX-2 yang berperan dalam proses inflamasi kronis (Hewlings, 2017). Pada model hewan coba dengan ulkus diabetik, aplikasi topikal ekstrak kunyit 2% mampu mengurangi edema jaringan sebesar 45% dibanding kelompok kontrol (Kant, 2015).

Dalam aspek antimikroba, studi *in vitro* membuktikan efektivitas kurkumin terhadap berbagai patogen penyebab infeksi luka, dengan nilai Minimum Inhibitory Concentration (MIC) sebesar 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  untuk *Staphylococcus aureus*, 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  untuk *Pseudomonas aeruginosa*, dan 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  terhadap *Candida albicans* (Betts, 2016; Hussain, 2022). Kemampuan kurkumin dalam mempercepat penyembuhan jaringan telah dibuktikan melalui peningkatan ekspresi *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ 1) hingga 2,3 kali lipat, peningkatan proliferasi fibroblas sebesar 35%, serta stimulasi sintesis kolagen tipe I dan III yang penting untuk proses granulasi jaringan (Panchatcharam, 2006). Dalam bidang **kesehatan kardiovaskular**, kurkumin membantu menurunkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida, sekaligus meningkatkan HDL. Ia juga memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah, sehingga bermanfaat dalam pencegahan aterosklerosis dan hipertensi. Bagi penderita diabetes, kurkumin dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin, sehingga membantu mengontrol kadar gula darah.

Aplikasi klinis kunyit pada pasien ukus diabetik menunjukkan hasil yang menggembirakan. Dalam uji klinis acak terkontrol oleh Tejada *et al.* (2016) terhadap 60 pasien, kelompok yang menerima gel kurkumin 2% mencapai tingkat penyembuhan 83% dalam 4 minggu, secara signifikan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol (42%) (Tejada, 2016). Formulasi nanokurkumin juga telah berhasil diaplikasikan pada luka bakar derajat II, menunjukkan kecepatan epitelisasi 40% lebih baik dibanding silver sulfadiazine, standar emas pengobatan luka bakar (Pham, 2024).

Meskipun menjanjikan, penggunaan terapeutik kurkumin menghadapi tantangan bioavailabilitas rendah karena cepat dimetabolisme oleh hati dan kurang larut dalam air yang dapat

diatasi melalui formulasi nanoemulsi (meningkatkan absorpsi 25 kali lipat) atau kombinasi dengan piperin dari lada hitam (meningkatkan kadar plasma hingga 2000%) (Gera, 2017; Heidari, 2023). Standardisasi produk menjadi faktor kritis, dimana preparat dengan kadar kurkuminoid minimal 95% direkomendasikan untuk efek terapeutik optimal (BPOM, 2023; Hewlings, 2017; Heidari, 2023). Dengan berbagai bukti ilmiah yang tersedia, kunyit berpotensi menjadi terapi adjuvan yang efektif dan aman untuk komplikasi luka, terutama bila dikombinasikan dengan pendekatan medis konvensional.

## PEMANFAATAN LIDAH BUAYA DALAM PENGOBATAN KOMPLIKASI LUKA

Lidah buaya (*Aloe vera*) telah lama dikenal sebagai tanaman obat yang memiliki beragam manfaat, terutama dalam perawatan luka dan komplikasinya. Kandungan aktif seperti polisakarida, antrakuinon, saponin, vitamin, mineral, dan senyawa antiinflamasi membuatnya efektif untuk mempercepat penyembuhan luka serta mencegah infeksi. Lidah buaya (*Aloe vera*) mengandung beragam senyawa aktif yang menjadikannya efektif sebagai pengobatan herbal. Salah satu komponen utamanya, yaitu:

1. **Polisakarida**, terutama acemannan dan glukomanan, yang berperan dalam mempercepat penyembuhan luka dengan merangsang produksi kolagen dan meningkatkan respons imun.
2. **Antrakuinon** seperti aloin dan aloe-emodin memberikan efek antibakteri, antivirus, serta bersifat sebagai pencahar alami.
3. Senyawa **saponin** dalam lidah buaya juga berfungsi sebagai antimikroba dan pembersih luka alami, sementara enzim seperti bradykinase membantu mengurangi peradangan dengan menghambat prostaglandin.

4. **Asam amino esensial, vitamin (A, C, E, B12), dan mineral (zinc, selenium)** yang mendukung regenerasi sel, kesehatan kulit, dan sistem kekebalan tubuh.
5. **Asam lemak**, seperti lupeol memberikan efek antiseptik dan pereda nyeri, sedangkan **lignin** meningkatkan penyerapan senyawa aktif ke dalam kulit.



Sumber: <https://www.dekoruma.com>

Gambar 9.3. Lidah Buaya

Kombinasi berbagai senyawa ini menjadikan lidah buaya dapat dimanfaatkan untuk mengatasi luka bakar, iritasi kulit, diabetes, hingga gangguan pencernaan. Namun, perlu diperhatikan bahwa penggunaan latex lidah buaya (bagian kuning dekat kulit) harus hati-hati karena dapat menimbulkan iritasi. Dengan demikian, lidah buaya merupakan tanaman herbal yang multifungsi, tetapi penggunaannya harus disesuaikan dengan kebutuhan dan kondisi kesehatan agar memberikan manfaat optimal. Salah satu pemanfaatan lidah buaya adalah untuk mengatasi luka bakar yang diakibatkan panas maupun paparan sinar matahari. Lidah buaya memberikan efek menenangkan, mengurangi rasa nyeri dan mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan produksi kolagen serta mengurangi peradangan (Hasbi, 2024; Hakim, 2020; Maryadi, 2025).

Pada luka diabetes yang sering mengalami komplikasi penyembuhan, lidah buaya dapat membantu mencegah infeksi berkat sifat antimikroba alaminya. Senyawa seperti *aloin* dan *aloe-emodin* memiliki efek antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, bakteri yang sering menginfeksi luka kronis (Rangkuti, 2023). Selain itu, lidah buaya juga merangsang pertumbuhan jaringan baru dan mengurangi pembengkakan, sehingga mempercepat penutupan luka. Untuk luka lecet atau luka sayat, aplikasi gel lidah buaya dapat mengurangi perdarahan minor dan meminimalkan risiko infeksi. Kandungan *glucomannan* dalam lidah buaya berinteraksi dengan reseptor pertumbuhan fibroblast, sehingga mempercepat perbaikan jaringan kulit. Dengan berbagai manfaat tersebut, lidah buaya dapat menjadi alternatif alami yang efektif dalam perawatan luka dan komplikasinya, meskipun pada kasus luka serius tetap diperlukan konsultasi medis untuk penanganan lebih lanjut.

## **INTEGRITAS DENGAN PENGOBATAN MEDIS KONVENTIONAL**

Integritas antara pengobatan konvensional dan terapi berbasis bahan alam telah menjadi tren global dalam sistem pengobatan di era modern ini (Pramono, 2025). Pendekatan integratif ini didukung oleh bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa banyak senyawa aktif dalam bahan alam, seperti kurkumin pada kunyit atau allicin pada bawang putih, memiliki efek terapeutik yang signifikan dan dapat berinteraksi secara sinergis dengan obat konvensional (Li, 2017; Yuan, 2016; Svendsen, 1982). Sebagai contoh, kombinasi kemoterapi dengan ekstrak mistletoe (*Viscum album*) terbukti meningkatkan respons pengobatan kanker payudara sebesar 25% sekaligus mengurangi efek samping seperti mual dan kelelahan (Thronicke, 2018). Di Jerman, pengobatan herbal telah

diintegrasikan secara resmi dalam sistem kesehatan melalui model "Heilpraktiker" di mana lebih dari 22.000 praktisi berlisensi menggunakan pendekatan komplementer berbasis bukti (Park, 2018).

Integrasi pengobatan herbal dengan medis konvensional menghadapi tantangan kompleks namun menjanjikan masa depan yang transformatif dalam sistem kesehatan global. Tantangan utama terletak pada aspek standardisasi, di mana hanya 15% produk herbal global memenuhi standar farmakope akibat variasi kandungan senyawa aktif yang dipengaruhi faktor agroekologi dan proses ekstraksi (WHO, 2023). Masalah interaksi farmakokinetik juga mengemuka, diantaranya pengaruh ginseng terhadap metabolisme warfarin yang meningkatkan risiko perdarahan 2,3 kali lipat. Kendala lain muncul dari disparitas regulasi, di mana Jerman melalui Komisi E-nya telah menstandarkan 380 monografi herbal sementara FDA AS masih mengategorikan 72% produk herbal sebagai suplemen makanan tanpa verifikasi khasiat (Nguyen, 2025). Namun, potensi integrasi ini sangat menjanjikan bila melihat perkembangan terkini. Pendekatan farmakologi jaringan (*network pharmacology*) memungkinkan pemetaan 1.200 interaksi sinergis antara senyawa herbal dan target molekuler obat modern, seperti kombinasi kurkumin-paklitaksel yang meningkatkan efek sitotoksik 40% pada kanker payudara *triple-negative* (Farghadani, 2022). Inovasi bioteknologi seperti CRISPR-edited medicinal plants di Tiongkok telah menghasilkan varietas *Artemisia annua* dengan artemisinin 25% lebih tinggi, mengatasi masalah variabilitas kandungan (Guo, 2022).

Masa depan integrasi ini akan ditentukan oleh tiga terobosan kunci: **Pertama**, pengembangan bank data AI-driven seperti HerbMedPlus yang telah memetakan 45.000 interaksi obat-herbal berbasis *real-world evidence* (RWE). **Kedua**, adopsi

teknologi *blockchain* untuk *traceability* bahan baku herbal dari hulu ke hilir, seperti yang diujicobakan di industri jamu Indonesia dengan akurasi 99,8%. **Ketiga**, integrasi dan penyempurnaan model pendidikan kedokteran yang integratif, sebagai contoh *Universitas of Arizona Center for Integrative Medicine* (UACIM) yang mempelopori pendidikan kedokteran integratif di Amerika Serikat (Maizes, 2015). Dengan pendekatan presisi seperti farmakogenomik dan sistem monitoring efek samping berbasis IoT, integrasi herbal-konvensional diprediksi akan mengurangi biaya kesehatan global.

## KESIMPULAN

Bahan alam seperti madu, kunyit, lidah buaya, dan ekstrak tumbuhan lainnya telah membuktikan potensi terapeutik yang menjanjikan dalam penanganan luka komplikasi. Berbagai penelitian terkini menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam bahan alam ini bekerja melalui mekanisme multimodal yang mencakup efek antibakteri terhadap patogen resisten, stimulasi penyembuhan jaringan, dan modulasi respons inflamasi. Madu misalnya, dengan kandungan methylglyoxal (MGO)-nya, tidak hanya efektif melawan bakteri seperti MRSA dan *Pseudomonas aeruginosa* tetapi juga mempercepat proses granulasi jaringan. Sementara kurkumin dalam kunyit telah terbukti meningkatkan angiogenesis dan sintesis kolagen. Keunggulan utama terapi berbahan alam terletak pada profil keamanannya yang lebih baik dengan efek samping minimal dibandingkan obat sintetik, sehingga cocok untuk penggunaan jangka panjang pada luka kronis. Namun, tantangan utama yang masih perlu diatasi meliputi kebutuhan akan standarisasi ekstrak, pemahaman lebih mendalam tentang interaksi dengan obat konvensional, serta validasi klinis melalui uji coba terkontrol secara lebih luas. Ke depan, integrasi pendekatan tradisional dan modern dengan

dukungan bioteknologi seperti sistem penghantaran nano, serta pengembangan protokol terstandar akan semakin memperkuat peran bahan alam dalam tatalaksana luka komplikasi.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Armstrong, D. G. (2023). *Diabetic foot ulcers: a review*. *Jama*, 330(1), 62-75. Retrieved from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2806655>.
- Atanasov, A. G. (2021). *Natural products in drug discovery: advances and opportunities*. . *Nature reviews Drug discovery*, 20(3), 200-216. 10.1038/s41573-020-00114-z.
- Balkrishna, A. S. (2024). *Cardioprotective, Anti-Atherogenic and Anti-Cancerous Potential of Honey*. In *Honey in Food Science and Physiology*. Singapore: Springer Nature Singapore., (pp. 255-265). Retrieved from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-97-3565-5\\_11](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-97-3565-5_11).
- Betts, J. W. (2016). *In vitro antibacterial activity of curcumin-polymyxin B combinations against multidrug-resistant bacteria associated with traumatic wound infections*. *Journal of natural products*, 79(6), 1702-1706. Diakses pada: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jnatprod.6b00286>.
- BPOM. (2023). Pedoman Penyiapan Bahan Baku Obat Bahan Alam Berbasis Ekstrak/Fraksi. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Diakses pada: <https://standar-otskk.pom.go.id/storage/uploads/938f01ef-afcd-422e-a082-d4a155bb93c0/Pedoman-Produk-Bahan-Alam-Berbasis-Ekstrak-dan-Fermentasi.pdf>.
- Dewi, M. A. (2017). Uji Aktivitas antibakteri beberapa madu asli lebah asal Indonesia Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi, 5(1),

- 27-30. Diakses pada: <https://kjif.unjani.ac.id/index.php/kjif/article/view/86>.
- Dixon, D. &. (2021). *Managing diabetic foot ulcers: pharmacotherapy for wound healing*. *Drugs*, 81(1), 29-56. Retrieved from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01415-8>.
- Falanga, V. I. (2022). *Chronic wounds*. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 50. Retrieved from: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00377-3>.
- Farghadani, R. &. (2022). *Curcumin as an enhancer of therapeutic efficiency of chemotherapy drugs in breast cancer*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2144. Diakses pada: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/4/2144>.
- Frykberg, R. F. (2020). *A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 study*. *Diabetes Care*, 43(3), pp.616-624. Diakses pada: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/3/616/35667/A-Multinational-Multicenter-Randomized-Double>.
- Gera, M. S. (2017). *Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application*. *Oncotarget*, 8(39), p.66680. Diakses pada: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5630447/>.
- Guest, J. F. (2020). *Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: update from 2012/2013*. *BMJ open*, 10(12), e045253. Retrieved from: <https://bmjopen.bmjjournals.com/content/10/12/e045253.abstract>.

- Gunawan, N. A. (2017). Madu: Efektivitasnya Dalam untuk Perawatan Luka. . *Cermin Dunia Kedokteran*, 44(2), 399678. Diakses pada: [https://kontradiksikesehatan21.wordpress.com/wp-content/uploads/2018/04/21\\_249cpd-madu-efektivitasnya-untuk-perawatan-luka.pdf](https://kontradiksikesehatan21.wordpress.com/wp-content/uploads/2018/04/21_249cpd-madu-efektivitasnya-untuk-perawatan-luka.pdf).
- Guo, M. C. (2022). *CRISPR-Cas gene editing technology and its application prospect in medicinal plant*. *Chinese medicine*, 17(1), 33. Diakses pada: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13020-022-00584-w>.
- Hakim, A. M. (2020). Efektivitas Aloe vera terhadap luka bakar. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 9(2), 245. Diakses pada: <https://scholar.archive.org/work/u42tpmtlabevtajkvcfyxzvwwzi/access/wayback/https://journal.uwks.ac.id/index.php/jikw/article/download/800/pdf>.
- Hasbi, M. R. (2024). Efektivitas Pemberian Lidah Buaya (Aloe Vera) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar. Prepotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat, 8(1), 1081-1087. Diakses pada: <https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/prepotif/article/view/26815>.
- Heidari, H. B. (2023). *Curcumin-piperine co-supplementation and human health: A comprehensive review of preclinical and clinical studies*. *Phytotherapy Research*, 37(4), 1462-1487. Diakses pada: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.7737>.
- Hewlings, S. J. (2017). *Curcumin: A review of its effects on human health*. *Foods*, 6(10), 92. Diakses pada: <https://www.mdpi.com/2304-8158/6/10/92?uid=65253c6d69>.
- Hussain, Y. A. (2022). *Antimicrobial potential of curcumin: therapeutic potential and challenges to clinical*

- applications. Antibiotics*, 11(3), 322. Diakses pada: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/3/322>.
- Kaligis, C. J. (2020). Uji efek anti bakteri madu hutan dan madu hitam terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. *eBiomedik*, 8(1), 112-119. Diakses pada: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/ebiomedik/article/view/28704>.
- Kant, V. G. (2015). *Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats*. *Journal of Surgical Research*, 193(2), 978-988. Diakses pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022480414009597>.
- Li, W. Y. (2017). *Network pharmacology studies on the bioactive compounds and action mechanisms of natural products for the treatment of diabetes mellitus: A review*. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 74. Diakses pada: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00074/full>.
- Lu, J. N. (2019). *Honey can inhibit and eliminate biofilms produced by Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific reports*, 9, no. 1 (2019): 18160. Retrieved from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-54576-2>.
- Maheshwari, G. (2024). *Chronic wounds: A rising public health concern*. *Wounds APAC*, 7(6). Diakses pada: [https://www.researchgate.net/profile/Girisha-Maheshwari/publication/380074370\\_Chronic\\_wounds\\_a\\_rising\\_public\\_health\\_concern/links/662a156f08aa54017ab4a0b7/Chronic-wounds-a-rising-public-health-concern.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Girisha-Maheshwari/publication/380074370_Chronic_wounds_a_rising_public_health_concern/links/662a156f08aa54017ab4a0b7/Chronic-wounds-a-rising-public-health-concern.pdf).
- Maizes, V. H. (2015). *The evolution of integrative medical education: the influence of the University of Arizona Center for Integrative Medicine*. *Journal of Integrative Medicine*, 13(6), 356-362. Diakses pada:

- [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2095496415602096.](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2095496415602096)
- Mandal, M. D. (2011). *Honey: its medicinal property and antibacterial activity. Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 1(2), 154-160. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2221169111600166>.
- Martinengo, L. O. (2019). *Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. Annals of epidemiology*, 29, 8-15. Diakses:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047279717310311>.
- Maryadi, M. P. (2025). Manfaat *Aloe Vera* terhadap Penyembuhan Luka Bakar Derajat II: *Systematic Review. Journal of Midwifery and Health Sciences*, 5(1), 30-41. Diakses pada: <https://ojs.udp.ac.id/index.php/ovum/article/view/4828>.
- Nguyen, H. A. (2025). *Assessing indications for herbal medicinal products: a comparative analysis of EMA monographs and database records. BMC Complementary Medicine and Therapies*, 25(1), 130.
- Panchatcharam, M. M. (2006). *Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. Molecular and cellular biochemistry*, 290, 87-96. Diakses pada: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-006-9170-2>.
- Park, I. &. (2018). *German Heilpraktiker system, its history and current status. Journal of Society of Preventive Korean Medicine*, 22(3), 45-60. Diakses pada: <https://koreascience.kr/article/JAKO201810063227816.page>.

- Pemayun, C. I. (2023). Perbandingan efektivitas madu budidaya (*apis cerana*) dan madu hutan (*apis dorsata*) terhadap re-epitelisasi penyembuhan ulkus traumatis pada mukosa mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*). *Bali Dental Journal*, 7(2), 91-98. Diakses pada: <https://balidentaljournal.org/index.php/bdj/article/view/269>.
- Pham, A. V. (2024). *Wound Healing Effects of Liposomal Nanocurcumin and PL Pro Nanocurcumin on Thermal Burn and Skin Ulcer*. *The Open Dermatology Journal*, 18(1). Diakses pada: <https://opendermatologyjournal.com/VOLUME/18/ELOCA-TOR/e18743722292371/>.
- Pramono, J. S. (2025). Perkembangan Pengobatan Berbahan Herbal Di Indonesia. Indramayu: Penerbit Adab Indonesia. Diakses pada: [https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=OMNDEQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=integrasi+pengobatan+konvensional+dan+herbal+di+jerman&ots=tf8hab3mx&sig=5EQJyLBLvkzHkB9imDaY0KgpWZk&redir\\_esc=y#v=o nepage&q&f=false](https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=OMNDEQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=integrasi+pengobatan+konvensional+dan+herbal+di+jerman&ots=tf8hab3mx&sig=5EQJyLBLvkzHkB9imDaY0KgpWZk&redir_esc=y#v=o nepage&q&f=false).
- Quick, J. &. (2024). *Wound Management. Surgical*. urgical First Assistant: The Essentials of Practice, 99. Diakses pada: [https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=lF81EQA AQBAJ&oi=fnd&pg=PA99&dq=Nix+%26+Bryant+\(2020\) .+Wound+Care+Essentials:+Clinical+Practice+Guidelines. &ots=SH63Aco\\_xK&sig=xmYIjM1y5YL2](https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=lF81EQA AQBAJ&oi=fnd&pg=PA99&dq=Nix+%26+Bryant+(2020) .+Wound+Care+Essentials:+Clinical+Practice+Guidelines. &ots=SH63Aco_xK&sig=xmYIjM1y5YL2).
- Rahmi, R. A. (2024). Asuhan Keperawatan pada Pasien dengan Luka. Padang: CV. Gita Lentera. Diakses pada: [https://www.researchgate.net/profile/Syalsabella-Dian-Utama/publication/383497526\\_ASUHAN\\_KEPERAWATAN\\_PADA\\_PASIEN\\_DENGAN\\_LUKA/links/66d02c7dfa5e11512c3ce573/ASUHAN-KEPERAWATAN-PADA-PASIEN-DENGAN-LUKA.pdf#page=12](https://www.researchgate.net/profile/Syalsabella-Dian-Utama/publication/383497526_ASUHAN_KEPERAWATAN_PADA_PASIEN_DENGAN_LUKA/links/66d02c7dfa5e11512c3ce573/ASUHAN-KEPERAWATAN-PADA-PASIEN-DENGAN-LUKA.pdf#page=12).

- Rangkuti, Z. E. (2023). Asuhan Keperawatan pada Tn. Gangguan Sistem Endokrin: Ulkus Kaki Diabetik dengan Pemberian Lidah Buaya terhadap Penyembuhan Luka Ulkus Diabetes Melitus di Rumah Sakit Inanta Padangsidimpuan (Skripsi tidak dipublikasikan). Padangsidampuan: Universitas Aufa Royhan. Diakses pada: <https://repository.unar.ac.id/jspui/bitstream/123456789/5660/1/ELEKTIF%20-%20ZULHAM%20EFENDI%20RANGKUTI%20%2822040058%29.pdf>.
- Sanjaya, D. A. (2021). Kajian Etnomedisin dalam Pengobatan Tradisional pada Ulkus Kaki Diabetik (UKD) di Bali. *Jurnal Farmasi Udayana*, 10(2), 172-176. Retrieved from: [https://d1wqxts1xzle7.cloudfront.net/90659942/42179-libre.pdf?1662319640=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DKajian\\_Etnomedisin\\_dalam\\_Pengobatan\\_Trad.pdf&Expires=1745310470&Signature=SPK-h3SF7eX2wpeRsJVDm4IP](https://d1wqxts1xzle7.cloudfront.net/90659942/42179-libre.pdf?1662319640=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DKajian_Etnomedisin_dalam_Pengobatan_Trad.pdf&Expires=1745310470&Signature=SPK-h3SF7eX2wpeRsJVDm4IP).
- Sardi, A. (2021). Infeksi Nosokomial: Jenis Infeksi dan Patogen Penyebabnya. *In Seminar Nasional Riset Kedokteran*, 2(1), 117-125. Diakses pada: <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/view/1023>.
- Sari, N. Y. (2024). *Perawatan Luka*. Mataram: Azzia Karya Bersama. Diakses pada: <https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=8rkgEQAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=jenis+luka+berdasarkan+gangguan+penyembuhan:+gangguan+fase+inflamasi,+polifrasia+dan+remodeling&ots=gMYcIQBoll&sig=JsiQISRJeLEEhikt60qiq0kbfVQ&r>.
- Sen, C. K. (2021). *Human wound and its burden: updated 2020 compendium of estimates. Advances in wound care*, 10(5), 281-292. Retrieved from:

- [https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/wound.2021.026.](https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/wound.2021.026)
- Svendsen, A. B. (1982). *Natural products in therapy: prospects, goals and means in modern research*. *Pharmaceutisch Weekblad*, 4, 93-103. Diakses pada: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01962629>.
- Tejada, S. M.-T. (2016). *Wound healing effects of curcumin: A short review*. *Current pharmaceutical biotechnology*, 17(11), 1002-1007. Diakses pada: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpb/2016/0000017/00000011/art00009>.
- Thronicke, A. O. (2018). *Clinical safety of combined targeted and Viscum album L. therapy in oncological patients*. *Medicines*, 5(3), 100. Diakses pada: <https://karger.com/cmr/article-abstract/29/4/362/822227>.
- Tricou, L. P. (2025). *Bee Better: The Role of Honey in Modern Wound Care*. *Advanced Therapeutics*, 2400502. Diakses pada: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adt.202400502>.
- Wahyuningtyas, E. S. (2024). Madu Manuka Sebagai Terapi Penyembuhan Luka Pada Pasien Ulkus Diabetik: Literature Review. *Jurnal Keperawatan Widya Gantari Indonesia*, 8(1), 63-74. Diakses pada: <https://ejournal.upnvj.ac.id/Gantari/article/view/7510>.
- Yuan, H. M. (2016). *The traditional medicine and modern medicine from natural products*. *Molecules*, 21(5), 559. Diakses pada: <https://www.mdpi.com/1420-3049/21/5/559>.

## **BAB 10**

### **FARMAKOTERAPI LUKA**

Didi Nurhadi Illian

Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan  
Alam, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh  
E-mail: illian.didinurhadi@usk.ac.id

#### **PENDAHULUAN**

Luka didefinisikan sebagai cedera atau gangguan terhadap integritas kulit pada struktur kulit yang disebabkan oleh faktor ekstrinsik (sayatan, luka bakar, tekanan), pembedahan, atau kondisi patologis seperti diabetes atau penyakit pembuluh darah [Tottoli dkk., 2020]. Luka diklasifikasikan menjadi dua jenis: luka akut atau kronis, berdasarkan durasi penyembuhan dan proses penyembuhan. Luka akut adalah berbagai macam luka yang disebabkan oleh beberapa mekanisme seperti radiasi, perubahan suhu yang ekstrim, bahan kimia, dll. Luka akut diklasifikasikan lebih lanjut ke dalam beberapa jenis sesuai dengan ukuran dan kedalamannya, yaitu luka permukaan (*superficial*), luka kulit bagian dalam (*deep dermal*), atau luka dengan kedalaman menyeluruh (*full thickness wounds*) [Kim & Simon, 2018]. Luka akut umumnya sembuh dalam waktu 4–12 minggu dengan pemulihan integritas fungsional dan anatomi kulit melalui proses penyembuhan luka alami yang terorganisir [Kuhlmann dkk., 2019]. Sebaliknya, luka kronis adalah luka yang sulit disembuhkan karena kondisi patologis sebelumnya seperti diabetes, penyakit autoimun, atau venousstasis. Selain itu, infeksi sebelumnya, peradangan (inflamasi), tumor, atau faktor fisik yang beragam juga dapat menyebabkan luka kronis.

Karakteristik luka kronis meliputi aktivitas mitogenik yang rendah, tingkat sitokin dan protease yang lebih tinggi, sekresi

faktor pertumbuhan yang rendah, produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan matriks metaloprotease (MMP) yang berlebihan, angiogenesis yang terhambat, fibrosis, dan destruksi matriks ekstraseluler (ECM) [Tort dkk., 2020; Das dkk., 2019]. Tidak seperti luka akut, proses penyembuhan yang lambat (lebih dari 12 minggu) pada kasus luka kronis, lebih jauh dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi [Liao dkk., 2020]. Proses penyembuhan yang lambat pada luka kronis semakin mengganggu pemulihan integritas kulit yang optimal dan fungsional. Oleh karena itu, pengembangan pendekatan dan strategi yang lebih baru sangat diperlukan untuk mempercepat proses penyembuhan luka, terutama dalam kasus luka kronis.

## **PENDEKATAN TERKINI FARMAKOTERAPI PENYEMBUHAN LUKA**

Terapi luka kronis telah mengalami kemajuan besar selama bertahun-tahun, terutama dengan membaiknya proses pembedahan luka [Schultz dkk., 2003; Schaper dkk., 2024; Kim dkk., 2023] dan teknik pembalutan luka yang lebih baik [Su dkk., 2023]. Teknik pembalutan luka yang menggabungkan biomaterial baru [Da Silva dkk., 2023], memperbaiki keseimbangan cairan [Brumberg dkk., 2021] dan memodifikasi pH lingkungan luka [Haverkampf dkk., 2017; Schreml dkk., 2014; Schreml dkk., 2011] telah meningkatkan kesembuhan pasien luka kronis secara signifikan. Pada dasarnya, luka kronis sering kali merupakan hasil dari patologi penyerta, dan perkembangan terapi diabetes [von Scholten dkk., 2021; Tahrani dkk., 2016] serta insufisiensi vena [Stanek dkk., 2023] adalah upaya terbaik untuk mengurangi beban dari luka kronis. Pada bagian ini, akan dibahas capaian kemajuan dalam perkembangan terapi yang dirancang untuk meningkatkan penyembuhan luka kronis dan mekanisme kerja yang direkomendasikan.

## BAHAN ALAM

### Kurkumin

Kurkumin adalah polifenol yang berasal dari rimpang *Curcuma longa*, yang umumnya dikenal sebagai kunyit. Kurkumin secara turun-temurun telah digunakan dalam pengobatan herbal di seluruh dunia dengan aplikasi pada pengobatan luka dan penyakit lainnya karena aktivitas anti-inflamasi, antioksidan, antimikroba, dan anti-kanker. Kurkumin memodulasi fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling penyembuhan luka [Akbik dkk., 2014]. Telah dilaporkan bahwa kurkumin dapat menghambat produksi TNF- $\alpha$  dan IL-1 melalui pensinyalan NF- $\kappa$ B, yang merupakan sitokin utama dalam memediasi inflamasi [Shao-Ling dkk., 2009; Aggarwal dkk., 2013]. Selain itu, kurkumin dapat membersihkan ROS, mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan produksi kolagen dan hidroksiprolin selama fase proliferasi penyembuhan luka [Akbik dkk., 2014; Gopinath dkk., 2004].

Gadekar dkk. menunjukkan bahwa mengaplikasikan *patch* kurkumin transdermal pada luka eksisi tikus dapat meningkatkan kontraksi luka dan angiogenesis [Gadekar dkk., 2012], yang menghasilkan percepatan waktu penyembuhan [Altoe dkk., 2019]. Fenomena ini dieksplorasi lebih lanjut secara *in vitro* oleh Phan et al. menggunakan model perusakan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pada fibroblas dan keratinosit manusia untuk menunjukkan keberhasilan penyembuhan setelah pemberian kurkumin [Phan dkk., 2001]. Kurkumin juga telah terbukti berperan dalam tahap proliferasi penyembuhan. Gopinath dkk. memberikan perlakuan pada luka tikus dengan spons kitosan mengandung-kurkumin dan menemukan bahwa terdapat keselarasan jaringan granulasi yang lebih baik ketimbang kelompok kontrol [Gopinath dkk., 2004]. Dengan demikian, kurkumin mampu mempercepat proses penyembuhan luka dengan memperpendek fase inflamasi

serta membantu proliferasi dan remodeling. Hidrofobisitas kurkumin menghasilkan profil absorpsi per-oral yang buruk, dan sehingga kurkumin lebih umum digunakan untuk aplikasi topikal [Akbik dkk., 2014].

### **Lidah Buaya (*Aloe vera*)**

Lidah buaya berasal dari tanaman mirip kaktus *Aloe barbadensis* dan telah digunakan selama berabad-abad, dengan penggunaan paling awal yang didokumentasikan oleh orang Mesir pada tahun 4000 SM [Sung 2006; Lee 2006]. Lidah buaya digunakan untuk mengobati luka bakar dan ulkus serta telah terbukti mengurangi rasa sakit dan mempercepat waktu penyembuhan [Eshghi dkk., 2010].

Lidah buaya juga diketahui dapat menurunkan TNF- $\alpha$  dan IL-1 [Liang dkk., 2021; Davis dkk., 1994], serta kandungan senyawa fenoliknya memicu pembersihan ROS dan mengurangi inflamasi [Ozsoy dkk., 2009]. Selain itu, lidah buaya mengandung polisakarida, seperti mannose-6 fosfat [Kang dkk., 2014], yang berikatan dan menstimulasi aktivitas serta proliferasi fibroblast, sehingga meningkatkan produksi kolagen [Liang dkk., 2021].

### **Kulit Kayu Birch (*Betula alba*)**

*Betula alba* (kulit kayu birch) telah digunakan dalam pengobatan tradisional di seluruh belahan bumi utara dan pertama kali digunakan dalam pengobatan luka oleh suku Ojibwe asli Amerika, yang akan membungkus luka mereka dengan kulit kayu birch untuk mempercepat penyembuhan [Erichsen-Brown 2013]. Efek penyembuhan dari kulit kayu birch telah terbukti secara klinis menggunakan ekstrak kering *n*-heptana dari kulit luar pohon birch; 97% dari ekstrak tersebut adalah triterpen pentasiklik [Scheffler 2019], dan triterpen yang

bertanggung jawab untuk penyembuhan luka adalah botulin [Emrich dkk., 2022].

Ebeling dkk. melaporkan bahwa triterpen meningkatkan signifikansi penyembuhan pada model luka babi secara *ex vivo*, yang menunjukkan perbaikan barier kulit dan peningkatan migrasi ketika diaplikasikan pada keratinosit manusia, yang dimediasi melalui IL-6 dan transduser sinyal serta aktivator sinyal transkripsi 3 (STAT3) [Ebeling dkk., 2014].

Gel ekstrak kulit kayu birch (Episalvan®) telah terbukti mempercepat re-epitelisasi pada luka kulit dengan ketebalan parsial [Barret dkk., 2017] dan luka bakar superfisial dengan ketebalan parsial [Frew dkk., 2019], serta telah disetujui untuk digunakan pada manusia oleh European Medicines Agency (EMA); namun, belum direkomendasikan oleh FDA Amerika Serikat.

## **FAKTOR-FAKTOR DERIVAT DARI MANUSIA**

### **Makrofag**

Modulasi makrofag telah dieksplorasi sebagai pilihan terapi yang potensial. Goren dkk. memberikan antibodi monoklonal penetral anti-TNF- $\alpha$  dan anti-F4/80 secara sistemik ke dalam model luka diabetik dan melaporkan bahwa antibodi tersebut secara efektif menargetkan dan membunuh makrofag luka pro-inflamasi (fenotipe M1) sehingga mempercepat penyembuhan [Goren dkk., 2007].

Danon dkk. memberikan makrofag yang diperoleh dari darah pendonor sehat berusia muda dan distimulasi dengan syok hipo-osmotik, secara intradermal di dekat lokasi ulkus tekan pada pasien lansia, dimana terjadi peningkatan laju penyembuhan [Danon dkk., 1997]. Hal ini lebih lanjut dikonfirmasi oleh Zuloff-Shani dkk. dengan injeksi makrofag

intradermal yang meningkatkan penyembuhan pada ulkus tekan dan ulkus diabetik [Zuloff-Shani dkk., 2010].

### ***Kolagenase***

Kolagenase termasuk dalam famili metaloproteinase dan memainkan peran penting dalam metabolisme kolagen dalam jaringan mamalia. Kulit terdiri dari antara 70–80% kolagen; oleh karena itu, tidak mengherankan jika aktivitas kolagenase sangat penting. Kolagenase adalah satu-satunya enzim yang secara khusus dapat memecah kolagen endogen. Pada luka yang sehat, kolagenase endogen memecah jaringan nekrotik untuk memungkinkan terjadi penyembuhan. Namun, seringkali pada luka yang tidak sembuh, etiologi penyakit penyerta seperti diabetes atau faktor usia dapat menyebabkan gangguan aktivitas kolagenase, yang mengakibatkan penumpukan jaringan nekrotik yang menghambat penyembuhan [Jung & Winter 1998]. Oleh karena itu, kolagenase dapat digunakan sebagai agen debridemen, karena dapat memecah jaringan nekrotik dan/atau fibrotik di dalam lokasi lesi jaringan tanpa merusak jaringan yang sehat, menciptakan dasar luka yang lebih kongruen untuk penyembuhan. Menariknya, kolagenase juga telah terbukti meningkatkan proliferasi, angiogenesis, dan migrasi di dalam luka [Alipour dkk., 2016].

Salep Collagenase Santyl® (Smith & Nephew) adalah sediaan enzim termasuk kolagenase dan protease non-spesifik yang diproduksi oleh fermentasi *Clostridium histolyticum* dan disetujui oleh FDA untuk penggunaan secara klinis [Sheets dkk., 2016]. Tallis dkk. menunjukkan bahwa salep kolagenase secara signifikan meningkatkan perbaikan permukaan luka dan meningkatkan laju penyembuhan [Tallis dkk., 2013]. Riley dkk. menunjukkan secara *in vitro* bahwa kolagenase memang meningkatkan proliferasi keratinosit dan migrasi keratinosit. Lebih lanjut, temuan secara *in vivo* menunjukkan bahwa

kolagenase meningkatkan laju re-epitelisasi dan meningkatkan laju penutupan luka pada model luka babi mini [Riley & Herman 2005].

## **PRODUK-PRODUK DERIVAT PLASENTA**

Jaringan yang berasal dari plasenta mengandung berbagai faktor pertumbuhan (PDGF-BB, TGF $\alpha$ , bFGF dan EGF), sitokin (IL-4, IL-6, IL-8 dan IL-10) dan komponen ECM [Koob dkk., 2013], yang telah terbukti berkontribusi pada penyembuhan luka. Produk-produk ini dapat mencakup produk dehidrasi membran amnion/chorion manusia (dHACM) seperti EPIFIX (MiMedx) dan tali pusar manusia yang mengalami dehidrasi (DHUC) seperti EPICORD (MiMedx).

Penelitian secara *in vitro* telah menunjukkan bahwa dHACM dapat meningkatkan migrasi fibroblas dan menginduksi migrasi *mesenchymal stem cell* (MSC). Migrasi MSC ini juga terlihat pada model luka murine yang diobati dengan dHCAM [Koob dkk., 2013]. Karena transplantasi ini mengandung kombinasi komponen yang kompleks dengan aktivitas biologis, faktor kunci yang memediasi efek ini masih belum jelas. Namun, ada banyak bukti klinis untuk efek positif terhadap penyembuhan luka pada pasien [Tettelbach dkk., 2019; Zelen 2013], dan terapi ini direkomendasikan oleh The International Working Group on the Diabetic Foot [Schaper dkk., 2024].

### **Patch Autologus Leukosit/Platelet/Fibrin**

Telah diketahui bahwa selama fase awal penyembuhan luka, trombosit dan leukosit direkrut ke lokasi luka dan melepaskan faktor pertumbuhan seperti PDGF [Morton & Phillips 2016]. Meskipun manfaat pengobatan dengan faktor pertumbuhan individu (*individual growth factors*) belum dilaporkan, tetapi keberhasilan lebih baik telah ditunjukkan dalam pengembangan

produk yang mengandung trombosit dan leukosit hidup ketimbang yang hanya mengandung faktor pertumbuhan individu.

Pada sistem ini, trombosit dan leukosit diambil dari pasien dan ditempatkan dalam membran fibrin untuk digunakan pada luka pasien. Secara menggembirakan, produk seperti 3C PATCH® (Reapplix) telah menunjukkan efikasi yang baik pada ulkus kaki diabetik [Londahl dkk., 2015; Game dkk., 2017; Game dkk., 2018], dan terapi ini juga telah direkomendasikan oleh The International Working Group on the Diabetic Foot [Schaper dkk., 2024].

## **OBAT-OBATAN FARMASEUTIKAL**

### **Antibiotik**

Antibiotik adalah terapi lini pertama dalam pengobatan luka dan, meskipun penggunaan utamanya adalah untuk mengeradikasi infeksi mikroba, ada beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa antibiotik memiliki efikasi yang dapat membantu penyembuhan luka. Pada dasarnya, antibiotik membunuh atau mencegah pertumbuhan mikroorganisme yang menyebabkan infeksi dan mencegah penyebaran serta memperburuk kondisi infeksi [Altoe dkk., 2019]. Melalui pembasmian mikroorganisme, diperkirakan bahwa antibiotik secara tidak langsung memungkinkan penyembuhan luka terjadi lebih cepat [Norman dkk., 2016]. Kendati hanya ada sedikit bukti dalam literatur tentang antibiotik yang secara langsung mempengaruhi penyembuhan luka, beberapa penelitian telah menunjukkan dampak positif antibiotik terhadap waktu penyembuhan. Hwang dkk. menemukan bahwa plester luka hidrogel yang mengandung gentamisin secara signifikan meningkatkan penyembuhan luka pada model luka murine non-

infeksius dibandingkan dengan plester kontrol dan luka kontrol yang tidak diobati [Hwang dkk., 2010].

Lebih lanjut, Lin dkk. menunjukkan hidrogel gentamisin yang dimuat secara terpisah menghasilkan peningkatan penyembuhan luka pada model luka tikus [Lin dkk., 2011]. Menariknya, Li et al. menunjukkan bahwa plester luka yang melepaskan ciprofloxacin secara signifikan meningkatkan penyembuhan luka jika dibandingkan dengan kontrol pembawa pada model luka tikus, kelompok ini juga menunjukkan bahwa sebagai respon terhadap ciprofloxacin, ekspresi CD34 meningkat yang mengakibatkan proliferasi sel endotel vaskular dan migrasi ke area luka di mana mereka berkontribusi pada regenerasi kapiler darah dan meningkatkan penyembuhan [Li dkk., 2017].

### **Perak (Silver)**

Plester perak banyak digunakan dalam pengobatan luka, dan perak dikenal sebagai antimikroba, membersihkan kontaminasi bakteri dan dengan demikian memungkinkan penyembuhan luka terjadi lebih mudah. Telah banyak bukti yang menunjukkan utilitas perak pada luka terbuka yang terinfeksi [Sim dkk., 2018; Leaper 2012; Warriner & Burrell 2005; Storm-Versloot dkk., 2010]. Namun, terlepas dari efek antimikroba yang dimiliki perak, perak juga bersifat toksik bagi fibroblas ketika berada dalam konsentrasi tinggi dan dengan demikian dapat menyebabkan gangguan penyembuhan luka. *Silver sulfadiazine* (SSD) adalah krim/salep topikal yang digunakan dalam pengobatan luka, tetapi yang menarik adalah bahwa obat ini telah terbukti menyebabkan epitelisasi yang lebih lambat dalam beberapa uji coba kontrol acak [Khansa dkk., 2019]. Dihipotesiskan bahwa toksitas logam berat yang diinduksi oleh SSD, yang menimbulkan sifat antimikroba yang menguntungkan, juga dapat memiliki efek toksik yang teramat

pada keratinosit yang menyebabkan perlambatan re-epitelisasi [Muller dkk., 2003].

Lebih lanjut, toksisitas sistemik perak dapat terjadi melalui penyerapan perak melalui kulit dan bermanifestasi sebagai perubahan warna abu-abu pada kulit yang tidak dapat dipulihkan dan hilangnya penglihatan pada malam hari. Untungnya, hal ini jarang terjadi, dengan hanya 16 kasus yang tercatat di Amerika Serikat, karena konsentrasi perak dalam serum dengan cepat diekskresikan dalam urin dan feses [Kim dkk., 2019]. Toksisitas perak yang terlokalisasi lebih sering terjadi karena sitotoksitas ion perak terhadap keratinosit dan fibroblas. Toussaint dkk. menunjukkan bahwa Mepilex Ag memiliki waktu penyembuhan yang lebih lambat pada model luka bakar babi non-infeksi ketimbang salep antibiotik [Toussaint dkk., 2015]. Lebih lanjut, Innes dkk. menunjukkan bahwa pada jaringan donor cangkok kulit, plester bedah yang mengandung perak, Acticoat®, secara signifikan dapat menunda epitelisasi [Innes dkk., 2001] jika dibandingkan dengan plester oklusif [Tahrani dkk., 2016].

Meskipun perak memiliki utilitas dalam pengobatan luka terinfeksi, setelah luka bersih, plester bebas perak harus digunakan karena efek perak yang merugikan pada epitelisasi [Khansa dkk., 2019]. Perlu dicatat bahwa dampak perak pada penyembuhan luka bervariasi pada mekanisme penghantaran, tingkat pelepasan, konsentrasi, dan paparan. Sebagai contoh, telah ditunjukkan bahwa nanokristalin perak adalah sistem penghantaran yang paling ampuh dan menghasilkan percepatan terbesar dalam re-epitelisasi luka dan beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa nanopartikel perak (AgNPs) telah terbukti meningkatkan penyembuhan luka [Liu dkk., 2010; Oryan dkk., 2018; Stojkovska dkk., 2018].

## **PDGF (Becapletmin)**

Beberapa faktor pertumbuhan (*growth factors*) telah diidentifikasi sebagai faktor penting dalam penyembuhan luka, termasuk PDGF, EGF, FGF dan TGF. Namun, hanya PDGF yang telah terbukti meningkatkan penyembuhan luka secara *in vivo* [Eembil & Nagai 2002]. PDGF sebagian besar disintesis oleh trombosit dan merupakan dimer dari rantai A dan/atau B yang disatukan oleh ikatan disulfida. Ada tiga isomer PDGF yang diketahui yang telah diisolasi dari trombosit manusia, AA, BB dan AB, yang paling potensial adalah BB. PDGF dapat berikatan dengan sel melalui dua reseptor permukaan sel:  $\alpha$ -PDGF dan  $\beta$ -PDGF.  $\alpha$ -PDGF adalah reseptor non-spesifik sedangkan  $\beta$ -PDGF secara khusus mengikat PDGF-BB.  $\beta$ -PDGF adalah reseptor yang paling umum ditemukan pada manusia; dengan demikian, hanya PDGF-BB yang telah dieksplorasi sebagai terapeutik [Eembil & Nagai 2002].

Becaplermin adalah protein homodimerik yang dihasilkan dari teknologi DNA di mana gen untuk PDGF rantai B disisipkan ke dalam *Saccharomyces cerevisiae*. Aktivitas biologis Becaplermin menyerupai PDGF-BB endogen terutama dalam kemampuannya untuk memacu rekrutmen kemotaktik dan proliferasi sel yang terlibat dalam perbaikan luka. Becaplermin telah digunakan secara luas dalam pengelolaan ulserasi kaki diabetik [Steed 1995] dan saat ini dialisensikan sebagai Regranex® (Smith and Nephew) [Smiell dkk., 1999]. Penelitian ekstensif pada hewan dan manusia telah dilakukan untuk menunjukkan efikasi Becaplermin. Pierce dkk. mengaplikasikan PDGF untuk luka sayatan pada tikus dan menemukan bahwa hal tersebut mempercepat penyembuhan luka dan meningkatkan kecepatan penutupan luka [Pierce dkk., 1988]. Evidensi *in vitro* dari efek secara langsung PDGF terhadap keratinosit masih kurang, namun telah terbukti meningkatkan laju epitelisasi secara *in vivo*. Oleh karena itu,

dihipotesiskan bahwa PDGF secara tidak langsung mempengaruhi re-epitelisasi melalui perekruit makrofag dan fibroblas [LeGrand 1998].

Secara kontroversial, setelah persetujuan FDA orisinal untuk Regranex® pada tahun 2008, ada peringatan kotak hitam dikarenakan adanya peningkatan angka kematian akibat malignansi sekunder [Winterfield dkk., 2015]. Namun, pada tahun 2018, peringatan kotak hitam telah dihapus setelah beberapa penelitian termasuk satu penelitian oleh Ziyadeh dkk., yang menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan insiden kanker atau kematian akibat kanker yang terkait dengan penggunaan gel Regranex® [Ziyadeh dkk., 2011].

## **Fenitoin**

Fenitoin (*diphenylhydantoin*) adalah obat yang disetujui FDA pada tahun 1939 untuk mengobati gangguan konvulsif, seperti epilepsi dan kekejangan. Namun, menurut National Health Services (NHS), inflamasi gusi, khususnya pembentukan gingiva fibrotik dan penebalan kulit ringan, adalah efek samping yang umum terjadi pada penggunaan fenitoin [Corrêa dkk., 2011]. Efek stimulasi fenitoin pada jaringan ikat ini menunjukkan potensinya untuk digunakan dalam pengobatan luka. Fenitoin telah terbukti meningkatkan penyembuhan luka pada rongga pencabutan gigi [Goebel 1972] dan luka kornea [Shafer dkk., 1958]. Dengan menggunakan model luka bakar pada kulit tikus, Sayar dkk. melaporkan bahwa pemberian fenitoin meningkatkan penyembuhan melalui pengembangan jaringan granulasi yang tervaskularisasi dan meningkatkan sintesis kolagen melalui re-epitelisasi [Sayar dkk., 2014].

Carneiro dkk. melakukan uji klinis di mana luka bakar akut yang diobati dengan bubuk fenitoin topikal meningkatkan hasil penyembuhan relatif terhadap Silverex, krim yang mengandung SSD, yang biasa digunakan untuk pengobatan luka bakar

[Carneiro dkk., 2002]. Lebih lanjut, Inchingolo dkk. menyelidiki penggunaan fenitoin topikal pada luka dekubitus dengan memberikan *patch* direndam–fenitoin pada interval 12 jam. Pasien yang diobati dengan *patch* fenitoin sembuh secara signifikan lebih cepat ketimbang pasien yang diobati dengan *patch* direndam–larutan air [Inchingolo dkk., 2017]. Mekanisme pasti fenitoin dalam penyembuhan luka belum diketahui; namun, penelitian menunjukkan fenitoin meningkatkan deposisi kolagen, mengurangi eksudat luka dan kontaminasi bakteri [Anstead dkk., 1996; Talas dkk., 1999] dan dapat meningkatkan proliferasi fibroblas [Moy dkk., 1985].

### **Vitamin A (Retinoid)**

Vitamin A adalah vitamin esensial larut lemak yang diketahui memainkan peran penting dalam pemeliharaan epidermis dengan meningkatkan deskuamasi dan maturasi melalui penurunan produksi keratin, butiran keratohialin, dan desmosom. Dalam penyembuhan luka, vitamin A diketahui berkontribusi melalui stimulasi angiogenesis, epitelisasi, dan sintesis kolagen. Efikasi *pro-healing* vitamin A dapat menangkal efek antagonis steroid pada saat penyembuhan. Namun, mekanisme penyembuhannya tidak diketahui. Penggunaan klinis vitamin A dalam pengobatan luka terhalang oleh efek sekundernya. Efek sekunder sistemik meliputi efek neurologis dan psikiatris serta efek kutaneus termasuk rambut kasar, kulit kering dan alopecia yang meluas [Abdelmalek & Spencer 2006; Zasada & Budzisz 2019]. Karena efek sekunder ini, retinoid dikembangkan untuk menggabungkan efek terapeutik vitamin A dengan efek samping yang lebih sedikit.

Retinoid adalah derivat sintetis dan alami dari vitamin A. Retinoid berikatan dengan reseptor *nuclear* (inti) pada keratinosit dan mengatur ekspresi gen. Retinoid generasi pertama, isotretinoin, *all-trans-retinoic acid* (tretinoin) dan 9-

*cis-retinoic acid* merupakan senyawa nonaromatik dengan modifikasi pada gugus ujung polar dan rantai samping poliena vitamin A [Wicke dkk., 2000; Polcz & Barbul 2019]. Awalnya merupakan terapi jerawat vulgaris, retinoid telah terbukti bermanfaat dalam peremajaan wajah preoperatif dan manajemen luka [Leyden dkk., 2017; Vagotis & Brundage 1995; Orringer dkk., 2004]. Retinoid generasi kedua adalah monoaromatik yang dibentuk dengan mengganti ujung siklik vitamin A dengan cincin yang dimodifikasi. Acitretin adalah yang paling banyak digunakan, yang dimanfaatkan untuk terapi psoriasis dan kondisi lain yang melibatkan keratinisasi abnormal. Retinoid generasi ketiga adalah senyawa poliaromatik yang dibentuk oleh siklisasi rantai samping poliena. Tazarotene digunakan untuk psoriasis dan adapalene digunakan untuk acne vulgaris [Leyden dkk., 2017].

Evidensi penggunaan retinoid topikal untuk pengobatan luka masih saling kontradiktif. Aktivitas tretinooin untuk meningkatkan penyembuhan luka diduga karena kemampuannya untuk mengurangi produksi prokolagen dalam fibroblas. Hal ini telah terbukti bermanfaat pada bekas luka hipertrofik dan keloid. Namun, penyembuhan abnormal juga telah dilaporkan melalui peningkatan degradasi kolagen. Tom dkk. mengungkapkan peningkatan penyembuhan ulkus diabetikum yang signifikan pada pasien yang diobati dengan tretinooin dibandingkan dengan kelompok plasebo [Tom dkk., 2005]. Temuan ini lebih lanjut didukung oleh Paquette dkk. pada pasien dengan ulkus kaki kronis akibat kelainan vena atau artritis reumatoid. Aplikasi larutan asam retinoat 0,05% yang singkat selama 10 menit, dalam waktu 7 hari jaringan granulasi mulai muncul [Paquette dkk., 2001]. Namun, beberapa penelitian telah menunjukkan evidensi yang bertentangan terhadap khasiat retinoid dalam penyembuhan luka. Watcher dan Wheeland menemukan bahwa tretinooin menghasilkan retardasi re-epitelisasi yang signifikan

[Watcher & Wheeland 1989]. Secara keseluruhan, evidensi positif disajikan untuk pemulihan lebih baik dengan asam retinoat pada luka dengan kondisi awal yang buruk [Abdelmalek dkk., 2006].

### **Asam Hipoklorit**

Sistem kekebalan tubuh menghasilkan berbagai ROS untuk perlindungan dari patogen yang menyerang. Selama aktivasi neutrofil, hembusan respiratorik menghasilkan  $H_2O_2$  dan aktivasi enzim granul myeloperoxidase yang mengubah  $H_2O_2$  menjadi asam hipoklorit (HOCl) dengan melibatkan  $Cl^-$  dan  $H^+$ . HOCl menyebabkan kematian sel melalui oksidasi enzim sulfhidril dan asam amino, klorinasi cincin asam amino, penurunan substansi intraseluler, penurunan penyerapan nutrisi, penghambatan sintesis protein, penurunan penyerapan oksigen, kerusakan DNA dan penekanan sintesis DNA [Sakarya dkk., 2014; Gold dkk., 2020]. Dengan demikian, HOCl adalah antimikroba yang dikenal mampu membersihkan kontaminasi bakteri, virus, dan jamur dari luka. Dengan menggunakan model migrasi luka secara *in vitro*, Sakarya dkk. menemukan bahwa mengaplikasikan larutan HOCl dengan metode yang bergantung pada dosis, sebagai agen antimikroba, dapat meningkatkan migrasi keratinosit dan fibroblas [Sakarya dkk., 2014].

Da Costa dkk. menunjukkan bahwa HOCl efektif dalam meningkatkan penutupan luka secara signifikan pada model luka kulit murine. Mereka juga menunjukkan bahwa HOCl meningkatkan vaskularisasi, meningkatkan aktivitas neutrofil pada fase awal luka dan meningkatkan kolagen [da Costa dkk., 2021]. Penelitian lebih lanjut yang dilakukan oleh Dharap dkk. menunjukkan keberhasilan secara klinis di mana ukurannya yang dibalut dengan Oxum, larutan super teroksidasi yang mengandung HOCl, mengurangi ukuran ulkus dan inflamasi [Dharap dkk., 2008].

## Pentoxifylline

Pentoxifylline (PTX) adalah derivat *dimethylxanthine* yang meningkatkan kadar siklik adenosin monofosfat (cAMP) pada otot polos pembuluh darah sehingga meningkatkan aliran darah dan oksigenasi jaringan iskemik. Hal ini juga diketahui dapat meningkatkan kemampuan penyaringan sel darah merah dan putih serta agregasi trombosit, meningkatkan kadar fibrinogen dan menurunkan viskositas darah secara keseluruhan [Jull dkk., 2012]. Efek antitrombotik PTX ini dikaitkan dengan induksi sintesis prostasiklin dan penghambatan enzim fosfodiesterase E. Prostasiklin adalah vasodilator poten dan penghambat agregasi trombosit. Lebih lanjut, PTX telah terbukti menghambat sintesis mediator inflamasi, menurunkan pelepasan sitokin, menekan fungsi leukosit dan mengurangi stres oksidatif [Ahmadi & Khalili 2016]. Velaei dkk. menggunakan PTX sebagai kelompok perlakuan pada model tikus yang diinduksi ulkus dekubitus dan melaporkan percepatan penyembuhan luka melalui mekanisme yang belum terdefinisikan [Velaei dkk., 2012].

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Lim dkk. mengevaluasi PTX pada model luka bakar, di mana dengan ukuran sampel yang relatif kecil, mereka memperoleh efek yang lebih baik ketimbang kelompok plasebo [Lim dkk., 2009]. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Lim dkk. mengevaluasi PTX pada model luka bakar, di mana dengan ukuran sampel yang kecil, mereka memperoleh efek yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo [Lim dkk., 2009]. Sementara itu data eksperimentalnya beragam, Rawlins dkk. menunjukkan dalam sebuah studi klinis bahwa PTX dapat memperbaiki luka bakar perioral secara signifikan dan meningkatkan pemulihan jaringan parut karena kemampuan PTX untuk menghambat proliferasi fibroblast yang mengakibatkan penurunan kolagen tipe I dan III serta glikosaminoglikan dan meningkatkan aktivitas kolagenase [Rawlins dkk., 2006]. Secara keseluruhan,

penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk menentukan keberhasilan PTX dalam penyembuhan luka dan mekanisme kerjanya.

### **Metformin**

Metformin adalah antidiabetik oral yang membantu menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes tipe 2. Menariknya, pengobatan metformin mempercepat penyembuhan luka pada tikus lansia (model hewan penyakit degeneratif), meningkatkan vaskularisasi dasar luka dan proliferasi keratinosit melalui aktivasi protein kinase teraktivasi-AMP (AMPK) [Zhao dkk., 2017]. Metformin juga telah terbukti meningkatkan polarisasi makrofag M2 melalui induksi AMPK dan mTOR serta mempercepat penyembuhan luka [Qing dkk., 2019].

Lebih lanjut, Han et al. menunjukkan bahwa metformin mempercepat penyembuhan luka pada model luka diabetes murine [Han dkk., 2017]. Meskipun metformin merupakan terapi potensial pada pasien diabetes karena kapabilitas untuk mengobati patogenesis yang mendasarinya, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai efek langsungnya pada penyembuhan luka.

### **KESIMPULAN**

Terapi tradisional seperti lidah buaya telah digunakan selama berabad-abad untuk mengobati luka, dan beberapa produk alami lainnya, sekarang telah terdata secara komersial sebagai terapi luka. Meskipun kemajuan dalam pengembangan terapi tertarget telah dicapai, mekanisme kerja dari kebanyakan terapi ini masih belum jelas. Hal ini juga berkontribusi terhadap kesulitan dalam mengembangkan pengobatan baru karena mekanisme yang mendasari penyembuhan luka secara normal masih belum sepenuhnya dipahami.

Jika disimpulkan, ada beberapa pilihan terapi yang tersedia untuk menstimulasi penyembuhan luka sampai batas tertentu, tetapi ada kebutuhan substansial yang belum terpenuhi yang menyoroti perlunya pengobatan yang lebih efektif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien yang mengalami luka kronis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmalek, M., & Spencer, J. (2006). Retinoids and wound healing. *Dermatologic Surgery*, 32(10), 1219-1230.
- Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., & Sung, B. (2013). Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *British Journal of Pharmacology*, 169(8), 1672-1692.
- Ahmadi, M., & Khalili, H. (2016). Potential benefits of pentoxifylline on wound healing. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(1), 129-142.
- Akbik, D., Ghadiri, M., Chrzanowski, W., & Rohanizadeh, R. (2014). Curcumin as a wound healing agent. *Life Sciences*, 116(1), 1-7.
- Alipour, H., Raz, A., Zakeri, S., & Djadid, N. D. (2016). Therapeutic applications of collagenase (metalloproteases): A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(11), 975-981.
- Altoé, L. S., Alves, R. S., Sarandy, M. M., Morais-Santos, M., Novaes, R. D., & Gonçalves, R. V. (2019). Does antibiotic use accelerate or retard cutaneous repair? A systematic review in animal models. *PloS One*, 14(10), e0223511.
- Anstead, G. M., Hart, L. M., Sunahara, J. F., & Liter, M. E. (1996). Phenytoin in wound healing. *Annals of Pharmacotherapy*, 30(7-8), 768-775.
- Barret, J. P., Podmelle, F., Lipový, B., Rennekampff, H. O., Schumann, H., Schwieger-Briel, A., ... & Metelmann, H. R.

- (2017). Accelerated re-epithelialization of partial-thickness skin wounds by a topical betulin gel: Results of a randomized phase III clinical trials program. *Burns*, 43(6), 1284-1294.
- Brumberg, V., Astrelina, T., Malivanova, T., & Samoilov, A. (2021). Modern wound dressings: hydrogel dressings. *Biomedicines*, 9(9), 1235.
- Carneiro, P. M. R., Rwanyuma, L. R. J., & Mkony, C. A. (2002). A comparison of topical Phenytoin with Silverex in the treatment of superficial dermal burn wounds.
- Corrêa, J. D., Queiroz-Junior, C. M., Costa, J. E., Teixeira, A. L., & Silva, T. A. (2011). Phenytoin-induced gingival overgrowth: a review of the molecular, immune, and inflammatory features. *International Scholarly Research Notices*, 2011(1), 497850.
- da Costa, M. C., Ferreira, B. A., de Moura, F. B., de Lima, L. G., Araujo, F. D. A., & Mota, F. C. (2021). Evaluation of 4% stabilized Sodium Hypochlorite activity in the repair of cutaneous excisional wounds in mice. *Injury*, 52(8), 2075-2083.
- Da Silva, J., Leal, E. C., Carvalho, E., & Silva, E. A. (2023). Innovative functional biomaterials as therapeutic wound dressings for chronic diabetic foot ulcers. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 9900.
- Danon, D., Madjar, J., Edinov, E., Knyszynski, A., Brill, S., Diamantshtein, L., & Shinar, E. (1997). Treatment of human ulcers by application of macrophages prepared from a blood unit. *Experimental Gerontology*, 32(6), 633-641.
- Das, A., Abas, M., Biswas, N., Banerjee, P., Ghosh, N., Rawat, A., ... & Sen, C. K. (2019). A modified collagen dressing induces transition of inflammatory to reparative phenotype of wound macrophages. *Scientific Reports*, 9(1), 14293.

- Davis, R. H., Donato, J. D., Hartman, G. M., & Haas, R. C. (1994). Anti-inflammatory and wound healing activity of a growth substance in Aloe vera. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 84(2), 77-81.
- Dharap, S. B., Ghag, G. S., Kulkarni, K. P., & Venkatesh, V. (2008). Efficacy and safety of oxum in treatment of the venous ulcer. *Journal of the Indian Medical Association*, 106(5), 326-328.
- Ebeling, S., Naumann, K., Pollok, S., Wardecki, T., Vidal-y-Sy, S., Nascimento, J. M., ... & Merfort, I. (2014). From a traditional medicinal plant to a rational drug: understanding the clinically proven wound healing efficacy of birch bark extract. *PLoS One*, 9(1), e86147.
- Embil, J. M., & Nagai, M. K. (2002). Bepaclymerin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2(2), 211-218.
- Emrich, S., Schuster, A., Schnabel, T., & Oostingh, G. J. (2022). Antimicrobial activity and wound-healing capacity of birch, beech and larch bark extracts. *Molecules*, 27(9), 2817.
- Erichsen-Brown, C. (2013). *Medicinal and other uses of North American plants: a historical survey with special reference to the eastern Indian tribes*. Courier Corporation.
- Eshghi, F., HosseiniMehr, S. J., Rahmani, N., Khademloo, M., Norozi, M. S., & Hojati, O. (2010). Effects of Aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(6), 647-650.
- Frew, Q., Rennekampff, H. O., Dziewulski, P., Moiemen, N., Zahn, T., Hartmann, B., & BBW-11 Study Group. (2019). Betulin wound gel accelerated healing of superficial partial thickness burns: Results of a randomized, intra-individually

- controlled, phase III trial with 12-months follow-up. *Burns*, 45(4), 876-890.
- Gadekar, R., Saurabh, M. K., Thakur, G. S., & Saurabh, A. (2012). Study of formulation, characterisation and wound healing potential of transdermal patches of curcumin. *Asian J Pharm Clin Res*, 5(4), 225-30.
- Game, F., Jeffcoate, W., Tarnow, L., Day, F., Fitzsimmons, D., & Jacobsen, J. (2017). The LeucoPatch® system in the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18, 1-8.
- Game, F., Jeffcoate, W., Tarnow, L., Jacobsen, J. L., Whitham, D. J., Harrison, E. F., ... & Russell, D. (2018). LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(11), 870-878.
- Goebel, R. W. (1972). Sodium diphenylhydantoin association with oral healing. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 30(3), 191-195.
- Gold, M. H., Andriessen, A., Bhatia, A. C., Bitter Jr, P., Chilukuri, S., Cohen, J. L., & Robb, C. W. (2020). Topical stabilized hypochlorous acid: The future gold standard for wound care and scar management in dermatologic and plastic surgery procedures. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(2), 270-277.
- Gopinath, D., Ahmed, M. R., Gomathi, K., Chitra, K., Sehgal, P. K., & Jayakumar, R. (2004). Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films. *Biomaterials*, 25(10), 1911-1917.
- Goren, I., Müller, E., Schiefelbein, D., Christen, U., Pfeilschifter, J., Mühl, H., & Frank, S. (2007). Systemic anti-TNF $\alpha$  treatment restores diabetes-impaired skin repair

- in ob/ob mice by inactivation of macrophages. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(9), 2259-2267.
- Han, X., Tao, Y., Deng, Y., Yu, J., Sun, Y., & Jiang, G. (2017). Metformin accelerates wound healing in type 2 diabetic db/db mice. *Molecular Medicine Reports*, 16(6), 8691-8698.
- Haverkampf, S., Heider, J., Weiß, K. T., Haubner, F., Ettl, T., Schreml, J., ... & Schreml, S. (2017). NHE 1 expression at wound margins increases time-dependently during physiological healing. *Experimental Dermatology*, 26(2), 124-126.
- Hwang, M. R., Kim, J. O., Lee, J. H., Kim, Y. I., Kim, J. H., Chang, S. W., ... & Choi, H. G. (2010). Gentamicin-loaded wound dressing with polyvinyl alcohol/dextran hydrogel: gel characterization and in vivo healing evaluation. *AAPS Pharmscitech*, 11, 1092-1103.
- Inchingolo, F., Vermesan, D., Inchingo, A. D., Malcangi, G., Santacroce, L., Scacco, S., ... & Tattoli, M. (2017). Bedsores successfully treated with topical phenytoin. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 88(1), 45.
- Innes, M. E., Umraw, N., Fish, J. S., Gomez, M., & Cartotto, R. C. (2001). The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. *Burns*, 27(6), 621-627.
- Jull, A. B., Arroll, B., Parag, V., & Waters, J. (2007). Pentoxyfylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, Cd001733.
- Jung, W., & Winter, H. (1998). Considerations for the use of clostridial collagenase in clinical practice. *Clinical Drug Investigation*, 15, 245-252.
- Kang, M. C., Kim, S. Y., Kim, Y. T., Kim, E. A., Lee, S. H., Ko, S. C., ... & Jeon, Y. J. (2014). In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from aloe

- vera (Aloe barbadensis) gel. *Carbohydrate Polymers*, 99, 365-371.
- Khansa, I., Schoenbrunner, A. R., Kraft, C. T., & Janis, J. E. (2019). Silver in wound care—friend or foe? A comprehensive review. *Plastic and Reconstructive Surgery—Global Open*, 7(8), e2390.
- Kim, J. J., Konkel, K., McCulley, L., & Diak, I. L. (2019). Cases of argyria associated with colloidal silver use. *Annals of Pharmacotherapy*, 53(8), 867-870.
- Kim, J., & Simon, R. (2018). Calculated Decisions: Wound Closure Classification. *Pediatric Emergency Medicine Practice*, 14(Suppl 10), 1-3.
- Kim, J., Nomkhondorj, O., An, C. Y., Choi, Y. C., & Cho, J. (2023). Management of diabetic foot ulcers: a narrative review. *Journal of Yeungnam Medical Science*, 40(4), 335-342.
- Koob, T. J., Rennert, R., Zabek, N., Massee, M., Lim, J. J., Temenoff, J. S., ... & Gurtner, G. (2013). Biological properties of dehydrated human amnion/chorion composite graft: implications for chronic wound healing. *International Wound Journal*, 10(5), 493-500.
- Kuhlmann, M., Wigger-Alberti, W., Mackensen, Y. V., Ebbinghaus, M., Williams, R., Krause-Kyora, F., & Wolber, R. (2019). Wound healing characteristics of a novel wound healing ointment in an abrasive wound model: A randomised, intra-individual clinical investigation. *Wound Medicine*, 24(1), 24-32.
- Leaper, D. (2012). Appropriate use of silver dressings in wounds: international consensus document. *International Wound Journal*, 9(5), 461.
- Lee, S. K. (2006). Overview of Aloe study. In *New Perspectives on Aloe* (pp. 1-5). Springer: Boston, MA, USA.

- LeGrand, E. K. (1998). Preclinical promise of becaplermin (rhPDGF-BB) in wound healing. *The American Journal of Surgery*, 176(2), 48S-54S.
- Leyden, J., Stein-Gold, L., & Weiss, J. (2017). Why topical retinoids are mainstay of therapy for acne. *Dermatology and Therapy*, 7, 293-304.
- Li, H., Williams, G. R., Wu, J., Lv, Y., Sun, X., Wu, H., & Zhu, L. M. (2017). Thermosensitive nanofibers loaded with ciprofloxacin as antibacterial wound dressing materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 517(1-2), 135-147.
- Liang, J., Cui, L., Li, J., Guan, S., Zhang, K., & Li, J. (2021). Aloe vera: a medicinal plant used in skin wound healing. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 27(5), 455-474.
- Liao, X., Liang, J. X., Li, S. H., Huang, S., Yan, J. X., Xiao, L. L., ... & Liu, H. W. (2020). Allogeneic platelet-rich plasma therapy as an effective and safe adjuvant method for chronic wounds. *Journal of Surgical Research*, 246, 284-291.
- Lim, T., Taira, B. R., Singer, A. J., Lin, F., McClain, S. A., & Clark, R. A. (2009). 314: Effect of IV Pentoxifylline on Burn Wound Progression. *Annals of Emergency Medicine*, 54(3), S98.
- Lin, Y. H., Lin, J. H., Peng, S. F., Yeh, C. L., Chen, W. C., Chang, T. L., ... & Lai, C. H. (2011). Multifunctional gentamicin supplementation of poly ( $\gamma$ -glutamic acid)-based hydrogels for wound dressing application. *Journal of Applied Polymer Science*, 120(2), 1057-1068.
- Liu, X., Lee, P. Y., Ho, C. M., Lui, V. C., Chen, Y., Che, C. M., ... & Wong, K. K. (2010). Silver nanoparticles mediate differential responses in keratinocytes and fibroblasts during skin wound healing. *ChemMedChem*, 5(3), 468-475.
- Löndahl, M., Tarnow, L., Karlsmark, T., Lundquist, R., Nielsen, A. M., Michelsen, M., ... & Jørgensen, B. (2015). Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-

- to-heal DFUs: a pilot study. *Journal of Wound Care*, 24(4), 172-178.
- Morton, L. M., & Phillips, T. J. (2016). Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(4), 589-605.
- Moy, L. S., Tan, E. M., Holness, R., & Uitto, J. (1985). Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. *Archives of Dermatology*, 121(1), 79-83.
- Muller, M. J., Hollyoak, M. A., Moaveni, Z., Brown, T. L. H., Herndon, D. N., & Heggers, J. P. (2003). Retardation of wound healing by silver sulfadiazine is reversed by Aloe vera and nystatin. *Burns*, 29(8), 834-836.
- Norman, G., Dumville, J. C., Mohapatra, D. P., Owens, G. L., & Crosbie, E. J. (2016). Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD011712.
- Orringer, J. S., Kang, S., Johnson, T. M., Karimipour, D. J., Hamilton, T., Hammerberg, C., ... & Fisher, G. J. (2004). Tretinoin treatment before carbon-dioxide laser resurfacing: a clinical and biochemical analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(6), 940-946.
- Oryan, A., Alemzadeh, E., Tashkhourian, J., & Ana, S. F. N. (2018). Topical delivery of chitosan-capped silver nanoparticles speeds up healing in burn wounds: A preclinical study. *Carbohydrate Polymers*, 200, 82-92.
- Ozsoy, N., Candoken, E., & Akev, N. (2009). Implications for degenerative disorders: Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid,  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -tocopherol in aloe vera. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(2), 99-106.

- Paquette, D., Badiavas, E., & Falanga, V. (2001). Short-contact topical tretinoin therapy to stimulate granulation tissue in chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(3), 382-386.
- Phan, T. T., See, P., Lee, S. T., & Chan, S. Y. (2001). Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for wound healing. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 51(5), 927-931.
- Pierce, G. F., Mustoe, T. A., Senior, R. M., Reed, J. A. C. Q. U. E. L. Y. N., Griffin, G. L., Thomason, A. R. L. E. N., & Deuel, T. F. (1988). In vivo incisional wound healing augmented by platelet-derived growth factor and recombinant c-sis gene homodimeric proteins. *Journal of Experimental Medicine*, 167(3), 974-987.
- Polcz, M. E., & Barbul, A. (2019). The role of vitamin A in wound healing. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(5), 695-700.
- Qing, L., Fu, J., Wu, P., Zhou, Z., Yu, F., & Tang, J. (2019). Metformin induces the M2 macrophage polarization to accelerate the wound healing via regulating AMPK/mTOR/NLRP3 inflammasome singling pathway. *American Journal of Translational Research*, 11(2), 655.
- Rawlins, J. M., Lam, W. L., Karoo, R. O., Naylor, I. L., & Sharpe, D. T. (2006). Pentoxifylline inhibits mature burn scar fibroblasts in culture. *Burns*, 32(1), 42-45.
- Riley, K. N., & Herman, I. M. (2005). Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. *Journal of Burns and Wounds*, 4, e8.
- Sakarya, S., Gunay, N., Karakulak, M., Ozturk, B., & Ertugrul, B. (2014). Hypochlorous acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. *Wounds*, 26(12), 342-350.

- Sayar, H., Gergerlioglu, N., Seringec, N., Ozturk, P., Bulbuloglu, E., & Karabay, G. (2014). Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: an experimental study in rats. *Medical Science Monitor Basic Research*, 20, 36.
- Schaper, N. C., Van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Fitridge, R., Game, F., ... & IWGDF Editorial Board. (2024). Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(3), e3657.
- Scheffler, A. (2019). The wound healing properties of betulin from birch bark from bench to bedside. *Planta Medica*, 85(07), 524-527.
- Schreml, S., Meier, R. J., Kirschbaum, M., Kong, S. C., Gehmert, S., Felthaus, O., ... & Babilas, P. (2014). Luminescent dual sensors reveal extracellular pH-gradients and hypoxia on chronic wounds that disrupt epidermal repair. *Theranostics*, 4(7), 721.
- Schreml, S., Meier, R. J., Wolfbeis, O. S., Landthaler, M., Szeimies, R. M., & Babilas, P. (2011). 2D luminescence imaging of pH in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(6), 2432-2437.
- Schultz, G. S., Sibbald, R. G., Falanga, V., Ayello, E. A., Dowsett, C., Harding, K., ... & Vanscheidt, W. (2003). Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*, 11, S1-S28.
- Shafer, W. G., Beatty, R. K., & Davis, W. B. (1958). Effect of dilantin sodium on tensile strength of healing wounds. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 98(2), 348-350.
- Shao-Ling, W. A. N. G., Ying, L. I., Ying, W. E. N., Yan-Feng, C. H. E. N., Li-Xin, N. A., Song-Tao, L. I., & Chang-Hao,

- S. U. N. (2009). Curcumin, a potential inhibitor of up-regulation of TNF-alpha and IL-6 induced by palmitate in 3T3-L1 adipocytes through NF-kappaB and JNK pathway. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22(1), 32-39.
- Sheets, A. R., Demidova-Rice, T. N., Shi, L., Ronfard, V., Grover, K. V., & Herman, I. M. (2016). Identification and characterization of novel matrix-derived bioactive peptides: a role for collagenase from Santyl® ointment in post-debridement wound healing? *PLoS One*, 11(7), e0159598.
- Sim, W., Barnard, R. T., Blaskovich, M. A. T., & Ziora, Z. M. (2018). Antimicrobial silver in medicinal and consumer applications: a patent review of the past decade (2007–2017). *Antibiotics*, 7(4), 93.
- Smiell, J. M., Wieman, T. J., Steed, D. L., Perry, B. H., Sampson, A. R., & Schwab, B. H. (1999). Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair and Regeneration*, 7(5), 335-346.
- Stanek, A., Mosti, G., Nematillaevich, T. S., Valesky, E. M., Planinšek Ručigaj, T., Boucelma, M., ... & Patel, M. (2023). No more venous ulcers—what more can we do? *Journal of Clinical Medicine*, 12(19), 6153.
- Steed, D. L. (1995). Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, 21(1), 71-81.
- Stojkowska, J., Djurdjevic, Z., Jancic, I., Bufan, B., Milenkovic, M., Jankovic, R., ... & Obradovic, B. (2018). Comparative in vivo evaluation of novel formulations based on alginate and silver nanoparticles for wound treatments. *Journal of Biomaterials Applications*, 32(9), 1197-1211.

- Storm-Versloot, M. N., Vos, C. G., Ubbink, D. T., & Vermeulen, H. (2010). Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, Cd006478.
- Su, L., Jia, Y., Fu, L., Guo, K., & Xie, S. (2023). The emerging progress on wound dressings and their application in clinic wound management. *Helijon*, 9(12), e22520.
- Sung, C. K. (2006). The history of Aloe. In *New Perspectives on Aloe* (pp. 7-17). Springer: Boston, MA, USA.
- Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2016). Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(10), 566-592.
- Talas, G., Brown, R. A., & McGrouther, D. A. (1999). Role of phenytoin in wound healing—A wound pharmacology perspective. *Biochemical Pharmacology*, 57(10), 1085-1094.
- Tallis, A., Motley, T. A., Wunderlich, R. P., Dickerson Jr, J. E., Waycaster, C., Slade, H. B., & Collagenase Diabetic Foot Ulcer Study Group. (2013). Clinical and economic assessment of diabetic foot ulcer debridement with collagenase: results of a randomized controlled study. *Clinical Therapeutics*, 35(11), 1805-1820.
- Tettelbach, W., Cazzell, S., Sigal, F., Caporusso, J. M., Agnew, P. S., Hanft, J., & Dove, C. (2019). A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 16(1), 122-130.
- Tom, W. L., Peng, D. H., Allaei, A., Hsu, D., & Hata, T. R. (2005). The effect of short-contact topical tretinoin therapy for foot ulcers in patients with diabetes. *Archives of Dermatology*, 141(11), 1373-1377.

- Tort, S., Demiröz, F. T., Cevher, Ş. C., Sarıbaş, S., Özoğul, C., & Acartürk, F. (2020). The effect of a new wound dressing on wound healing: Biochemical and histopathological evaluation. *Burns*, 46(1), 143-155.
- Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), 735.
- Toussaint, J., Chung, W. T., Osman, N., McClain, S. A., Raut, V., & Singer, A. J. (2015). Topical antibiotic ointment versus silver-containing foam dressing for second-degree burns in swine. *Academic Emergency Medicine*, 22(8), 927-933.
- Vagotis, F. L., & Brundage, S. R. (1995). Histologic study of dermabrasion and chemical peel in an animal model after pretreatment with Retin-A. *Aesthetic Plastic Surgery*, 19, 243-246.
- Velaei, K., Bayat, M., Torkman, G., Rezaie, F., Amini, A., Noruzian, M., ... & Bayat, M. (2012). Evaluating the effects of pentoxifylline administration on experimental pressure sores in rats by biomechanical examinations. *Laboratory Animal Research*, 28(3), 209-215.
- von Scholten, B. J., Kreiner, F. F., Gough, S. C., & von Herrath, M. (2021). Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 64, 1037-1048.
- Warriner, R., & Burrell, R. (2005). Infection and the chronic wound: a focus on silver. *Advances in Skin & Wound Care*, 18(8), 2-12.
- Watcher, M. A., & Wheeland, R. G. (1989). The role of topical agents in the healing of full-thickness wounds. *Dermatologic Surgery*, 15(11), 1188-1195.
- Wicke, C., Halliday, B., Allen, D., Roche, N. S., Scheuenstuhl, H., Spencer, M. M., ... & Hunt, T. K. (2000). Effects of

- steroids and retinoids on wound healing. *Archives of Surgery*, 135(11), 1265-1270.
- Winterfield, L., Vleugels, R. A., & Park, K. K. (2015). The Value of the Black Box Warning in Dermatology. *Journal of Drugs in Dermatology*, 14(7), 660-666.
- Zasada, M., & Budzisz, E. (2019). Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Advances in Dermatology and Allergology / Postępy Dermatologii i Alergologii*, 36(4), 392-397.
- Zelen, C. M. (2013). An evaluation of dehydrated human amniotic membrane allografts in patients with DFUs. *Journal of Wound Care*, 22(7), 347-351.
- Zhao, P., Sui, B. D., Liu, N., Lv, Y. J., Zheng, C. X., Lu, Y. B., ... & Jin, Y. (2017). Anti-aging pharmacology in cutaneous wound healing: effects of metformin, resveratrol, and rapamycin by local application. *Aging Cell*, 16(5), 1083-1093.
- Ziyadeh, N., Fife, D., Walker, A. M., Wilkinson, G. S., & Seeger, J. D. (2011). A matched cohort study of the risk of cancer in users of becaplermin. *Advances in Skin & Wound Care*, 24(1), 31-39.
- Zuloff-Shani, A., Adunsky, A., Even-Zahav, A., Semo, H., Orenstein, A., Tamir, J., ... & Danon, D. (2010). Hard to heal pressure ulcers (stage III-IV): efficacy of injected activated macrophage suspension (AMS) as compared with standard of care (SOC) treatment controlled trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 51(3), 268-272.



## **BAB 11**

### **PERAWATAN LUKA**

Lina Febrianti  
RS Dr M Djamil , Padang  
E-mail: [linafebrianti@rsdjamil.co.id](mailto:linafebrianti@rsdjamil.co.id)

#### **PENDAHULUAN**

Perawatan luka mencakup berbagai prosedur. Ini meliputi penilaian luka, mengganti balutan lama, membersihkan luka, mengangkat jahitan atau stapler, membalut luka, dan pendokumentasian karakteristik luka. (Stein & Hollen ,2020). Berdasarkan pedoman Standar Prosedur Operasional (SPO) Keperawatan pada PPNI tahun 2021 perawatan luka adalah mengidentifikasi dan meningkatkan penyembuhan luka serta mencegah terjadinya komplikasi luka. Berdasarkan beberapa teori diatas dapat di simpulkan perawatan luka suatu kegiatan yang mencakup beberapa prosedur, meliputi pengkajian luka, melepas pembalut lama, membersihkan luka, melepas jahitan atau staples, menganti balutan luka, dan dokumentasi karakteristik luka

Perkembangan pengetahuan tentang teknik perawatan luka terkini menjadi trend tersendiri di dunia keperawatan. Perawat sebagai pemberi layanan diharapkan memenuhi kebutuhan pasien/masyarakat akan pentingnya pemanfaatan ilmu terkini. Teknik perawatan luka terkini atau dikenal dengan modern wound dressing, menggunakan prinsip lembab (*moist*) atau sering digunakan istilah “*moist wound healing*”. Arti dari *moist* adalah untuk penyembuhan luka, kelembapan diperlukan untuk menyeimbangkan penyerapan eksudat dan pencegahan pengeringan. McNichol, et all (2022). Hasil penelitian penerapan prinsip lembab pada perawatan luka memiliki banyak

keuntungan, seperti penyembuhan luka yang lebih cepat, tingkat infeksi yang lebih rendah, lebih sedikit frekensi penggantian balutan, dan biaya perawatan secara keseluruhan yang lebih rendah. (Liang Z, et all, 2023). Hal lain yang utama dalam perawatan luka bagi praktisi yaitu asesmen luka, manajemen luka terkait hasil asesmen, dan dokumentasi adalah dasar untuk memberikan perawatan luka berbasis bukti (Berti-Hearn L, 2022)

## **TUJUAN PERAWATAN LUKA**

Perawatan luka bertujuan untuk menciptakan kondisi yang optimal bagi proses penyembuhan, baik melalui pendekatan langsung maupun tidak langsung, serta untuk mencegah terjadinya kerusakan pada kulit. (Carry, S & Bates Jensen, 2012)

Tujuan perawatan luka menurut Carvile (2023) adalah sebagai berikut:

1. Tercapainya haemostasis
2. Meningkatkan pengontrolan infeksi
3. Membersihkan jaringan devaskularisasi atau material penyebab infeksi
4. Menghilangkan benda asing
5. Menyiapkan dasar luka untuk *skin grafting* atau *flap construction*
6. Menjaga sinus terbuka untuk memfasilitasi drainase
7. Melindungi kulit sekitar luka
8. Mendorong penyembuhan luka dengan *primary* dan *secondary intention*

## **PENGKAJIAN LUKA**

Penilaian komponen manajemen luka yang mengumpulkan informasi tentang pasien, dan luka sebelum rencana perawatan ditentukan. Berikut ini adalah pengkajian luka yang harus

dilakukn saat melakukan perawatan luka menurut pendapat Baranoski & Ayello (2020) dan Bryant & Nix (2015).

A. Pengkajian Komprehensif

Pengkajian komprehensif adalah pengkajian terhadap pasien dan luka yang ada pada pasien adalah sebagai berikut

1. Riwayat dan tujuan
2. Status psikologis dan kognitif
3. Status fungsional (Reposisi)
4. Support system finansial
5. Penyebab Luka: Pembedahan, trauma, neuropati, tekanan dan gangguan vascular,
6. Durasi luka (Umur Luka): Waktu terjadi luka dan lama sembuh (luka akut atau luka kronis )
7. Faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka

B. Pengkajian Luka Fokus

1. Lokasi anatomi luka memberikan deskripsi luka secara akurat pada kolega dan menjadi tanda terkait penyebab luka
2. Dimensi Luka
  - a. Pengkajian Dua Dimensi,\_Panjang (cm) x Lebar (cm). Pengukuran luka menggunakan penggaris
  - b. Pengkajian Tiga Dimensi,\_Panjang (cm) x Lebar (cm) dan Dalam (cm). Kedalam luka dapat diukur dengan lidi kapas/pinset
  - c. Adanya goa dan saluran
3. Stadium Luka (NPIAP, 2019)
  - a. Stadium 1 : Epidermis dan Utuh
  - b. Stadium 2 : Epidermis Hilang hingga lapisan dermis
  - c. Stadium 3 : Kerusakan kulit sampai subkutan
  - d. Stadium 4 : Kerusakan sampai terlihat tendon, kapsul sendi, tulang dan fasia

- e. Tidak ada stadium tertutup jaringan mati
4. Warna Luka; Granulasi (merah), epitelisasi (merah muda), slough (kuning), nekrotik (hitam)
5. Karakteristik Luka yang terdiri dari: bau luka, jenis , warna, konsistensi dan bau exudate
6. Tepi luka dan kulit sekitar luka
7. Tingkat nyeri yang dirasakan oleh pasien
8. Tanda – tanda infeksi

## **BALUTAN/PRODUK PERAWATAN LUKA**

Setelah melakukan penilaian atau pengkajian menyeluruh terhadap pasien dan lukanya, perawat harus mempertimbangkan berbagai faktor sebelum menentukan jenis balutan luka. Pertimbangan ini mencakup kemampuan balutan dalam menyerap eksudat secara efektif, kemampuannya untuk menciptakan lingkungan yang lembab, kemudahan dalam aplikasi, durasi pengobatan yang diperlukan, serta aspek biaya dan faktor-faktor lain yang relevan. Sesuai dengan tujuan perawatan luka, balutan/ produk perawatan luka dan agen topikal adalah aspek penting dari lingkungan penyembuhan. Mereka berperan dalam menyediakan lingkungan yang lembap, menyerap eksudat yang berlebih, menurunkan atau menghilangkan bakteri pada luka, membantu pengangkatan jaringan mati, dan melindungi luka dari kontaminasi. (Carry, S & Bates Jensen, 2012). Berdasarkan World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) tahun 2020 tujuan memilih balutan/ produk perawatan luka adalah sebagai berikut:

### *1. Reduce Time Healing*

Mengurangi waktu penyembuhan (pada luka yang dapat sembuh) adalah cara penting untuk mengurangi biaya perawatan. Diagnosis yang akurat dan pengobatan patologi yang mendasari sangat penting. Intervensi dini untuk mempercepat penyembuhan dapat mencegah luka menjadi

luka statis berdurasi panjang, sehingga mengurangi jumlah balutan, waktu perawatan oleh perawat, dan sumber daya rumah sakit.

2. *Reduce Dressing Change Frekwency*

Mengurangi frekuensi pergantian balutan untuk pasien yang sesuai dapat mengurangi jumlah balutan dan sumber daya perawatan yang diperlukan untuk mengganti balutan luka, serta meminimalkan gangguan yang tidak perlu pada luka.

3. *Prevent Wound Complication*

Komplikasi seperti infeksi luka dapat memperpanjangan masa perawatan di rumah sakit, readmisi rumah sakit, dan intervensi bedah tambahan. Pencegahan komplikasi memiliki potensi untuk membebaskan tempat tidur rumah sakit dan sumber daya lainnya.

Selain dari tujuan dari pemilihan balutan / produk perawatan luka ada beberapa faktor yang menjadi pertimbangan perawat dalam memilih balutan antar lain adalah : mekanisme terjadi cedera, risiko dari komplikasi, potensial cedera struktur kulit lebih dalam, kondisi kerusakan saraf dan jaringan, adanya deficit perfusi, adanya edema jaringan, status tetatus, mekanisme cedera (Britto EJ, et all, 2024). Pada tahun 2012 menurut Carry, S & Bates Jensen bahwa balutan/produk luka terdiri dari 2 yaitu *primary dressing* dan *secondary dressing*. *Primary dressing* adalah balutan luka yang menempel langsung dipermukaan luka sedangkan *secondary dressing* adalah balutan luka yang dipasang di atas *primary dressing*, untuk penyerapan extra, keamanan. Penjelasan tentang balutan/ produk perawatan luka dapat dilihat pada tabel 11.1 berikut ini

Tabel 11.1. Balutan /Produk Perawatan Luka

Balutan	Komposisi	Indikasi	Keuntungan	Kerugian	Primary Dressing	Secondary Dressing
Semipermeable Film	Polyurethane film, adhesive, tipis	Luka donor, <i>primary/secondary dressing</i> , cedera tekan grade I dan II, supervisial burn, Periperal grade IV	Luka mudah di observasi, nyaman, mengurangi gesekan, Waterproof dan gas permeable, mengurangi nyeri, Dapat di ganti 5-7 hari jika tidak bocor, berbagai ukuran	Tidak Absorban, tidak cocok untuk luka eksudat menahan eksudat menyebabkan maserasi, lengket pada kulit yang rapuh atau trauma banyak	V	V
Hydrocolloid	Sodium carboxy	Cedera tekan grade II dan III, LB I dan II, Partial dan Full-thickness wound / II & III, secondary dressing tapping	Nyaman, mengurangi gesekan, waterproof dan adhesive, mengurangi nyeri, Dapat di ganti 3-7 hari tergantung exudate dan tidak	Sulit untuk melepaskannya	V	
	methylcellulose /gelatin /peptin			<b>KONTRA INDIKASI;</b> untuk tendon dan terekspose tulang, luka infeksi, eksudate		

			melipat mempertahankan kelembaban, melindungi luka dari trauma dan menghindari resiko infeksi, mampu menyerap eksudate minimal s/d sedang, merangsang granulasi	banyak, terdapat saluran sinus dan Luka bakar grade III		
<b>Calcium Alginate</b>	Polysscacaride dan rumput laut bentuk: sheet,ropes, impregnated silver	Cedera tekan grade III s.d IV, luka grade II & III, luka dehiscence, donor site, luka berongga, goa dan sinus, luka operasi, luka kanker	Tidak trauma, mengurangi nyeri, luka mudah berdarah, melunakan jaringan nekrotik dan slough (autolysis),tidak mengakibatkan trauma, dapat diganti setiap hari tergantung jenuh,	Memerlukan secondary dressing, menimbulkan bau.	V	<b>KONTRA INDIKASI:</b> Luka Bakar III, luka yang kering, luka perdarahan massif, pilihan

			baik untuk luka yang banyak s/d sangat banyak, tidak adesif, dapat diganti 1-3 hari.	yang tidak sempurna sebagai balutan luka utama pada daerah luka dengan tendon, kapsul sendi, atau tulang yang terbuka karena risiko pengeringan jaringan.		
<b>Foam</b>	Hydropilic Polyurethane/ gel film, adhesive dan non adhesive	Cedera tekan grade II s.d IV , Luka grade II & III , luka operasi, luka berongga, goa	Tidak trauma, mengurangi nyeri, luka mudah digunakan, nyaman sesuai bentuk tubuh, frekwensi dressing tergantung jumlah cairan, dapat diganti 3 - 5 hari, mempertahankan kelembaban,	sesuai kebutuhan bisa tidak digunakan, maserasi jika tidak segera diganti LB III, luka yang kering, luka atau tidak ada exudate, pasien yang di X ray	V	V

			absorban tinggi, tidak lengket pada luka, control hipergranulasi	<b>KONTRA</b> <b>INDIKASI:</b> Luka Bakar III, luka yang kering, luka atau tidak ada eksudat		
<b>Hydrogel</b>	Air dan Gliserin 80 sd 99% bentuk: gel, sheet dan kasa impregnated	Cedera tekan grade II s.d IV, Luka bakar II dan III, Luka grade II & III, Jaringan nekrotik, luka post radiasi, donor site, luka bakar minor	Rehidrasi luka, mengurangi nyeri, dapat digunakan sebagai topikal, melunakan jaringan nekrotik dan slough (autolysis), dapat digunakan untuk goa dan berongga, tidak mengakibatkan trauma, dapat diganti 24-72 jam, baik untuk luka yang kering s/d minimal eksudate,	Memerlukan secondary dressing, dapat mengakibatkan maserasi.	V	

			dapat digunakan dengan metronidazole			
<b>Silver</b>	Silver ion, Nanocrystalline, silver sulfadiazine	Luka Infeksi, Cedera tekan, luka diabetik, Luka Operasi, venus atau arterial ulcer, coloni wound, luka kronik, jaringan slough, graf, Luka gradeII dan III, untuk luka berongga	Menghambat pertumbuhan pathogen, terutama yang resisten, antimicrobial efektif selama 7 hari, mengurangi jumlah bioburden, diganti setiap hari atau beberapa hari tergantung saturasi	Kulit menjadi abu-abu atau gelap (sementara), memerlukan secondary dressing	V	
<b>Iodine</b>	Cadexiamer Iodine bentuk serbuk, pasta, powder, lembaran	Luka Infeksi, cedera tekan luka diabetic, Luka Operasi, venus atau arterial ulcer, coloni wound, luka kronik,	Menyerap eksudat (menjadi gel), menyerap bau, mengurangi nyeri dan meningkatkan granulasi, dapat diganti	<b>KONTRA</b> <b>INDIKASI:</b> LB III, luka yang kering, luka atau tidak ada eksudat, pasien yang X ray	V	

		jaringan slough	3x/minggu, pemakainan tidak boleh lebih dari 3 bulan, diganti saat sudah berwarna kuning keabuabuan. Dosis perhari 50 mg single use dan seminggu 150 mg, tutup dengan kasa	tiroid, Wanita hamil dan menyusui, tidak ada infeksi, alergi iodine		
<b>Honey (Madu)</b>	Enzym, gula antioksidan, antiinflamasi, anti mikrobial. Bentuk lembaran atau gel	Luka Infeksi, Luka diabetik, luka granulasi, epitelisasi	Meningkatkan granulasi dan epitelisasi, mengontrol infeksi, membatasi proliferasi bakteri dengan cara mengeringkan luka dan menciptakan lingkungan yang asam. Percepatan perbaikan serta	Mudah menguap	V	

			epitelisasi kulit, peningkatan angiogenesis, peningkatan respons imun, dan pengurangan infeksi yang berafiliasi dengan penyembuhan menggunakan mikroorganisme pathogen			
<b>Hydrofiber</b>	Dialkylcarbamoyl chloride (DACC). Bentuk gel imprecnated sheet, kasa, ribbon gauze, absorban pad	Luka Infeksi, terkolonisasi, terkontaminasi, cedera tekan, luka diabetic, Luka Operasi, venus atau arterial ulcer, Fistula, abses, kanker	Mengurangi jumlah bakteri tanpa membutuhkan bakteri yang ada (normal), tidak menyebabkan resisten, minimal bau, membersihkan luka cukup dengan normal saline,	<b>KONTRA INDIKASI :</b> Jangan dikombinasi dengan minyak atau cream	V	

			tidak menimbulkan alergi, diganti setiap hari atau kondisi saturasi			
--	--	--	---	--	--	--

Sumber: (Dorothy, B & Laurie, L (2016); Sharon B & Elizabeth A, Ayello (2016); Carry, S & Bates Jensen ( 2012); Britto EJ, et all (2024 ); Jeyaraman M et, all (2025); Jiang Y, et all (2024); Mulpur P,et all (2024); Stoica AE, et all (2020); Wu H, et all (2023); Yilmaz AC & Aygin D.(2020); Yildiz Karadeniz E & Kaplan Serin E.(2023)

Menurut Britto EJ, et al tahun 2024 alternatif lain balutan/ produk luka yang dapat digunakan berdasarkan tipe luka pada saat perawatan luka adalah :

1. Luka Infeksi: dapat menggunakan *topical antimicrobial* dan balutan antimicrobial dapat digunakan saat terjadi infeksi local. Namun demikian antibiotik harus diberikan pada saat adanya tanda- tanda infeksi sistemik
2. Luka Kering dapat menggunakan hydrogel untuk memberikan hidrasi pada luka, jarinagn yang keras juga dapat menggunakan debridemen enzimatik seperti dengan zat kolagen
3. Luka yang ada eksudat: jika eksudat banyak manajememen lukanya menggunakan foam, hydrokiloid atau calcium alginate. Eksudat sedikit manajemen lukanya menggunakan hydrogel, hydrocolloid dan Semipermeable Film
4. Luka Bau: pada bau yang berlebihan dapat menggunakan metronidazole topical atau *activated charcoal*
5. Luka dalam dapat menggunakan *negative pressure wound therapy* (NPWT) atau kantong

## PROSEDUR PERAWATAN LUKA

Berikut ini adalah prosedur perawatan luka yang dapat dilakukan pada pasien berdasarkan PPNI (2020).

1. Identifikasi pasien menggunakan minimal dua identitas (nama lengkap, tanggal lahir dan nomor rekam medis)
2. Jelaskan tujuan dan langkah-langkah prosedur
3. Siapkan alat dan bahan yang diperlukan:
  - a. Sarung tangan bersih
  - b. Sarung tangan steril
  - c. Cairan antiseptik
  - d. Alat cukur rambut, *jika perlu*
  - e. Set perawatan luka
  - f. Balutan/Produk perawatan luka

4. Lakukan kebersihan tangan 6 langkah
5. Pasang sarung tangan bersih
6. Monitor karakteristik luka (meliputi drainase, warna, ukuran dan bau)
7. Monitor tanda-tanda infeksi
8. Lepaskan balutan dan plester secara perlahan
9. Cukur rambut sekitar daerah luka, *jika perlu*
10. Lepaskan sarung tangan bersih dan pasang sarung tangan steril
11. Bersihkan luka dengan cairan NaCl atau pembersih *nontoxic*, sesuai kebutuhan
12. Bersihkan jaringan nekrotik, *jika ada*
13. Berikan salep yang sesuai dengan kondisi luka, *jika perlu*
14. Pasang balutan/produk perawatan luka sesuai jenis luka
15. Ganti balutan sesuai jumlah eksudat dan drainase
16. Jelaskan tanda dan gejala infeksi
17. Anjurkan konsumsi makanan tinggi kalori dan protein
18. Ajarkan prosedur perawatan luka secara mandiri
19. Rapikan pasien dan alat-alat yang digunakan
20. Lepaskan sarung tangan
21. Lakukan kebersihan tangan 6 langkah
22. Dokumentasikan prosedur yang telah dilakukan, hasil pengkajian luka dan balutan luka yang digunakan dan respons pasien.

## KESIMPULAN

Perawatan luka dilakukan sesuai dengan asemen luka yang didapatkan. Pengkajian luka perlu dilakukan setiap kali mengganti balutan. Manajemen perawatan luka untuk menentukan balutan luka dilakukan berdasarkan pengkajian luka. Untuk mendapatkan hasil yang bebas bukti, pendokumentasian dalam perawatan luka membantu perawat untuk melihat perkembangan proses penyembuhan luka

## DAFTAR PUSTAKA

- Baranoski, S & Ayello , E.(2020). Wound Care Essentials-Practice Principles, China: Wolter Kluwer
- Berti-Hearn L.(2022) Back to the Basics: Wound Assessment, Management, and Documentation. *Home Healthc Now* ;40(5):245-251. doi: 10.1097/NHH.0000000000001109. PMID: 36048217.
- Britto EJ, Nezwek TA, Popowicz P, Robins M. (2024) Wound Dressings. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29261956.
- Carville, K.(2023).Wound Care Manual. 8<sup>th</sup>Edition. Australia: Silver Chain Foundation
- Doughty, D, & McNichol, L. Core Curriculum Wound Management. Wound, Ostomy and Continence Nurses Society, Philadelphia: Wolter Kluwer; 2016
- Jeyaraman M, Jeyaraman N, Ramasubramanian S, Nallakumarasamy A, Murugan S, Jayakumar T, Muthu S.(2025) Efficacy of Dialkylcarbamoylchloride (DACC)-Impregnated Dressings in Surgical Wound Management: A Review. *Eur Burn J.Jan* 21;6(1):1. doi: 10.3390/ebj6010001. PMID: 39982334; PMCID: PMC11843900.
- Jiang Y, Zhang Q, Wang H, Välimäki M, Zhou Q, Dai W, Guo J.(2024). Effectiveness of silver and iodine dressings on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*;14(8):e077902. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077902. PMID: 39142672; PMCID: PMC11331977.
- Liang Y, He J, Guo B.(2024) Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. *ACS Nano*;15(8):12687-12722. doi: 10.1021/acsnano.1c04206. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374515.
- Liang Z, Lai P, Zhang J, Lai Q, He L. (2023) Impact of moist wound dressing on wound healing time: A meta-analysis.

- Int Wound J;20(10):4410-4421. doi: 10.1111/iwj.14319. PMID: 37465989; PMCID: PMC10681401.
- McNichol, L.L, Ratliff, C.R, Yates, S.S. (2022). Wound, Ostomy and Continence Nurses Society Core Curriculum Wound Management. Second Edition. China: Wolters Kluwer Health
- Mulpur P, Jayakumar T, Sancheti PK, Shankar N, Hippalgaonkar K, Reddy AVG. (2024). (Dialkyl Carbamoyl Chloride (DACC)-Impregnated Dressings for the Prevention of Surgical Site Infections: Experience From a Multi-disciplinary Study in India. *Cureus*. Oct 29;16(10):e72654. doi: 10.7759/cureus.72654. PMID: 39610571; PMCID: PMC11604267
- NPUAP-NPIAP . (2019). Prevention and Treatment of Pressure Ulcer/Injuries: Clinical Practice Guideline: European Pressure Ulcer Advisory panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance
- PPNI.(2021). Pedoman Standar Prosedur Operasional (SPO) Keperawatan. Jakarta
- Stoica AE, Chircov C, Grumezescu AM.(2020). Hydrogel Dressings for the Treatment of Burn Wounds: An Up-To-Date Overview. *Materials* (Basel);13(12):2853. doi: 10.3390/ma13122853. PMID: 32630503; PMCID: PMC7345019.
- Stein, L.N.M. & Hollen, C.J. (2020). Concept-Based Clinical Nursing Skills Fundamental to Advanced. 1st Edition. Canada: Elsevier
- Sussman, C & Bates-Jensen, B. (2012) Wound Care A Collaborative Practice Manual for Health Professionals. Fourth Edition. China: Lippincott Williams & Wilkins
- Wu H, Ni R, Shi Y, Hu Y, Shen Z, Pang Q, Zhu Y. (2023) The Promising Hydrogel Candidates for Preclinically Treating Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*;12(1):28-37. doi: 10.1089/wound.2021.0162. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35229628.
- WUWHS. (2020). Optimising Wound Care Through Patient Engagement. London: Wounds International
- Yilmaz AC & Aygin D.(2020).Honey Dressing In Wound Treatment: A Systematic Review. *Complement Ther Med.* Jun;51:102388. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102388.. PMID: 32507418.
- Yildiz Karadeniz E & Kaplan Serin E.(2023). Use of honey in diabetic foot ulcer: Systematic review and meta-analysis. *J Tissue Viability.*;32(2):270-278. doi: 10.1016/j.jtv.2023.03.002. Erratum in: *J Tissue Viability.* 2023 Aug;32(3):449. doi: 10.1016/j.jtv.2023.05.001. PMID: 37032304.

## **BAB 12**

### **PERAN ANTIOKSIDAN**

### **DALAM PENYEMBUHAN LUKA**

Erwi Putri Setyaningsih  
Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta  
E-mail: erwi@istn.ac.id

#### **PENDAHULUAN**

Infeksi bakteri, virus, atau jamur dapat menyerang luka terbuka. Infeksi dapat mempersulit penyembuhan, menyebabkan komplikasi serius, dan bahkan berpotensi fatal. Perawatan luka yang tepat mengurangi risiko infeksi dengan membersihkan luka dari kotoran dan mikroorganisme. Tujuan akhir dari proses penyembuhan adalah memperbaiki jaringan yang rusak dan mengembalikan fungsinya (Cialdai et al., 2022). Tubuh dapat memperbaiki jaringan yang rusak dengan lebih cepat dengan penyembuhan luka yang efektif, sehingga luka menutup lebih cepat, mengurangi rasa sakit, mengurangi pembentukan jaringan parut, memulihkan fungsi normal tubuh dengan lebih cepat, hingga menekan beban biaya kesehatan. Namun beberapa faktor dapat menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka, dalam konteks ini, peran radikal bebas dan stres oksidatif menjadi perhatian utama karena keduanya dapat menghambat proses penyembuhan luka (Fadilah et al., 2023).

Stres oksidatif terjadi ketika tubuh menghasilkan radikal bebas, suatu molekul tidak stabil yang dihasilkan akibat berbagai faktor seperti paparan sinar UV, polusi, atau peradangan. Radikal bebas memiliki elektron tidak berpasangan, sehingga cenderung mencari elektron dari molekul lain untuk menjadi stabil (Fitzmaurice et al., 2011). Proses ini dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Radikal bebas dapat

merusak sel-sel sehat dan menghambat proses penyembuhan luka jika produksinya melebihi kemampuan tubuh untuk menetralkannya. Dapat digarisbawahi bahwa stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh. Antioksidan membantu mencegah stres oksidatif dengan menjaga keseimbangan tersebut.

Antioksidan adalah molekul yang berperan penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Antioksidan dapat menetralkan radikal bebas dengan cara mendonorkan elektron, tanpa membuat dirinya menjadi tidak stabil sehingga memutus reaksi berantai radikal bebas. Selain itu, antioksidan juga mendukung sistem kekebalan tubuh, dan melindungi dari stress oksidatif (Muscolo et al., 2024). Oleh karena itu, antioksidan memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Ketika terjadi luka, tubuh akan merespons dengan meningkatkan produksi radikal bebas untuk membantu membersihkan infeksi dan memperbaiki jaringan. Namun, jika radikal bebas ini tidak dinetralkan oleh antioksidan, maka dapat menyebabkan kerusakan sel yang lebih lanjut dan memperlambat proses penyembuhan. Antioksidan dapat ditemukan dalam berbagai bentuk, seperti vitamin (misalnya vitamin C dan E), mineral (misalnya selenium), dan senyawa tumbuhan (misalnya flavonoid dan fenolik) (Ghuman et al., 2019).

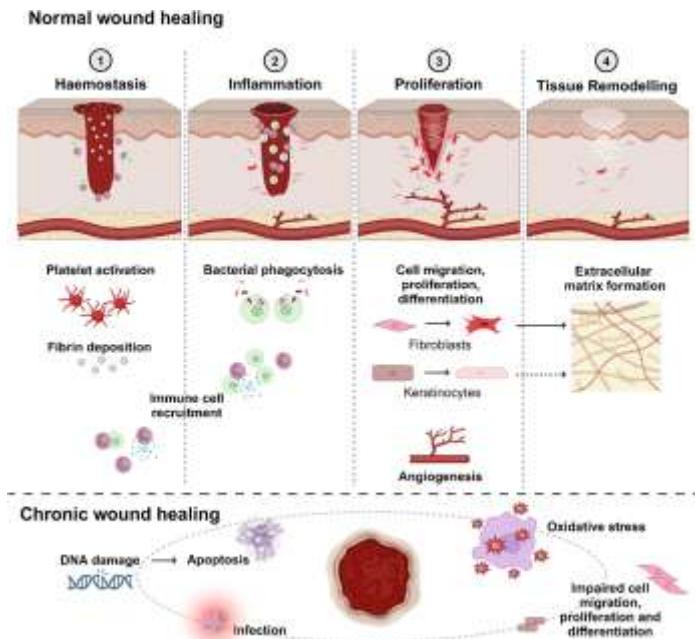
## **PROSES PENYEMBUHAN LUKA DAN STRES OKSIDATIF**

Penyembuhan luka merupakan rangkaian tahapan biologis yang melibatkan respons tubuh terhadap cedera dan proses fisiologis yang menjaga integritas kulit setelah cedera akibat trauma atau yang disebabkan oleh kesengajaan. Proses ini merupakan proses yang kompleks dengan beberapa fase yang meliputi fase inflamasi, fase proliferatif, dan fase remodeling

(Thevi et al., 2024). Fase inflamasi dimana jaringan yang terluka mengalami peradangan dan menunjukkan gejala seperti kemerahan, pembengkakan, dan nyeri. Neutrofil dan makrofag, sebagai sel kekebalan, membersihkan sel-sel mati dan kontaminan. Pada tahap ini, tubuh mengidentifikasi kerusakan dan mengirimkan sel kekebalan yang mengandung radikal bebas untuk membersihkan jaringan yang rusak dan mengontrol infeksi (Landén et al., 2016).

Proliferasi adalah tahap berikutnya, dimana fibroblas mulai berkembang dan radikal bebas yang dihasilkan juga berkontribusi dalam proses angiogenesis untuk memberikan suplai darah yang memadai ke bagian tubuh yang terluka dan sintesis kolagen, yang penting untuk pembentukan jaringan baru (Addis et al., 2020). Pada tahap remodeling, radikal bebas berperan dalam mengatur proses pematangan kolagen dan perbaikan jaringan agar memiliki kekuatan dan elastisitas yang optimal. Jaringan yang baru dibangun, diperkuat dan disusun kembali. Penyembuhan luka normal biasanya terjadi dalam 7 hingga 10 hari (Ibrahim et al., 2018). Tergantung pada jenis luka dan kedalamannya, proses ini dapat berlangsung dari beberapa hari, bulan hingga tahun. Namun, luka kronis yang menunjukkan penyembuhan yang tertunda sering kali terhenti pada fase inflamasi atau proliferasi (Fadilah et al., 2023). Kadar radikal bebas yang berlebihan dapat mengganggu proses penyembuhan dan memperlambat pemulihan luka (Reinke & Sorg, 2012). Pada saat produksi radikal bebas melebihi antioksidan pertahanan seluler maka dapat terjadi stres oksidatif. Stres oksidatif dapat memberikan dampak negatif yang signifikan pada proses penyembuhan luka. Pada fase inflamasi, stres oksidatif dapat menyebabkan peradangan yang berkepanjangan, mengganggu sinyal yang mengatur respon imun, dan menghambat proses penyembuhan yang seharusnya berjalan dengan baik. Selama fase proliferasi, akumulasi spesies

oksigen reaktif (ROS) dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan menghambat proliferasi sel-sel yang diperlukan untuk memperbaiki luka. ROS berperan sebagai regulator dalam tahapan penyembuhan luka. ROS dalam kadar yang rendah diperlukan untuk mencegah kerusakan jaringan (Deng et al., 2021). Aktivitas spesies oksigen reaktif (ROS) selama proses penyembuhan luka dapat dilihat pada Gambar 12.1. Selain itu, pada fase remodeling, stres oksidatif dapat berkontribusi pada pembentukan jaringan parut yang berlebihan dan tidak efisien, yang dapat mengurangi kualitas dan fungsi jaringan yang diperbaiki. Sebagai contoh, penelitian yang dilakukan oleh Comino-Sanz et al. (2021), menunjukkan bahwa stres oksidatif dapat mempengaruhi berbagai jalur seluler selama penyembuhan luka, menyebabkan kerusakan jaringan dan mempengaruhi perkembangan jaringan parut.



Sumber: Hunt et al., 2024

Gambar 12.1. Aktivitas ROS Dalam Proses Penyembuhan Luka

Tahap pertama penyembuhan luka normal maupun akut adalah tahap hemostasis (Reinke & Sorg, 2012). Selama tahap hemostasis, Nitrit Oksida (NO) mencegah perlekatan trombosit ke dinding pembuluh darah, sementara ROS, seperti  $O_2$ , meningkatkan pengendapan fibrin, dan  $H_2O_2$  mendorong perekutan neutrofil dan monosit. Selama peradangan, ROS sangat penting untuk mengaktifkan sel kekebalan, menghilangkan patogen, dan mencegah infeksi. Selama tahap proliferasi, ROS sangat penting untuk memodulasi berbagai jalur pensinyalan seluler untuk mendorong angiogenesis, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi fibroblas dan keratinosit, serta untuk mendorong perombakan kolagen dan pembentukan matriks ekstraseluler. Setiap perubahan yang mengganggu proses penyembuhan, seperti adanya stress oksidatif akan memperpanjang kerusakan jaringan dan memperpanjang proses perbaikan (Ibrahim et al., 2018). Stres oksidatif yang disebabkan oleh kadar ROS yang tinggi menyebabkan luka kronis, meningkatkan apoptosis, mendorong perluasan patogen, yang menyebabkan infeksi, dan mengganggu pengaturan jalur pensinyalan sel yang benar yang penting untuk perbaikan sel (Hunt et al., 2024). Penyembuhan luka kronis menyeluruh dapat memakan waktu bulan hingga tahun. Sehingga ROS harus dapat dinetralkan agar stress oksidatif tidak terjadi. Salah satu caranya adalah dengan antioksidan.

## **PERAN ANTIOKSIDAN DALAM PENYEMBUHAN LUKA**

Antioksidan berfungsi untuk menetralkan radikal bebas melalui berbagai mekanisme, yang membantu mengurangi stres oksidatif dalam tubuh. Radikal bebas sangat reaktif dan mampu mengganggu struktur seluler lainnya, termasuk lipid, protein, dan DNA. Antioksidan, dapat berupa vitamin, mineral, atau senyawa organik, yang bekerja dengan cara memberikan

elektron kepada radikal bebas, sehingga menetralkan aktivitas reaktifnya tanpa menjadi radikal bebas itu sendiri (Muscolo et al., 2024).

Antioksidan memiliki peran pada setiap tahapan penyembuhan luka. Pada fase inflamasi, antioksidan berperan penting dalam mengurangi peradangan dengan menetralkan radikal bebas yang diproduksi selama proses inflamasi. Radikal bebas dapat memperburuk peradangan dengan meningkatkan permeabilitas vaskular dan memicu aktivasi sel-sel imun yang menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi. Dengan memberikan elektron kepada radikal bebas, antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, dan flavonoid dapat mengurangi stres oksidatif, yang pada gilirannya mengurangi reaksi peradangan dan membantu mengembalikan keseimbangan dalam respon imun (Bhol et al., 2024),

Pada tahap proliferasi, antioksidan berkontribusi pada pembentukan kolagen dan mempercepat pertumbuhan sel dengan menetralkan radikal bebas yang dapat menghambat proliferasi sel. Antioksidan membantu menciptakan lingkungan yang lebih stabil bagi sel-sel fibroblas untuk berkembang dan memproduksi kolagen, komponen vital dalam regenerasi jaringan. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi antioksidan seperti selenium dan vitamin E dapat meningkatkan proses proliferasi dalam sel-sel jaringan, yang penting untuk penyembuhan luka (Addis et al., 2020).

Pada tahap remodeling, antioksidan dapat mencegah pembentukan jaringan parut yang berlebihan dengan mengontrol stres oksidatif yang berkontribusi terhadap disfungsi fibroblas. Dengan mengurangi kadar radikal bebas, antioksidan membantu menjaga keseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen, sehingga menghindari pembentukan jaringan parut yang berlebihan dan memungkinkan jaringan yang lebih elastis dan fungsional (Fadilah et al., 2023).

Target terapi baru adalah menjaga keseimbangan redoks dengan mengontrol kadar ROS dan antioksidan. Antioksidan yang mampu mempertahankan kadar ROS dalam rentang non-toksik di jaringan luka memiliki potensi untuk meningkatkan penyembuhan luka. Oleh karena itu, minat pada penggunaan senyawa antioksidan dalam perawatan luka meningkat, dan berbagai biomaterial telah dikembangkan dan diuji (Comino-Sanz et al., 2021).

## **SUMBER ANTIOKSIDAN UNTUK PENYEMBUHAN LUKA**

### **Vitamin**

Vitamin A, C, dan E merupakan salah satu senyawa antioksidan (Deng et al., 2021). Vitamin A adalah istilah umum untuk retinoid. Kekurangan vitamin A menyebabkan berbagai manifestasi kulit. Kekurangan vitamin A lebih umum selama infeksi, dan suplementasi mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat penyakit menular. Vitamin A juga berfungsi sebagai hormon melalui reseptor asam retinoat yang mengubah aktivitas beberapa lini sel. Semua tahap penyembuhan luka bergantung pada vitamin A. Kemampuannya untuk merangsang pertumbuhan epitel, fibroblas, jaringan granulasi, angiogenesis, sintesis kolagen, epitelisasi, dan fibroplasia adalah ciri khas vitamin A (Polcz & Barbul, 2019). Penelitian menyebutkan, vitamin A meningkatkan pengendapan kolagen dermal jika diberikan secara lokal (topikal) atau sistemik. Belum banyak penelitian dengan subjek manusia mengenai efek fisiologis vitamin A pada luka akut atau kronis yang disebabkan oleh pemberian sistemik atau topical. Suplementasi vitamin A biasanya digunakan untuk mengimbangi efek steroid (Zinder et al., 2019).

Vitamin C adalah salah satu antioksidan yang paling dikenal, berfungsi untuk merangsang sintesis kolagen, yang esensial untuk pembentukan jaringan baru pada luka. Selain itu, vitamin C juga membantu meningkatkan aktivitas sel-sel imun, mengurangi peradangan, dan melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Tubuh manusia tidak dapat mensintesis vitamin C, sehingga mereka harus mengonsumsinya dalam jumlah yang cukup dari makanan (Moores, 2013). Defisiensi vitamin C menyebabkan kurangnya integritas pembuluh darah struktural dan pendarahan berikutnya. Pada tingkat molekuler, vitamin C diperlukan untuk hidroksilasi asam amino prolin dan lisin. Produk-produk yang terhidroksilasi ini berkontribusi pada stabilisasi struktur tiga heliks kolagen (Fitzmaurice et al., 2011).

Vitamin E, yang larut dalam lemak, juga memiliki kontribusi signifikan dalam penyembuhan luka. Vitamin E melindungi membran sel dari sel dan lipid tak jenuh ganda dari serangan ROS dengan menginduksi aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal, melindungi dari kerusakan oksidatif dan membantu dalam pemeliharaan integritas sel (Hobson, 2016). Terdapat dua subfamili vitamin E, yaitu tokoferol dan tokotrienol, dengan tokotrienol dianggap sebagai antioksidan yang lebih kuat. Baik tokoferol maupun tokotrienol tersedia secara bebas dalam bentuk sediaan oral maupun topikal. (Fitzmaurice et al., 2011). Penelitian menunjukkan pemberian vitamin E secara topikal mampu menurunkan pembentukan jaringan parut dan keloid selama penyembuhan luka (Sidgwick et al., 2015).

## **Antioksidan Elemental**

Produk elemental dan mineral seringkali dipasarkan sebagai imunomodulator dan antioksidan dalam bentuk sediaan topikal maupun suplemen oral. Sediaan topikal dipasarkan untuk

berbagai aplikasi mulai dari antipenuaan hingga perawatan untuk iritasi kulit dan luka ringan, misalnya seperti selenium dan zinc (Fitzmaurice et al., 2011). Zinc merupakan elemen esensial (mikronutrien) yang berperan penting dalam fisiologi manusia. Zinc merupakan kofaktor bagi banyak metalloenzim yang diperlukan untuk perbaikan membran sel, proliferasi sel, pertumbuhan, dan fungsi sistem kekebalan tubuh. Efek patologis dari kekurangan zinc meliputi terjadinya lesi kulit, retardasi pertumbuhan, gangguan fungsi kekebalan tubuh, dan penyembuhan luka yang terganggu. Zinc terbukti mampu memodulasi fungsi imun bawaan dan bersifat adaptif. Zinc mampu mengubah respons imun dalam banyak cara mulai dari sel turunan myeloid, mengubah sinyal inflamasi, hingga diferensiasi limfosit dan produksi antibodi (Lin et al., 2018). Kekurangan zinc akan berdampak negatif pada penyembuhan luka sementara suplementasi berlebihan tampaknya tidak memiliki konsekuensi atau berpotensi berdampak negatif (Molnar et al., 2014).

Selenium merupakan elemen mineral yang dibutuhkan oleh hampir semua makhluk hidup, namun kisaran konsentrasi selenium yang efektif hingga berbahaya sangatlah sempit (Fang et al., 2023). Secara umum, selenium diperlukan untuk fungsi seluler pada manusia dan merupakan antioksidan dan kofaktor dari banyak enzim yang menghambat oksidasi dan peradangan. Selenium diketahui memiliki peran penting dalam meningkatkan proliferasi, multipotensi, dan efek anti inflamasi. Selenium juga diketahui meningkatkan efek terapeutik pada perbaikan jaringan (Heo, 2022). Selenium dikembangkan dalam berbagai bentuk sebagai salah satu terapi penyembuhan luka. Diantaranya dalam bentuk selenium nanopartikel (SeNPs), yang terbukti efektif mengecilkan ukuran luka pada tikus dibandingkan dengan kelompok kontrol (Fang et al., 2023). Studi terhadap bentuk nano selenium terbukti menghasilkan perbaikan signifikan pada

indeks histopatologi dalam penyembuhan luka yang terinfeksi (Abbaszadeh et al., 2019).

## **Senyawa/Produk Alami**

Proses penyembuhan luka dapat difasilitasi oleh produk alami yang berkhasiat obat. Penelitian terhadap senyawa alami seperti flavonoid, alkaloid, saponin, terpenoid, minyak atsiri, dan polifenol dari berbagai sumber tanaman, telah dievaluasi guna mengetahui potensinya untuk sebagai sumber senyawa atau ekstrak dengan sifat penyembuhan luka dan sifat regenerasi jaringan (Criollo-Mendoza et al., 2023). Setiap senyawa bioaktif memiliki fungsi spesifik pada penyembuhan luka. Misalnya, flavonoid memiliki aktivitas anti inflamasi dan antioksidan yang kuat, yang mendukung proliferasi sel dan mengurangi peradangan, saponin dapat meningkatkan sintesis kolagen, tanin memiliki aktivitas sebagai antiseptik (Ibrahim et al., 2018). Senyawa bioaktif mudah diserap oleh lapisan superfisial kulit, sehingga produk alami dan kandungan fitokimianya memiliki peran penting dalam penyembuhan luka.

Produk alami seperti kunyit, lidah buaya, dan madu telah digunakan secara luas dalam manajemen perawatan luka. Studi pre klinis dan klinis terhadap produk alami tersebut juga telah banyak dilakukan. Kunyit atau *Curcuma longa* merupakan famili Zingiberaceae yang telah digunakan sebagai bumbu masakan sehari-hari masyarakat Asia dan pewarna alami, dan belum ada toksisitas yang dilaporkan. Warna kuning pada kunyit merupakan turunan dari pigmen polifenolik larut lemak, kurkuminoid (Muscolo et al., 2024). Senyawa fenolik merupakan zat antioksidan utama yang mendorong penyembuhan luka (Fadilah et al., 2023).

Beberapa aktivitas biologis kurkuminoid telah diidentifikasi diantaranya antiinflamasi, antiinfeksi, antioksidan, dan aktivitasnya dalam penyembuhan luka (Ibrahim et al., 2018).

Hasil uji in vitro kurkumin yang dimodifikasi dalam biomaterial, seperti kurkumin hidrogel gelatin menunjukkan bahwa kurkumin dapat meningkatkan proses penyembuhan luka dengan memberikan sifat antioksidan, menginduksi angiogenesis, mendorong proliferasi sel, dan meningkatkan pembentukan kolagen di area luka (Liu et al., 2018).

Sejauh ini, sebanyak 75 komponen telah diidentifikasi pada lidah buaya. Pada lapisan bagian dalam terdapat gel transparan yang mengandung 99% air dan 1% padatan. Termasuk 20 mineral, 20 asam amino, vitamin, air dan glukomannan (Chelu et al., 2023; Hekmatpou et al., 2019). Pada bagian tengah kaya akan glikosida dan antrakuinon, dan pada bagian dalam terdapat lapisan korteks yang memproduksi karbohidrat dan protein (Enachi et al., 2020). Penelitian in vitro dan penelitian yang dilakukan pada organisme hidup telah menunjukkan bahwa lidah buaya dalam bentuk hidrogel dapat menghambat tromboksan (penghambat penyembuhan luka), meningkatkan proses penyembuhan luka, dan mengurangi peradangan (Chelu et al., 2023).

Madu adalah zat alami yang aman, efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri dan mengobati berbagai jenis luka, termasuk luka bakar, goresan, bisul diabetes (abses kulit yang berhubungan dengan diabetes), keganasan, kusta, fistula, ulkus kaki, bisul traumatis, ulkus serviks dan varises, amputasi, luka perut yang pecah, luka septik dan bedah, puting susu yang pecah, dan luka di dinding perut. Madu terdiri dari berbagai macam senyawa aktif, termasuk flavonoid, asam fenolik, asam organik, enzim, dan vitamin, yang dapat bertindak untuk meningkatkan proses penyembuhan luka (Tashkandi, 2021).

## KESIMPULAN

1. Tubuh dapat memperbaiki jaringan yang rusak dengan lebih cepat dengan penyembuhan luka yang efektif, namun beberapa faktor dapat menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka seperti adanya radikal bebas dan stress oksidatif
2. Penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase yang meliputi fase inflamasi, fase proliferatif, dan fase remodeling. Adanya radikal bebas dan stress oksidatif menyebabkan penyembuhan sering kali terhenti pada fase inflamasi atau proliferasi
3. Antioksidan berfungsi untuk menetralkan radikal bebas melalui berbagai mekanisme, yang membantu mengurangi stres oksidatif dalam tubuh
4. Sumber antioksidan diantaranya berasal dari vitamin, antioksidan elemental, dan senyawa atau produk alami.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbaszadeh, A., Tehmasebi-Foolad, A., Rajabzadeh, A., Beigi-Brojeni, N., & Zarei, L. (2019). Effects of chitosan/nano selenium biofilm on infected wound healing in rats; an experimental study. *Bulletin of Emergency and Trauma*, 7(3), 284–291. <https://doi.org/10.29252/beat-0703012>
- Addis, R., Cruciani, S., Santaniello, S., Bellu, E., Sarais, G., Ventura, C., Maioli, M., & Pintore, G. (2020). Fibroblast proliferation and migration in wound healing by phytochemicals: evidence for a novel synergic outcome. *International Journal of Medical Sciences*, 17(8), 1030–1042. <https://doi.org/10.7150/ijms.43986>
- Bhol, N. K., Bhanjadeo, M. M., Singh, A. K., Dash, U. C., Ojha, R. R., Majhi, S., Duttaroy, A. K., & Jena, A. B. (2024). The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials

- of various antioxidants and anti-cytokine compounds. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 178, 117177. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117177>
- Chelu, M., Musuc, A. M., Popa, M., & Moreno, J. C. (2023). Therapeutic effects. *Gels*, 9.
- Cialdai, F., Risaliti, C., & Monici, M. (2022). Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on earth and in space. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10(October), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.958381>
- Comino-Sanz, I. M., López-Franco, M. D., Castro, B., & Pancorbo-Hidalgo, P. L. (2021). The role of antioxidants on wound healing: a review of the current evidence. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16). <https://doi.org/10.3390/jcm10163558>
- Criollo-Mendoza, M. S., Contreras-Angulo, L. A., Leyva-López, N., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Jiménez-Ortega, L. A., & Heredia, J. B. (2023). Wound healing properties of natural products: mechanisms of action. *Molecules*, 28(2). <https://doi.org/10.3390/molecules28020598>
- Deng, L., Du, C., Song, P., Chen, T., Rui, S., Armstrong, D. G., & Deng, W. (2021). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(Figure 1). <https://doi.org/10.1155/2021/8852759>
- Enachi, E., Boev, M., & Bahrim, G. E. (2020). Aloe vera plant - an important source of bioactive compounds with functional value. *Innovative Romanian Food Biotechnology*, 19, 19–23.
- Fadilah, N. I. M., Phang, S. J., Kamaruzaman, N., Salleh, A., Zawani, M., Sanyal, A., Maarof, M., & Fauzi, M. B. (2023). Antioxidant biomaterials in cutaneous wound healing and tissue regeneration: a critical review. *Antioxidants*, 12(4).

<https://doi.org/10.3390/antiox12040787>

- Fang, M., Zhang, H., Wang, Y., Zhang, H., Zhang, D., & Xu, P. (2023). Biomimetic selenium nanosystems for infectious wound healing. *Engineered Regeneration*, 4(2), 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2023.01.004>
- Fitzmaurice, S. D., Sivamani, R. K., & Isseroff, R. R. (2011). Antioxidant therapies for wound healing: A clinical guide to currently commercially available products. *Skin Pharmacology and Physiology*, 24(3), 113–126. <https://doi.org/10.1159/000322643>
- Ghuman, S., Ncube, B., Finnie, J. F., McGaw, L. J., Mfotie Njoya, E., Coopooosamy, R. M., & Van Staden, J. (2019). Antioxidant, anti-inflammatory and wound healing properties of medicinal plant extracts used to treat wounds and dermatological disorders. *South African Journal of Botany*, 126, 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.07.013>
- Hekmatpou, D., Mehrabi, F., Rahzani, K., & Aminiyan, A. (2019). The effect of aloe vera clinical trials on prevention and healing of skin wound: a systematic review. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 44(1), 1–9.
- Heo, J. S. (2022). Selenium-stimulated exosomes enhance wound healing by modulating inflammation and angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19). <https://doi.org/10.3390/ijms231911543>
- Hobson, R. (2016). Vitamin E and wound healing: An evidence-based review. *International Wound Journal*, 13(3), 331–335. <https://doi.org/10.1111/iwj.12295>
- Hunt, M., Torres, M., Bachar-Wikstrom, E., & Wikstrom, J. D. (2024). Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. *Communications Biology*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07219-w>
- Ibrahim, N. 'Izzah, Wong, S. K., Mohamed, I. N., Mohamed,

- N., Chin, K. Y., Ima-Nirwana, S., & Shuid, A. N. (2018). Wound healing properties of selected natural products. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph15112360>
- Landén, N. X., Li, D., & Ståhle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20), 3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Lin, P. H., Sermersheim, M., Li, H., Lee, P. H. U., Steinberg, S. M., & Ma, J. (2018). Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*, 10(1), 1–20. <https://doi.org/10.3390/nu10010016>
- Liu, J., Chen, Z., Wang, J., Li, R., Li, T., Chang, M., Yan, F., & Wang, Y. (2018). Encapsulation of curcumin nanoparticles with mmp9-responsive and thermos-sensitive hydrogel improves diabetic wound healing. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(19), 16315–16326. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b03868>
- Molnar, J. A., Underdown, M. J., & Clark, W. A. (2014). Nutrition and chronic wounds. *Advances in Wound Care*, 3(11), 663–681. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0530>
- Moores, J. (2013). Vitamin C: a wound healing perspective. *British Journal of Community Nursing*, 18(12), 6–11.
- Muscolo, A., Mariateresa, O., Giulio, T., & Mariateresa, R. (2024). Oxidative stress: the role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6). <https://doi.org/10.3390/ijms25063264>
- Polcz, M. E., & Barbul, A. (2019). The role of vitamin a in wound healing. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(5), 695–700. <https://doi.org/10.1002/ncp.10376>
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), 35–43.

<https://doi.org/10.1159/000339613>

Sidgwick, G. P., McGeorge, D., & Bayat, A. (2015). A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. *Archives of Dermatological Research*, 307(6), 461–477. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1572-0>

Tashkandi, H. (2021). Honey in wound healing: an updated review. *Open Life Sciences*, 16(1), 1091–1100. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0084>

Thevi, T., Abas, A. L., & Rajan, M. (2024). The effects of vitamin c on wound healing—Systematic Review. *Indian Journal of Surgery*, 86(1), 23–29. <https://doi.org/10.1007/s12262-023-03750-y>

Zinder, R., Cooley, R., Vlad, L. G., & Molnar, J. A. (2019). Vitamin A and wound healing. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(6), 839–849. <https://doi.org/10.1002/ncp.10420>

## **BAB 13**

### **AKTIVITAS TANAMAN**

### **SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA**

I Gusti Agung Ayu Kartika  
Universitas Hindu Negeri I Gusti Bagus Sugriwa Denpasar  
E-mail: ayukartika@uhnsugriwa.ac.id

#### **PENDAHULUAN**

Luka merupakan kerusakan atau hilangnya kontinuitas jaringan tubuh akibat berbagai faktor, termasuk trauma fisik, infeksi, penyakit metabolismik, atau prosedur bedah. Proses penyembuhan luka adalah mekanisme biologis kompleks yang melibatkan interaksi antara berbagai sel, mediator inflamasi, dan faktor pertumbuhan (Almadani et al., 2021; Panda & Ray, 2023; Purnama et al., 2017). Meskipun tubuh memiliki sistem regenerasi alami, dalam beberapa kondisi, proses ini bisa terganggu, sehingga meningkatkan risiko komplikasi seperti infeksi, inflamasi berkepanjangan, dan jaringan parut yang buruk. Dalam dunia medis modern, pendekatan farmakologis untuk penyembuhan luka umumnya mencakup penggunaan antiseptik, antibiotik topikal, serta agen farmakologis yang dapat merangsang regenerasi jaringan. Namun, beberapa agen sintetik ini dapat menyebabkan efek samping seperti resistensi antibiotik, iritasi kulit, atau reaksi hipersensitivitas. Oleh karena itu, penggunaan obat berbasis bahan alam, khususnya tanaman obat, semakin mendapat perhatian sebagai terapi alternatif yang lebih aman dan efektif dalam mendukung penyembuhan luka (Munandar, 2022).

Penggunaan tanaman obat dalam penyembuhan luka telah terdokumentasi dalam berbagai tradisi pengobatan kuno, termasuk Ayurveda, *Traditional Chinese Medicine* (TCM), serta

sistem pengobatan tradisional di Nusantara. Di India, misalnya, *Curcuma longa* (kunyit) telah digunakan selama berabad-abad untuk mempercepat penyembuhan luka karena sifat anti-inflamasi dan antimikrobanya. Di Tiongkok, *Centella asiatica* (pegagan) dikenal memiliki aktivitas regeneratif yang mendukung pembentukan jaringan baru. Sementara itu, dalam pengobatan tradisional Indonesia, tanaman seperti *Aloe vera* (lidah buaya) dan *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) sering digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka dan mencegah infeksi. Kemajuan dalam ilmu farmakologi modern telah memungkinkan analisis lebih mendalam terhadap kandungan bioaktif dalam tanaman yang berkontribusi terhadap penyembuhan luka. Beberapa senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid telah diidentifikasi memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, serta antibakteri yang mendukung proses regenerasi kulit (Cedillo-Cortezano et al., 2024).

Bab ini akan membahas secara mendalam tentang peran tanaman obat dalam penyembuhan luka, dengan fokus pada mekanisme dan asal tanaman yang berpotensi dalam penyembuhan luka, jenis senyawa fitokimia dalam tanaman yang mendukung proses regenerasi jaringan, serta berbagai studi ilmiah yang telah dilakukan untuk mengevaluasi efektivitasnya. Dengan memahami peran tanaman obat dalam penyembuhan luka, diharapkan pembaca dapat melihat potensi besar terapi berbasis bahan alam sebagai alternatif yang aman, efektif, dan berkelanjutan dalam dunia medis.

## **MEKANISME DAN ASAL TANAMAN BERPOTENSI DALAM PENYEMBUHAN LUKA**

Tanaman obat telah lama digunakan dalam berbagai tradisi pengobatan untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Proses biologis ini melibatkan sejumlah mekanisme kompleks, termasuk respons imun, inflamasi, proliferasi sel, dan re-

epitelisasi, yang bekerja secara sinergis untuk menutup luka dan mengembalikan fungsi jaringan yang rusak. Berbagai tanaman dari berbagai famili telah terbukti memiliki aktivitas farmakologis yang mendukung proses ini melalui kandungan senyawa bioaktifnya.

Penggunaan produk alami dalam terapi penyembuhan luka didasarkan pada tiga mekanisme utama: aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri (Cedillo-Cortezano et al., 2024; Criollo-Mendoza et al., 2023). Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak tumbuhan yang mengandung senyawa alami dengan dua atau lebih dari karakteristik ini memiliki potensi besar untuk dikembangkan dalam riset lanjutan.

### Aktivitas Antioksidan

Spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species* atau ROS) merupakan molekul kecil yang berperan sebagai agen oksidatif dan dapat menyebabkan kerusakan sel. Pada kadar rendah, ROS berfungsi sebagai proteksi terhadap infeksi dan mendukung sinyal regenerasi sel dalam proses penyembuhan luka. Namun, jika kadarnya berlebihan, ROS dapat memicu stres oksidatif, menyebabkan kerusakan jaringan, serta meningkatkan respons inflamasi.

Senyawa antioksidan, seperti polifenol, bekerja dengan menstabilkan ROS melalui donasi elektron, mencegah kerusakan molekul biologis penting seperti protein dan DNA. Selain itu, antioksidan juga mengaktifkan reaksi biokimia yang mengubah ROS menjadi molekul yang lebih stabil, sehingga membantu mempertahankan keseimbangan oksidatif dan mempercepat proses penyembuhan luka. Senyawa-senyawa seperti Kurkumin, N-asetil sistein, Kitosan, Asam galat, Edaravone, Krokin, Safranal dan Quercetin merupakan antioksidan kuat yang terbukti dalam banyak penelitian

berpotensi sebagai agen penyembuhan luka (Comino-Sanz et al., 2021).

### **Aktivitas Antiinflamasi**

Peradangan merupakan fase awal yang krusial dalam proses penyembuhan luka. Namun, jika respons inflamasi berlebihan atau berkepanjangan, dapat menyebabkan fibrosis, jaringan parut, dan memperlambat proses penyembuhan. Selama fase ini, mediator proinflamasi seperti interleukin, TNF- $\alpha$ , dan kemokin dilepaskan untuk mengaktifasi sistem imun dan membersihkan sel mati serta debris jaringan.

Proses penyembuhan luka dapat dipercepat melalui mekanisme anti-inflamasi, yakni dengan mengendalikan produksi sitokin inflamasi, menurunkan kadar myeloperoxidase (MPO), serta mendorong peralihan makrofag ke fenotipe M2 yang berperan dalam regenerasi jaringan (Nguyen et al., 2017). Salah satu tanaman yang ditemukan dengan mekanisme ini yaitu *Calophyllum inophyllum* Linn.

Makrofag berperan penting dalam mengatur inflamasi. Fenotipe makrofag M1 bersifat proinflamasi dan mendominasi pada fase awal, sedangkan fenotipe M2 yang bersifat antiinflamasi lebih banyak ditemukan pada tahap akhir penyembuhan luka. Ekstrak tanaman dengan aktivitas antiinflamasi dapat membantu mempercepat transisi dari fase inflamasi ke fase regenerasi dengan mengurangi mediator proinflamasi, sehingga mempercepat pemulihan jaringan.

### **Aktivitas Antibakteri**

Infeksi luka dapat bervariasi dari ringan hingga mengancam jiwa, tergantung pada jenis mikroorganisme yang menginfeksi. Pada tahap awal, luka umumnya terkontaminasi oleh bakteri Gram-positif seperti *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes*. Seiring waktu, bakteri Gram-negatif seperti

*Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* dapat mengkolonisasi luka dan menyebabkan infeksi kronis.

Sistem imun bertindak sebagai pertahanan alami untuk mencegah infeksi melalui aktivasi makrofag dan sel T-helper yang berperan dalam respons imun adaptif. Namun, jika sistem imun gagal mengeliminasi patogen, infeksi dapat merusak jaringan granulasi serta menghambat pembentukan faktor pertumbuhan dan matriks ekstraseluler, yang mengganggu penyembuhan luka (Criollo-Mendoza et al., 2023).

Alkaloid, fenolik, polifenol, terpenoid, minyak esensial, lektin, polipeptida, dan poliasetilena adalah beberapa contoh senyawa fitokimia antimikroba. Selain itu, probiotik, polisakarida, polifenol, asam lemak, dan zat bioaktif lainnya dapat memodulasi sistem imun dan mengobati penyakit kulit inflamasi seperti dermatitis atopik dan ulkus kaki diabetik

Secara keseluruhan, terdapat 62 famili dan 109 genus tanaman yang tercatat memiliki potensi penyembuhan luka dalam berbagai studi etnofarmakologi. Bagian tanaman yang paling sering dimanfaatkan dalam terapi luka adalah daun (37%), diikuti oleh buah (9%), biji (8%), akar (8%), bagian udara (7%), bunga (6%), seluruh tanaman (6%), kulit batang (5%), serta senyawa saponin (3%) dan rimpang (2%). Senyawa bioaktif utama yang ditemukan dalam tanaman-tanaman ini mencakup alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, saponin, dan terpenoid. Komponen ini berperan dalam mengurangi inflamasi, menghambat infeksi, serta mempercepat regenerasi jaringan (Cedillo-Cortezano et al., 2024).

Dalam analisis berdasarkan famili, Fabaceae menempati peringkat tertinggi dengan jumlah spesies penyembuh luka terbanyak (8 spesies), diikuti oleh Asteraceae (6 spesies) dan Euphorbiaceae (5 spesies). Hal ini menunjukkan bahwa famili tersebut memiliki potensi besar sebagai sumber bahan alami untuk pengobatan luka, dengan mekanisme kerja yang

bergantung pada kandungan senyawa aktifnya (Cedillo-Cortezano et al., 2024).

## **SENYAWA FITOKIMIA DENGAN SIFAT PENYEMBUHAN LUKA**

Senyawa fitokimia yang berkhasiat dalam penyembuhan luka meliputi beberapa kelompok metabolit sekunder yang telah terbukti memiliki aktivitas farmakologis. Senyawa utama yang berperan dalam penyembuhan luka meliputi alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid, saponin, dan senyawa fenolik. Senyawa-senyawa ini tersebar di berbagai bagian tanaman dan diekstrak menggunakan pelarut tertentu untuk mendapatkan campuran metabolit yang kompleks. Kombinasi dari senyawa ini memungkinkan tanaman obat digunakan sebagai agen terapi potensial dalam penyembuhan luka dengan mekanisme kerja yang beragam dan saling melengkapi (Skowrońska & Bazylko, 2023).

Flavonoid dan tanin memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mempercepat proses penyembuhan dengan mengurangi stres oksidatif dan peradangan di area luka. Flavonoid bekerja sebagai agen reduksi dan memiliki kemampuan untuk mengatur molekul proinflamasi yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Senyawa ini juga berpengaruh dalam pengobatan berbagai penyakit yang berkaitan dengan peradangan, seperti gangguan penyembuhan luka, serta dalam penghambatan invasi sel, angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), dan metastasis sel kanker.

Tanin adalah jenis senyawa fenolik yang lebih kompleks dan terbagi menjadi dua kategori utama: tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Peran utama tanin adalah melindungi tanaman dari serangan patogen dengan cara berinteraksi dengan protein. Selain itu, tanin memiliki sifat antimutagenik yang membantu dalam proses penyembuhan luka dengan cara

memodulasi berbagai mekanisme seluler dan faktor pertumbuhan (Cedillo-Cortezano et al., 2024).

Senyawa fenolik, termasuk asam fenolat, juga berkontribusi dalam mengurangi peradangan dan meningkatkan re-epitelisasi. Asam fenolat adalah senyawa bioaktif yang paling banyak ditemukan dalam kacang-kacangan,ereal, sayuran, dan buah-buahan. Senyawa ini bertanggung jawab atas karakteristik makanan seperti aroma, rasa sepat, warna, dan cita rasa. Selain itu, asam fenolat berperan dalam melindungi tanaman dari radiasi ultraviolet dan serangan patogen. Jumlah senyawa fenolik yang dihasilkan tanaman dapat bervariasi tergantung pada kondisi lingkungan, faktor genetik, dan tingkat kematangan tanaman. Dalam penelitian, senyawa ini diketahui memiliki sifat antiinflamasi, antiproliferatif, antioksidan, serta mampu merangsang produksi kolagen dan melawan mikroorganisme penyebab infeksi.

Asam fenolat dapat dikategorikan ke dalam dua kelompok utama: asam hidroksibenzoat, seperti asam galat dan asam vanilat, serta asam hidroksisinamat, seperti asam ferulat dan asam kafeat. Senyawa ini juga memiliki sifat imunomodulator, antioksidan, hepatoprotektif (melindungi hati), dan antiinflamasi.

Terpenoid, saponin, dan alkaloid juga tidak kalah berperan dalam penyembuhan luka. Terpenoid berperan dalam merangsang proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen, yang esensial dalam pembentukan jaringan baru. Saponin diketahui dapat meningkatkan angiogenesis, mendukung pertumbuhan pembuluh darah baru di area luka, serta memiliki sifat antimikroba yang membantu mencegah infeksi. Sedangkan alkaloid memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik yang membantu mengurangi nyeri serta mempercepat regenerasi jaringan (Cedillo-Cortezano et al., 2024).

## **CONTOH HERBAL PENYEMBUHAN LUKA**

### **a. Penggunaan Herbal Tunggal**

#### **Herbal Untuk Luka Kaki Diabetes Yang Telah Teruji Klinis**

Studi meta-analisis menunjukkan bahwa kombinasi terapi standar dengan aplikasi minyak zaitun (Gambar 13.1) selama 28 hari secara signifikan meningkatkan penyembuhan luka pada pasien dengan ulkus diabetikum derajat 1 dan 2. Studi yang melibatkan 80 pasien menunjukkan bahwa kelompok yang menerima perawatan dengan minyak zaitun mengalami peningkatan skor penyembuhan luka sebesar 89,30 ( $p < 0,001$ ), frekuensi penyembuhan total yang lebih tinggi ( $RR = 12,44$ ;  $p = 0,039$ ), serta penurunan tingkat keparahan ulkus sebesar -22,28 ( $p = 0,002$ ). Efek ini dikaitkan dengan kandungan polifenol dan asam oleat dalam minyak zaitun yang berperan dalam mengurangi peradangan, meningkatkan proliferasi fibroblas, serta mempercepat sintesis kolagen dan angiogenesis. Selain mempercepat epitelisasi dan kontraksi luka, minyak zaitun juga membantu menjaga kelembapan jaringan luka serta menghambat pertumbuhan bakteri patogen yang dapat menyebabkan infeksi sekunder. Studi klinis ini menunjukkan bahwa minyak zaitun bekerja melalui jalur antioksidan yang menekan stres oksidatif dan inflamasi kronis, dua faktor utama yang menghambat penyembuhan luka diabetik. Selain itu, komponen fenolik dalam minyak zaitun dapat meningkatkan ekspresi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), yang berperan dalam angiogenesis dan perbaikan jaringan luka (Zamanifard et al., 2024).



Sumber: Makarim, 2020

Gambar 13.1. Minyak Zaitun

Sediaan oral juga terbukti efektif. konsumsi ekstrak daun pare (Gambar 13.2) secara oral (6 gram/hari) selama 28 hari terbukti secara signifikan meningkatkan penyembuhan ulkus pada pasien dengan ulkus diabetikum. Studi klinis yang melibatkan 60 pasien menunjukkan bahwa kelompok yang menerima ekstrak daun pare mengalami peningkatan skor penyembuhan luka sebesar 0,40 ( $p = 0,001$ ) dibandingkan kelompok kontrol. Efek terapeutik ini dikaitkan dengan kandungan bioaktif dalam daun pare, seperti charantin, polifenol, dan flavonoid, yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, serta kemampuan meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, ekstrak daun pare diketahui dapat merangsang proliferasi sel fibroblas dan meningkatkan sintesis kolagen, yang berperan penting dalam proses perbaikan jaringan luka. Senyawa aktif dalam pare juga berkontribusi dalam regulasi kadar glukosa darah,

yang merupakan faktor kunci dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum (Zamanifard et al., 2024).



Sumber: Tanwar et al., 2022

Gambar 13.2. Daun Pare

Olesan madu juga terbukti dalam studi klinik sebagai intervensi dalam pengelolaan luka kaki diabetik. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan madu dapat mempercepat proses penyembuhan dengan mengurangi waktu pemulihan luka, mempercepat granulasi, mengurangi rasa nyeri, serta memperpendek masa rawat inap pasien. Berdasarkan temuan ini, madu dapat menjadi pilihan terapi yang efektif dalam mempercepat penyembuhan luka kaki diabetik dan meningkatkan kualitas perawatan pasien (Yildiz Karadeniz & Kaplan Serin, 2023).

### **Herbal Untuk Luka Bakar yang Telah Teruji Klinis**

Beberapa tanaman herbal telah diuji dalam uji klinis terkontrol secara acak (RCT) untuk mengevaluasi efektivitasnya dalam mempercepat penyembuhan luka

bakar. Salah satu tanaman yang banyak diteliti adalah licorice (*Glycyrrhiza glabra*) (Gambar 13.3), yang secara tradisional digunakan untuk sifat antiinflamasi, penyembuhan tukak, dan aktivitas antimikroba. Dalam sebuah penelitian, ekstrak hidroalkoholik akar licorice diformulasikan dalam bentuk hidrogel dan diuji pada 50 pasien dengan luka bakar derajat dua. Pasien dibagi menjadi dua kelompok: kelompok intervensi menggunakan hidrogel yang mengandung ekstrak licorice, sementara kelompok kontrol menggunakan hidrogel tanpa ekstrak. Perawatan diberikan selama 15 hari, dengan evaluasi pada hari ke-1, 3, 6, 10, dan 15.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok yang menggunakan hidrogel licorice mengalami penyembuhan luka lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Secara kuantitatif, tingkat peradangan berkurang secara signifikan dari hari ke-3 hingga hari ke-10, kemerahan berkurang mulai hari ke-6 hingga hari ke-15, dan rasa nyeri serta sensasi terbakar berkurang lebih awal dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Pengobatan dengan ekstrak akar licorice ini terbukti efektif pada kasus luka bakar akibat minyak panas, air panas, hingga api akibat pembakaran bensin. Mekanisme kerja licorice dalam mempercepat penyembuhan luka diduga berkaitan dengan kandungan glycyrrhizin dan flavonoid, yang memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan. Glycyrrhizin dapat menekan pelepasan sitokin proinflamasi dan meningkatkan aktivitas fibroblas serta sintesis kolagen, yang berperan dalam regenerasi jaringan kulit (Zabihi et al., 2023).



Sumber: Abraham & Florentine, 2021

Gambar 13.3. Akar licorice (*Glycyrrhiza glabra*)

Selain akar Licorice, terdapat jenis tanaman lain yang telah terbukti potensinya pada penyembuhan luka bakar, seperti *Aloe vera*, *Camellia sinensis*, dan *Centella asiatica*. *Aloe vera*, dari keluarga Asphodelaceae, telah digunakan dalam pengobatan sejak zaman kuno di berbagai budaya seperti Tiongkok, Mesir, dan India. Tanaman ini dikenal memiliki berbagai efek farmakologis, termasuk aktivitas antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, dan penyembuhan luka. Gel mukosa dari daunnya sering digunakan dalam formulasi farmasi dan kosmetik karena kemampuannya mempercepat regenerasi jaringan. Studi telah menunjukkan bahwa *Aloe vera* dapat meningkatkan penyembuhan luka dengan mengurangi peradangan dan mempercepat proliferasi sel epitel. Penggunaan topikalnya sering dikombinasikan dengan bahan lain untuk meningkatkan efektivitasnya dalam mengatasi luka terbuka dan luka bakar (Skowrońska & Bazylko, 2023).

*Camellia sinensis*, atau teh hijau, merupakan tanaman dari keluarga Theaceae yang kaya akan polifenol, terutama

katekin seperti epigallocatechin gallate (EGCG). Senyawa ini memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba yang berkontribusi pada proses penyembuhan luka. Studi menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau dapat mempercepat epitelisasi, mengurangi peradangan, serta meningkatkan sintesis kolagen dan neovaskularisasi dalam luka. Selain itu, EGCG dalam teh hijau dapat menghambat enzim yang merusak matriks ekstraseluler, sehingga mempercepat proses regenerasi jaringan. Aplikasi topikal ekstrak *C. sinensis* dalam bentuk gel atau salep telah diuji dalam beberapa model luka, termasuk luka diabetes dan luka bakar, dengan hasil yang menunjukkan peningkatan signifikan dalam penyembuhan dibandingkan dengan kontrol. Dengan kombinasi aktivitasnya yang luas dalam mempercepat perbaikan jaringan dan mencegah infeksi, teh hijau menjadi agen terapeutik alami yang potensial dalam perawatan luka (Skowrońska & Bazylko, 2023).

*Centella asiatica*, atau pegagan, adalah tanaman dari keluarga Apiaceae yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Asia untuk penyembuhan luka. Senyawa aktif utama dalam tanaman ini meliputi triterpenoid saponin seperti asiaticoside, madecassoside, dan asiatic acid, yang telah terbukti memiliki efek regeneratif pada jaringan kulit. Mekanisme kerja utama *C. asiatica* dalam penyembuhan luka melibatkan stimulasi sintesis kolagen, peningkatan proliferasi fibroblas, dan pengurangan peradangan. Studi menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak pegagan secara topikal dapat mempercepat epitelisasi dan meningkatkan ketahanan jaringan luka, menjadikannya efektif untuk berbagai jenis luka, termasuk luka kronis seperti ulkus diabetikum. Selain itu, efek antioksidan dari triterpenoidnya dapat melindungi sel dari stres oksidatif, yang sering menjadi hambatan dalam

penyembuhan luka yang optimal. Dengan berbagai aktivitas biologisnya, *C. asiatica* telah banyak digunakan dalam formulasi farmasi modern untuk mendukung proses regenerasi kulit (Skowrońska & Bazylko, 2023).

Selain itu, terdapat alternatif tanaman lain sebagai penyembuh luka bakar, walaupun potensinya baru dibuktikan secara *in vitro* ataupun *in vivo*. Dari famili Piperaceae, terdapat daun sirih merah (*Piper ornatum*), daun sirih hijau (*Piper betle L.*), serta herba suruhan (*Peperomia pellucida L.H.B.K*), yang dimanfaatkan pada bagian daun dan batangnya. Dari famili Rubiaceae, terdapat daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan gambir (*Uncaria gambir R.*) yang bagian daunnya digunakan. Dari famili Euphorbiaceae, terdapat daun ubi kayu (*Manihot utilissima Crantz*) serta jarak cina (*Jatropha multifida*), di mana bagian yang dimanfaatkan adalah getahnya.

Selanjutnya, dari famili Basellaceae, terdapat binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.)), yang dimanfaatkan pada bagian daunnya. Dari famili Solanaceae, terdapat tomat (*Solanum lycopersicum*), yang dimanfaatkan buahnya, serta kentang (*Solanum tuberosum L.*), di mana kulitnya digunakan. Dari famili Cactaceae, terdapat buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan buah naga putih (*Hylocereus undatus*), yang bagian kulit buahnya dimanfaatkan. Dari famili Crassulaceae, terdapat cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*), yang dimanfaatkan pada bagian daunnya.

Selain itu, dari famili Zingiberaceae, terdapat kencur (*Kaempferia galanga L.*) dan jahe (*Zingiber officinale Rosc.*), yang bagian rimpangnya digunakan. Dari famili Aloeaceae, terdapat lidah buaya (*Aloe vera L.*), yang dimanfaatkan pada bagian daunnya. Terakhir, dari famili Liliaceae, terdapat bawang putih (*Allium sativum*) dan

bawang merah (*Allium cepa* L.), yang bagian umbinya dimanfaatkan (Thaib et al., 2021)

### **Herbal Untuk Luka Insisi yang Telah Teruji Klinis**

Luka insisi biasanya diobati dengan penggunaan antibiotik topikal sebagai terapi konvensional. Namun, penggunaan obat medis dalam jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping yang merugikan bagi tubuh. Oleh karena itu, diperlukan alternatif pengobatan yang lebih aman, seperti pemanfaatan tanaman herbal. Berbagai tumbuhan obat diketahui mengandung senyawa aktif yang memiliki sifat terapeutik, termasuk dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Sejumlah penelitian *in vivo* pada hewan uji, seperti mencit, tikus, dan kelinci, telah membuktikan efektivitas beberapa tanaman dalam mempercepat penyembuhan luka insisi.

Beberapa tanaman yang terbukti memiliki aktivitas penyembuhan luka antara lain daun dewa, pegagan, rumput macan, jarak pagar, binahong, anting-anting, sirih merah, daun afrika, lidah buaya, melati, bunga kecombrang, jengkol, meniran, batang patah tulang, daun betadine, kenikir, batang kayu jawa, pare, dan almond india. Di antara berbagai tanaman yang diuji, daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* Linn) (Gambar 13.4) menunjukkan efektivitas tertinggi dalam mempercepat penyembuhan luka sayat pada kelinci. Aplikasi gel ekstrak etanol daun jarak merah dengan konsentrasi 3% terbukti optimal dalam mendukung regenerasi jaringan luka secara lebih cepat (Yunda & Fajarningrum, 2022).



Sumber: Welzen et al., 2017

Gambar 13.4. Jarak Merah

### b. Penggunaan Poliherbal

Komposisi dan penggunaan poliherbal yang tepat diketahui mampu meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan risiko efek merugikan. Berikut beberapa poliherbal untuk penyembuhan luka.

#### 1. *Alkanna tinctoria*, lilin lebah, dan minyak zaitun

Studi ini meneliti efektivitas campuran *Alkanna tinctoria*, lilin lebah, dan minyak zaitun pada pasien dengan luka bakar termal. Campuran dibuat dengan mencampurkan lilin lebah dan minyak zaitun pada suhu tinggi, kemudian menambahkan *Alkanna tinctoria*. Dalam studi klinis terhadap 64 pasien, kelompok yang menerima perawatan dengan campuran ini mengalami penyembuhan yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menerima dressing standar berbasis nitrofurazon dan rifamisin.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu awal re-epitelisasi lebih cepat dalam kelompok herbal ( $3,0 \pm 0,85$  hari) dibandingkan kelompok kontrol ( $6,79 \pm 1,77$  hari). Rata-rata tingkat nyeri lebih rendah pada kelompok yang menerima campuran herbal. Selain itu, lama perawatan di rumah sakit lebih pendek pada kelompok herbal ( $8,22 \pm 3,05$  hari) dibandingkan kelompok kontrol ( $14,42 \pm 7,79$  hari).

2. *Aloe vera* dan *Centella asiatica*

Sebuah uji klinis dengan rancangan prospektif acak membandingkan efektivitas dressing yang mengandung *Aloe vera* dan *Centella asiatica* dengan dressing komersial *Bactigras®* untuk luka bakar derajat dua. Sebanyak 35 pasien dengan luka bakar yang mencakup setidaknya 20% luas tubuh dibagi menjadi dua kelompok secara acak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dressing berbasis *Aloe vera* dan *Centella asiatica* memiliki potensi dalam mempercepat penyembuhan luka bakar. Efektivitas kombinasi herbal ini dinilai setara atau lebih baik dibandingkan dengan dressing standar komersial dalam hal waktu penyembuhan dan perbaikan jaringan.

3. *Aloe vera*, *Lavandula stoechas*, dan *Pelargonium roseum*

Sebuah uji klinis acak terkontrol meneliti efek penyembuhan luka dari kombinasi *Aloe vera*, *Lavandula stoechas*, dan *Pelargonium roseum* pada 60 pasien dengan luka bakar derajat dua dan tiga. Pasien dibagi menjadi dua kelompok: satu menerima aplikasi gel herbal dua kali sehari, sementara kelompok kontrol mendapatkan perawatan standar berbasis antibiotik. Evaluasi dilakukan setiap 3 hari selama 21 hari, mengukur tingkat re-epitelisasi, peradangan, nyeri dan risiko infeksi.

Hasil menunjukkan bahwa kelompok herbal mengalami penyembuhan lebih cepat ( $p < 0.05$ ) dengan peningkatan re-epitelisasi sebesar 45% pada hari ke-14, dibandingkan 30% pada kelompok kontrol. Pengurangan nyeri juga lebih signifikan (skor nyeri turun 50% lebih cepat), serta terjadi penurunan infeksi hingga 60% dibandingkan dengan kelompok kontrol. Efek ini dikaitkan dengan sifat antiinflamasi dan analgesik dari *Lavandula stoechas* dan *Pelargonium roseum*, serta stimulasi regenerasi jaringan dan aktivitas antimikroba dari *Aloe vera*. Studi ini menunjukkan bahwa kombinasi herbal dapat menjadi alternatif efektif untuk mempercepat penyembuhan luka bakar

## KESIMPULAN

Tanaman obat memiliki potensi besar dalam penyembuhan luka karena mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenolik, alkaloid, saponin, terpenoid, dan tanin, yang berperan dalam mempercepat regenerasi jaringan terutama melalui mekanisme kerja sebagai antioksidan, antiinflamasi, maupun antibakteri. Berbagai jenis tanaman telah dibuktikan khasiatnya dalam penyembuhan luka baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun hingga uji klinis. Tanaman-tanaman atau bahan herbal ini dapat digunakan secara tunggal seperti tanaman pare, zaitun, akar licorice, dan jarak merah, maupun kombinasi (poliherbal) seperti *Aloe vera* dengan *Centella asiatica*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, J., & Florentine, S. (2021). Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) Extracts-Suitable Pharmacological Interventions for COVID-19? A Review. *Plants 2021, Vol. 10, Page 2600, 10(12), 2600*. <https://doi.org/10.3390/PLANTS10122600>
- Almadani, Y. H., Vorstenbosch, J., Davison, P. G., & Murphy,

- A. M. (2021). Wound Healing: A Comprehensive Review. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(3), 141–144. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731791>
- Cedillo-Cortezano, M., Martinez-Cuevas, L. R., López, J. A. M., Barrera López, I. L., Escutia-Perez, S., & Petricevich, V. L. (2024). Use of Medicinal Plants in the Process of Wound Healing: A Literature Review. *Pharmaceuticals*, 17(3), 303. <https://doi.org/10.3390/ph17030303>
- Comino-Sanz, I. M., López-Franco, M. D., Castro, B., & Pancorbo-Hidalgo, P. L. (2021). The role of antioxidants on wound healing: A review of the current evidence. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16). <https://doi.org/10.3390/jcm10163558>
- Criollo-Mendoza, M. S., Contreras-Angulo, L. A., Leyva-López, N., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Jiménez-Ortega, L. A., & Heredia, J. B. (2023). Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action. *Molecules*, 28(2), 598. <https://doi.org/10.3390/molecules28020598>
- Makarim, F. R. (2020). *Benarkah Olive Oil Lebih Baik dari Jenis Minyak Lain?* [https://www.google.com/imgres?q=olive+oil&imgurl=https%3A%2F%2Fd1bj0tv6vfxyp.cloudfront.net%2Farticles%2F641780\\_25-11-2020\\_15-40-57.webp&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.halodoc.com%2Fartikel%2Fbenarkah-olive-oil-lebih-baik-dari-jenis-minyak-lain&docid=oe9auW](https://www.google.com/imgres?q=olive+oil&imgurl=https%3A%2F%2Fd1bj0tv6vfxyp.cloudfront.net%2Farticles%2F641780_25-11-2020_15-40-57.webp&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.halodoc.com%2Fartikel%2Fbenarkah-olive-oil-lebih-baik-dari-jenis-minyak-lain&docid=oe9auW)
- Munandar, A. (2022). *Perawatan Luka Dan Terapi Komplementer* (Issue May). [www.medsan.co.id](http://www.medsan.co.id)
- Nguyen, V.-L., Truong, C.-T., Nguyen, B. C. Q., Vo, T.-N. Van, Dao, T.-T., Nguyen, V.-D., Trinh, D.-T. T., Huynh, H. K., & Bui, C.-B. (2017). Anti-inflammatory and wound healing activities of calophyllolide isolated from *Calophyllum inophyllum* Linn. *PloS One*, 12(10), e0185674.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185674>
- Panda, S. K., & Ray, B. (2023). A REVIEW OF WOUND: CURRENT ASPECTS AND NOVEL MANAGEMENT. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 137–140. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.140399>
- Purnama, H., Sriwidodo, & Ratnawulan, S. (2017). Review Sistematik: Proses Penyembuhan Dan Perawatan Luka. *Farmaka*, 15(2), 251–257.
- Skowrońska, W., & Bazylko, A. (2023). The Potential of Medicinal Plants and Natural Products in the Treatment of Burns and Sunburn—A Review. *Pharmaceutics*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020633>
- Tanwar, S., Dhakad, P., Dhingra, G., & Tanwar, K. (2022). A review on salient pharmacological features and chemical constituents of bitter melon. *Biological Sciences*, 02(02). <https://doi.org/10.55006/biolsciences.2022.2207>
- Thaib, C. M., Supartiningsih, S., & Sofwan, A. G. (2021). Review Tanaman Obat Yang Mempunyai Efek Penyembuhan Luka Bakar. *Jurnal Farmanesia*, 8(1), 52–67. <https://doi.org/10.51544/jf.v8i1.3417>
- Welzen, P. C. van, Sweet, F. S. T., & Fernández-Casas, F. J. (2017). *Jatropha*. <https://www.nationaalherbarium.nl/Euphorbs/SpecJ/Jatropha.htm>
- Yildiz Karadeniz, E., & Kaplan Serin, E. (2023). Use of honey in diabetic foot ulcer: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Tissue Viability*, 32(2), 270–278. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2023.03.002>
- Yunda, P., & Fajarningrum, A. (2022). REVIEW ARTIKEL: Penyembuhan Luka Insisi Sediaan Topikal dari Tanaman Herbal ARTICLE REVIEW: Incision Wound Healing Topical Preparations from Herbal Plants. *Jurnal Jejaring*

Zabihi, M., Hatefi, B., Ardakani, M. E., Ranjbar, A. M., & Mohammadi, F. (2023). Impact of licorice root on the burn healing process: A double-blinded randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 73(March), 102941.

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2023.102941>

Zamanifard, M., Nasiri, M., Yarahmadi, F., Zonoori, S., Razani, O., Salajegheh, Z., Imanipour, M., Mohammadi, S. M., Jomehzadeh, N., & Asadi, M. (2024). Healing of diabetic foot ulcer with topical and oral administrations of herbal products: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Wound Journal*, 21(2), 1–24. <https://doi.org/10.1111/iwj.14760>



## **BAB 14**

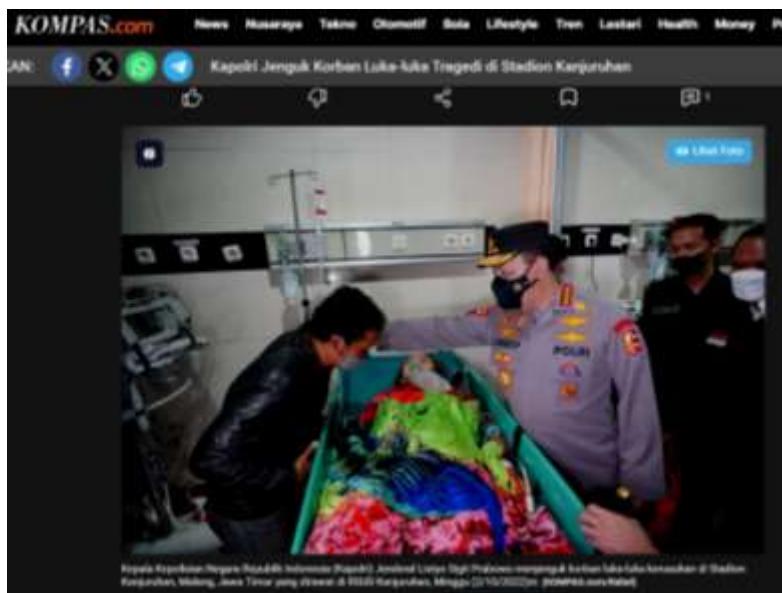
### **METABOLIT SEKUNDER**

### **SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA**

Zainur Rahman Hakim  
Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta  
E-mail: [zainurrahmanhakim@univpancasila.ac.id](mailto:zainurrahmanhakim@univpancasila.ac.id)

#### **PENDAHULUAN**

Penyembuhan luka merupakan aspek vital dalam bidang kesehatan, mengingat luka dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup individu dan beban sistem pelayanan kesehatan. Luka yang tidak ditangani dengan tepat berpotensi menimbulkan komplikasi serius, seperti infeksi, gangguan fungsi organ, hingga kecacatan permanen. Data terkini menunjukkan bahwa insiden luka di Indonesia masih cukup tinggi. Sebagai contoh, pada tragedi di Stadion Kanjuruhan, Kabupaten Malang, Jawa Timur, yang terjadi pada 1 Oktober 2022, dilaporkan sebanyak 284 orang mengalami luka-luka, dengan rincian 253 orang menderita luka ringan hingga sedang, dan 31 orang mengalami luka berat (Kompas.com, 2022). Kasus tersebut menyoroti pentingnya penanganan luka yang efektif dan efisien untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.



Sumber: Kompas, 2022

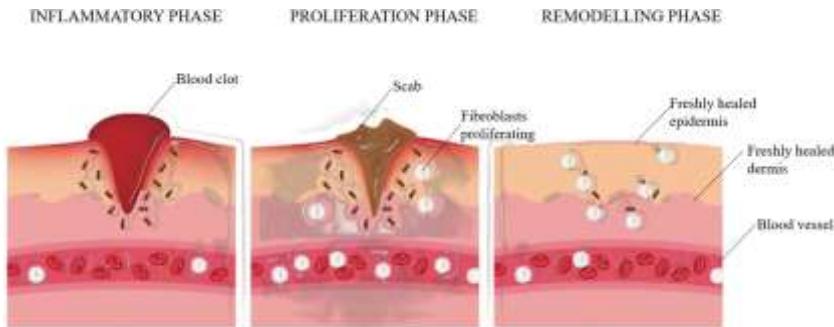
Gambar 14.1. Berita Online Terkait Kejadian Kecelakaan di Stadion Kanjuruhan

Selain itu, tingginya angka kejadian luka, baik akibat kecelakaan, bencana, maupun insiden lainnya, menekankan kebutuhan akan strategi penyembuhan luka yang optimal. Pendekatan ini tidak hanya bertujuan mempercepat proses penyembuhan, tetapi juga mengurangi risiko infeksi dan meminimalkan dampak jangka panjang bagi pasien. Oleh karena itu, pengembangan dan penerapan metode penyembuhan luka yang efektif menjadi prioritas dalam upaya meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dan kesejahteraan masyarakat secara keseluruhan. Beberapa alternatif obat penyembuhan luka dapat menggunakan bahan alam sebagai bahan bakunya. Sejak ribuan tahun lalu secara tradisional masyarakat menggunakan tumbuh-tumbuhan sebagai ramuan obat untuk menutup luka dan mencegah pendarahan. Berbagai tanaman yang bermanfaat

sebagai penyembuh luka tidak terlepas dari peranan kandungan senyawa aktif di dalamnya. Senyawa aktif yang sangat kompleks berupa berbagai macam metabolit sekunder memiliki efek farmakologis baik secara langsung dan tidak langsung dalam terapi luka. Sehingga tulisan ini bertujuan memaparkan apa saja kandungan senyawa aktif dan bukti ilmiah terkini dalam penyembuhan luka.

Dalam ilmu kedokteran, luka didefinisikan sebagai gangguan atau kerusakan integritas kulit atau jaringan di bawahnya yang disebabkan oleh trauma fisik, kimia, atau biologis (Guo & DiPietro, 2010). Luka dapat bersifat akut atau kronis, tergantung pada kecepatan penyembuhan dan faktor-faktor yang mempengaruhi proses pemulihannya. Dalam farmasi, luka didefinisikan sebagai kerusakan struktural dan fungsional dari kulit atau jaringan yang membutuhkan intervensi farmakologis atau non-farmakologis untuk mempercepat penyembuhan (Schultz et al., 2011). Pendekatan farmasi dalam manajemen luka mencakup berbagai strategi dengan berfokus untuk mencegah infeksi dan mempercepat proses penyembuhan melalui penggunaan obat dan formulasi farmasi yang tepat, seperti antiseptik, antibiotik, agen antiinflamasi, dan stimulator penyembuhan jaringan. Salah satu langkah penting adalah penggunaan antiseptik dan antibiotik, yang berfungsi untuk mengurangi risiko infeksi pada luka. Selain itu, sediaan topikal seperti gel, krim, atau salep yang mengandung senyawa aktif obat untuk mempercepat penyembuhan luka. Inovasi terbaru dalam bidang ini mencakup sistem penghantaran obat berbasis nanoteknologi, yang dirancang untuk meningkatkan penetrasi dan efektivitas terapi luka. Selain itu, pemanfaatan bahan alami dengan aktivitas antiinflamasi dan regeneratif semakin populer sebagai alternatif yang lebih aman dan efisien dalam proses penyembuhan luka (Das & Baker, 2016).

Fase penyembuhan luka terdiri dari tiga tahap utama: inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya luka, di mana tubuh merespons dengan meningkatkan aliran darah ke area yang terluka. Hal ini menyebabkan pembengkakan dan kemerahan, serta melibatkan sel-sel darah putih yang berfungsi untuk membersihkan infeksi dan jaringan mati. Proses ini berlangsung selama beberapa hari dan merupakan langkah penting untuk mencegah infeksi lebih lanjut. Setelah fase inflamasi, tubuh memasuki fase proliferasi, yang ditandai dengan pembentukan jaringan baru. Pada tahap ini, kolagen mulai diproduksi untuk memperkuat area yang terluka, dan pembuluh darah baru terbentuk untuk menyediakan nutrisi dan oksigen yang diperlukan bagi sel-sel baru. Fase ini biasanya berlangsung antara satu hingga tiga minggu tergantung pada jenis dan kedalaman luka. Akhirnya, fase remodeling atau maturasi terjadi setelah luka tertutup. Proses ini dapat berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, di mana jaringan parut secara bertahap diperkuat dan diperbaiki. Meskipun bekas luka mungkin tetap ada, kekuatan dan elastisitas kulit akan meningkat seiring waktu, meskipun tidak sepenuhnya sama dengan kulit normal. Fase ini penting untuk memastikan bahwa area yang terluka kembali berfungsi dengan baik dalam jangka panjang seperti ditunjukkan pada Gambar 14.2 (Supriya et al, 2023).



Sumber: Supriya et al, 2023

Gambar 14.2. Proses Penyembuhan Luka

### PERAN METABOLIT SEKUNDER DALAM PENYEMBUHAN LUKA

Secara konvensional, penyembuhan luka dilakukan untuk mengatasi pendarahan dan menutup luka, seperti melalui pemberian tekanan langsung, penjahitan (suturing), penggunaan plester atau perban, serta aplikasi antiseptik untuk mencegah infeksi. Pendekatan ini bertujuan mempertahankan integritas jaringan, mencegah kontaminasi mikroba, dan mempercepat proses regenerasi kulit. Dalam praktik klinis, teknik seperti kompres steril, penggunaan kasa, atau bahan penutup luka modern (misalnya, film polimer dan dressing hidrogel) telah digunakan untuk mengoptimalkan lingkungan penyembuhan. Namun, metode konvensional ini sering kali hanya bersifat simptomatis dan tidak mempercepat proses biologis regenerasi jaringan secara signifikan. Metabolit sekunder berperan dalam penyembuhan luka karena memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba. Metabolit sekunder dapat membantu penyembuhan luka pada fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Jenis metabolit sekunder yang berperan dalam penyembuhan luka seperti Alkaloid Membantu penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) untuk mengurangi

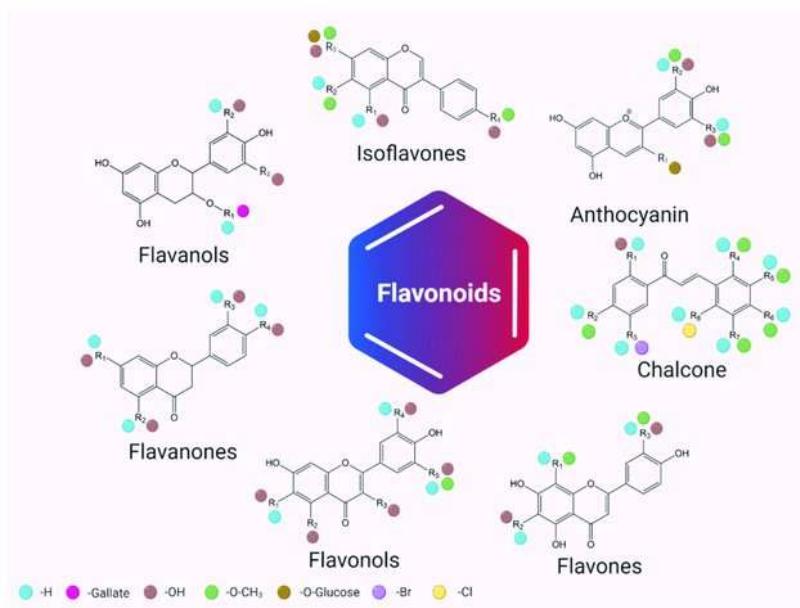
pendarahan. Alkaloid juga berperan dalam regulasi jalur sinyal SRC/MEK/ERK yang mempercepat proses penyembuhan luka. Kemudian Flavonoid yang berperan sebagai antimikroba dan antiinflamasi. Flavonoid juga memiliki aktivitas astrigen sehingga dapat meningkatkan penyembuhan luka. Saponin yang memiliki aktivitas antibakteri. Senyawa fenolik yang memengaruhi peradangan dan meningkatkan penyembuhan luka dengan memodulasi sitokin, faktor pertumbuhan, MMP, TIMP, iNOS, dan NF- $\kappa$ B. Selain itu beberapa metabolit sekunder dapat meningkatkan regenerasi jaringan dan memulihkan fungsi kulit. Metabolit sekunder juga dapat dimanfaatkan dalam bidang farmasi sebagai senyawa penuntun (*lead compound*) untuk menghasilkan obat yang poten dan memiliki toksisitas minimal. Senyawa-senyawa alami seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, dan fenolik memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid dikenal karena efek antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan proliferasi sel epitel dan kolagen (Jones et al., 2022). Sementara itu, alkaloid menunjukkan aktivitas antimikroba dan mampu merangsang regenerasi sel, yang sangat penting untuk mempercepat penutupan luka (Garcia & Lee, 2020). Terpenoid dan saponin berkontribusi dalam sintesis kolagen dan angiogenesis, yang mendukung pembentukan jaringan baru dan pembuluh darah di area yang terluka (Kim et al., 2019). Selain itu, senyawa fenolik berfungsi dalam modulasi respons imun serta meningkatkan proliferasi fibroblas, yang esensial dalam proses penyembuhan jaringan (Wang et al., 2023). Kombinasi dari berbagai senyawa ini menunjukkan potensi besar dalam terapi penyembuhan luka yang lebih efektif dan aman.

## **METABOLIT SEKUNDER TANAMAN OBAT SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA**

Tanaman yang mengandung metabolit sekunder memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka, baik melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, maupun stimulasi regenerasi jaringan. Berikut beberapa kelompok metabolit sekunder dan perannya dalam penyembuhan luka:

### **a. Flavonoid**

Flavonoid adalah kelompok besar senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan yang termasuk dalam kelas polifenol, dikenal karena memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antimikroba yang kuat. Senyawa ini secara alami banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, teh, biji-bijian, kulit kayu, dan bunga, serta berperan dalam perlindungan tumbuhan terhadap stres lingkungan, seperti radiasi UV, patogen, dan serangga (Panche et al., 2016). Secara kimia, flavonoid memiliki struktur dasar berupa dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh rantai tiga karbon yang biasanya membentuk cincin heterosiklik (C). Berdasarkan struktur dan tingkat oksidasi cincin C, flavonoid diklasifikasikan menjadi beberapa subkelas, antara lain: Flavonol (misalnya, quercetin, kaempferol), Flavon (misalnya, apigenin), Flavanol (misalnya, catechin), Flavanon (misalnya, naringenin), Isoflavon (misalnya, genistein), Anthocyanin (misalnya, cyanidin) seperti Gambar 14.3 (*Dretcanu et al., 2022*).

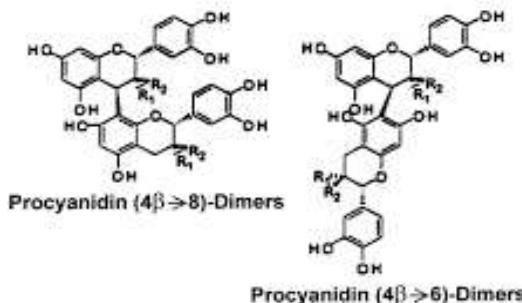
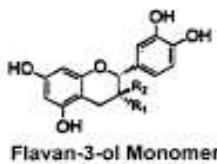
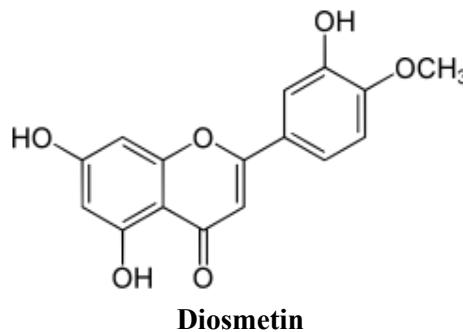


Sumber: Dretcanu et al., 2022

Gambar 14.3. Berbagai Macam Golongan Flavonoid

Dalam konteks penyembuhan luka, flavonoid bekerja dengan menghambat enzim proinflamasi, mengurangi stres oksidatif, serta menstimulasi proliferasi sel fibroblas dan keratinosit, yang berperan penting dalam regenerasi jaringan. Selain itu, flavonoid juga meningkatkan sintesis kolagen dan angiogenesis, yang mempercepat proses epitelisasi luka. Flavonoid berkontribusi pada berbagai tahapan penyembuhan luka, meliputi fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Pada fase inflamasi flavonoid dilaporkan dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6, yang dapat memperlambat proses penyembuhan. Secara alami adanya produksi sitokin proinflamasi timbul dengan adanya respon imun terhadap luka. Munculnya luka yang dianggap akan terjadi infeksi pada kulit sehingga tubuh

mengeluarkan neutrofil untuk memberikan pertahanan terhadap bakteri. Setelah bakteri mati maka akan ada fagosit yang akan mengeliminasi patogen dengan cepat. Namun satu sisi sistem ini akan menyebabkan meningkatnya sitokin penyebab inflamasi tadi. Flavonoid dari buah jeruk seperti Diosmetin yang bersifat antibakteri dapat membantu proses penyembuhan dan penurunan sitokin ini, sehingga senyawa ini bersifat antiinflamasi. Selain itu flavonoid dapat mengurangi stres oksidatif dengan menangkap radikal bebas, sehingga mengurangi kerusakan jaringan (Fang et al, 2024).



Sumber: Fang et al, 2024

Gambar 14.4. Flavonoid Antocyanidine Penyembuh Luka

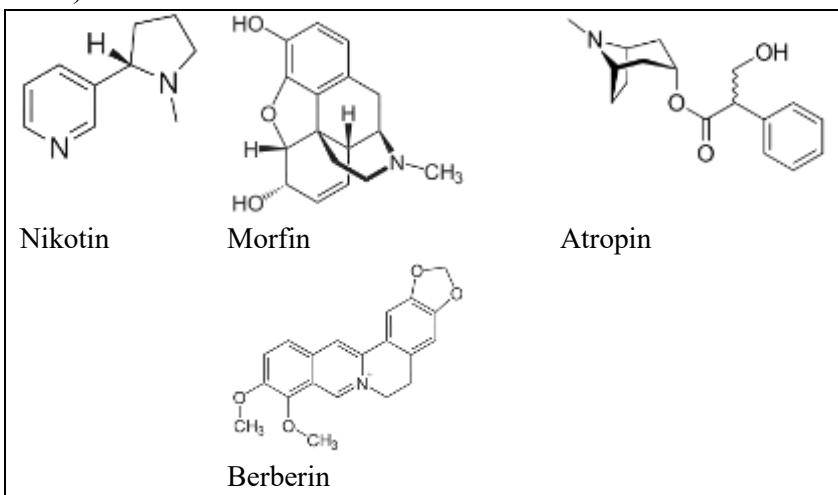
Pada fase proliferasi, flavonoid dapat meningkatkan proliferasi fibroblas, yang penting dalam pembentukan jaringan baru. Dilaporkan aktifitas peningkatan kadar fibroblas sebanyak 8% oleh adanya flavonoid prosianidin dari biji kakao (*Thobroma cacao*). Hal ini disebabkan flavonoid ini merangsang growth factor dan berbagai sitokin EGF, TGF- $\beta$ , IL-1, IL-4, dan IL-8 yang menyebabkan proliferasi sel kulit dan migrasi fibroblas serta matriks ekstra seluler. Selain itu IL-1, IL-4, dan IL-8 menginduksi sintesa kolagen dan proteoglikan. Kemudian adanya efek penyembuhan pada luka setelah pemberian ekstrak daun sirih juga diduga karena adanya aktifitas saponin flavonoid yang memicu vascular endotelial growth factor (VEGF). Kemudian flavonoid juga mempercepat sintesis kolagen untuk memperkuat struktur kulit yang baru terbentuk.

Dilaporkan golongan flavonoid seperti quercetin, kaempferol, dan epigallocatechin gallate (EGCG) telah terbukti meningkatkan ekspresi gen kolagen tipe I melalui aktivasi jalur TGF- $\beta$ /Smad dan penghambatan enzim matrix metalloproteinase (MMP), yang biasanya berperan dalam degradasi kolagen (Bian et al., 2021; Tada et al., 2018). Flavonoid dari daun lamtoro dilaporkan merangsang angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), yang meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke area luka dengan mengubah level molekul proangionik (bFGF, IL-8, PDGF, TGF- $\beta$ , dan VEGF) dan anti angiogenik (angiostatin, thrombospondin-1, endostatin) yang hadir disekitar vaskular, lalu meningkatkan penyusunan ulang kolagen agar luka lebih cepat matang dan tidak meninggalkan bekas luka yang menonjol (Sharma et al., 2022; Wang et al., 2022; Liu et al., 2021; Zhang et al., 2023)

## **b. Alkaloid**

Alkaloid merupakan salah satu kelompok utama metabolit sekunder yang secara alami banyak ditemukan pada tumbuhan,

serta beberapa jenis jamur dan hewan. Senyawa ini umumnya bersifat basa, mengandung satu atau lebih atom nitrogen, dan sering kali berbentuk kristal atau berbentuk garam yang larut dalam air. Alkaloid mempunyai struktur kimia berupa sistem lingkar heterosiklis dengan nitrogen sebagai hetero atomnya. Kebanyakan alkaloid tidak berwarna, pahit, dan bersifat basah. Berdasarkan struktur kimianya, alkaloid dapat diklasifikasikan menjadi berbagai macam, seperti alkaloid piridin (nikotin), indol (reserpin), isoquinolin (morfina), dan tropan (atropin). Dalam konteks penyembuhan luka, alkaloid memainkan beberapa peran penting, antara lain sebagai agen antiinflamasi, antibakteri, dan analgesik. Misalnya, alkaloid seperti berberin dan sanguinarin mampu menghambat pertumbuhan bakteri patogen pada luka, sementara morfina memberikan efek analgesik yang membantu mengurangi nyeri. Selain itu, beberapa alkaloid dapat merangsang aktivitas fibroblas dan meningkatkan angiogenesis, dua proses vital dalam pembentukan jaringan baru dan regenerasi kulit yang rusak (Rathi et al., 2020; Tantry et al., 2021).



Sumber: Garcia & Lee, 2020; Kim et al., 2019

Gambar 14.5. Beberapa Macam Alkaloid Penyembuh Luka

Beberapa alkaloid memiliki kemampuan untuk menghambat mediator inflamasi, seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-6* (IL-6), yang berperan penting dalam proses peradangan. Morfin dan kodein, yang termasuk dalam kelompok alkaloid opiat, tidak hanya berfungsi sebagai analgesik tetapi juga dapat mengurangi produksi sitokin proinflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa morfin dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam model peradangan, sehingga mengurangi rasa nyeri dan mempercepat proses penyembuhan luka (Hunt et al., 2019). Selain itu, alkaloid lain seperti berberin, yang ditemukan dalam tanaman seperti Berberis, juga menunjukkan efek antiinflamasi dengan menghambat jalur sinyal yang mengarah pada produksi TNF- $\alpha$  dan IL-6, sehingga berpotensi digunakan dalam terapi untuk kondisi inflamasi kronis (Zhang et al., 2020). Dengan demikian, alkaloid tidak hanya berfungsi sebagai analgesik tetapi juga sebagai agen antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi peradangan dan nyeri pada luka, menjadikannya pilihan yang menarik dalam pengembangan terapi baru untuk pengelolaan nyeri dan inflamasi.

Alkaloid berperan penting dalam fase proliferasi sel fibroblas, yang merupakan tahap krusial dalam proses penyembuhan luka. Sel fibroblas bertanggung jawab untuk sintesis kolagen dan matriks ekstraseluler, yang mendukung regenerasi jaringan. Beberapa alkaloid, seperti berberin dan morfin, telah terbukti dapat merangsang proliferasi sel fibroblas dan meningkatkan sintesis kolagen. Penelitian menunjukkan bahwa berberin dapat meningkatkan aktivitas fibroblas dengan menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan yang mendukung proliferasi dan migrasi sel, sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Zhang et al., 2020). Selain itu, morfin juga diketahui dapat memodulasi aktivitas fibroblas melalui pengaruhnya terhadap jalur sinyal yang terlibat dalam proliferasi sel, meskipun efek ini sering kali dipertimbangkan dalam

konteks pengelolaan nyeri (Hunt et al., 2019). Dengan demikian, alkaloid tidak hanya berkontribusi dalam mengurangi peradangan dan nyeri, tetapi juga mendukung fase proliferasi sel fibroblas, yang sangat penting untuk pemulihan jaringan yang optimal. Meningkatkan produksi kolagen, yang penting untuk kekuatan dan elastisitas jaringan baru. Beberapa tanaman yang mengandung alkaloid dan aktifitasnya dapat dilihat pada Tabel 14.1 berikut.

Tabel 14.1. Tanaman yang Mengandung Alkaloid sebagai Penyembuhan Luka

Tanaman	Alkaloid Utama	Efek Penyembuhan Luka	Referensi
<i>Moringa oleifera</i>	Moringinine	Mempercepat proliferasi fibroblas dan angiogenesis	Shafie et al, 2022
<i>Papaver somniferum</i>	Morphine, Codeine	Analgesik untuk mengurangi nyeri pada luka	Sanmugam et al, 2017
<i>Jatropha multifida</i>	Jatrophine	Antibakteri dan antiinflamasi	Anani et al, 2016
<i>Strychnos nux-vomica</i>	Strychnine	Meningkatkan regenerasi jaringan dan kontraksi luka	Eldahshan and Abdel-Daim, 2015
<i>Berberis vulgaris</i>	Berberine	Antibakteri kuat untuk mencegah infeksi pada luka	Zhang, et al, 2020

### c. Terpenoid dan Saponin

Terpenoid dan saponin adalah dua kelompok senyawa alami yang memiliki peran penting dalam dunia tumbuhan dan memiliki berbagai aplikasi dalam bidang farmasi, kosmetik, dan

industri makanan. Terpenoid dikenal sebagai isoprenoid, adalah senyawa yang terbentuk dari unit isoprena ( $C_5H_8$ ) dan dapat ditemukan dalam berbagai jenis tanaman. Terpenoid memiliki struktur yang beragam, mulai dari monoterpen ( $C_{10}$ ) hingga sesquiterpen ( $C_{15}$ ) dan diterpen ( $C_{20}$ ), serta senyawa yang lebih kompleks seperti triterpen dan steroid. Senyawa ini dikenal karena aktivitas biologisnya yang luas, termasuk sifat antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan. Terpenoid juga berperan dalam memberikan aroma dan rasa pada tanaman, serta berfungsi sebagai mekanisme pertahanan terhadap herbivora dan patogen (Bohlmann & Keeling, 2008). Sedangkan saponin adalah senyawa glikosida yang terdiri dari gula dan aglikon (bagian non-gula).

Saponin banyak ditemukan dalam berbagai tanaman, termasuk legum dan beberapa jenis umbi-umbian. Senyawa ini dikenal karena kemampuannya membentuk busa ketika dilarutkan dalam air, yang merupakan karakteristik khas saponin. Saponin memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk sifat imunomodulator, antikanker, dan hipokolesterolemik. Selain itu, saponin juga digunakan dalam industri sebagai agen pengemulsi dan deterjen alami (Francis et al., 2002). Kedua kelompok senyawa ini tidak hanya memiliki nilai terapeutik, tetapi juga berkontribusi pada keberagaman biokimia tanaman, yang menjadikannya subjek penelitian yang menarik dalam bidang biologi, farmakologi, dan bioteknologi.

Metabolit sekunder seperti terpenoid dan saponin telah banyak diteliti karena perannya dalam penyembuhan luka. Senyawa ini memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, dan mempercepat regenerasi jaringan, yang membantu dalam proses pemulihan luka secara alami dan efektif. Kedua kelompok senyawa ini berkontribusi dalam berbagai tahapan penyembuhan luka. Terpenoid pada fase Inflamasi berperan sebagai immunomodulator dengan

mekanisme menghambat produksi sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-6) untuk mengurangi peradangan kemudian bertindak sebagai antioksidan untuk menangkal stres oksidatif akibat cedera sedangkan saponin membantu mengurangi respon inflamasi yang berlebihan dan juga sebagai antibakteri alami yang mencegah infeksi bakteri yang memperlambat penyembuhan luka. Pada fase proliferasi terpenoid berperan dalam meningkatkan proliferasi fibroblas untuk pembentukan jaringan baru lalu merangsang angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) yang mempercepat suplai oksigen dan nutrisi ke area luka, sedangkan saponin meningkatkan migrasi sel epitel yang mempercepat penutupan luka dan menstimulasipembentukan matriks ekstrasel untuk regenerasi jaringan kulit. Dan yang terakhir terpenoid fase remodeling dapat meningkatkan sintesis kolagen, memperkuat struktur jaringan yang baru terbentuk dan mencegah pembentukan jaringan parut yang berlebihan, sedangkan saponin dengan aktivitas sama yaitu mempercepat pembentukan jaringan kulit baru dan memiliki efek pelembab alami yang mencegah kekeringan pada area luka (*Referensi: Nguyen et al., 2021; Singh et al., 2023*). Berbagai sumber tanaman yang mengandung terpenoid dan saponin telah terbukti memiliki efek terapeutik dalam penyembuhan luka seperti pada Tabel 14.2 berikut.

Tabel 14.2. Tanaman yang Mengandung Terpenoid dan Saponin sebagai Penyembuhan Luka

Tanaman	Senyawa Utama	Efek Penyembuhan Luka	Referensi
<i>Aloe vera</i>	Aloin (terpenoid)	Antiinflamasi, mempercepat regenerasi jaringan	Li et al., 2017

<i>Panax ginseng</i>	Ginsenosida (saponin)	Stimulasi angiogenesis dan proliferasi fibroblas	Kang et al., 2017
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Glycyrrhizin (saponin)	Antiinflamasi, antibakteri, mempercepat epitelisasi	Leite et al., 2023
<i>Centella asiatica</i>	Madecassoside (terpenoid)	Meningkatkan sintesis kolagen dan angiogenesis	Sharma et al., 2022
<i>Momordica charantia</i>	Charantin (saponin)	Antibakteri dan meningkatkan penyembuhan luka diabetik	Hussan et al., 2014

#### d. Senyawa Fenolik

Senyawa fenolik adalah kelompok besar metabolit sekunder yang secara kimiawi ditandai dengan adanya satu atau lebih gugus hidroksil (-OH) yang terikat langsung pada cincin aromatik (benzena). Senyawa ini secara alami ditemukan dalam berbagai bagian tumbuhan seperti daun, kulit kayu, biji, buah, dan akar, dan berperan penting bagi tanaman dalam pertahanan dirinya terhadap stres lingkungan, seperti serangan mikroba, radiasi UV, atau luka fisik (Cheynier et al., 2013). Senyawa fenolik juga memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, serta stimulasi regenerasi jaringan. Dalam pengobatan luka, fenolik berperan penting dalam mempercepat penyembuhan luka dengan melindungi jaringan dari stres oksidatif dan infeksi, serta meningkatkan regenerasi sel.

Secara sistematis senyawa fenolik berkontribusi dalam berbagai tahapan penyembuhan luka sebagaimana pada fase Inflamasi, proliferasi, dan juga remodeling. Pada tahapan inflamasi senyawa fenolik dapat menurunkan produksi sitokin

proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, sehingga mengurangi peradangan dan menghambat radikal bebas yang dapat memperburuk kerusakan jaringan melalui efek antioksidan. Sedangkan dalam fase Proliferasi senyawa fenolik meningkatkan proliferasi fibroblas, yang membantu pembentukan jaringan baru, merangsang angiogenesis, meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke area luka dan meningkatkan sintesis kolagen untuk mempercepat regenerasi kulit. Pada fase remodeling senyawa fenolik mampu memperbaiki struktur matriks ekstraseluler, sehingga jaringan yang baru terbentuk lebih kuat dan elastis. Kemudian senyawa ini juga mengurangi pembentukan jaringan parut berlebih, sehingga hasil penyembuhan lebih optimal(Davis & Wong, 2019; Zhang et al., 2023). Berbagai sumber tanaman yang mengandung senyawa fenolik telah terbukti memiliki efek terapeutik dalam penyembuhan luka seperti Tabel 14.3. di bawah ini.

Tabel 14.3. Tanaman yang Mengandung Fenolik sebagai Penyembuhan Luka

Tanaman	Senyawa Fenolik Utama	Efek dalam Penyembuhan Luka	Referensi
<i>Hypericum perforatum</i> (St. John's Wort)	Hypericin, Quercetin	Antiinflamasi, meningkatkan epitelisasi	Farasati et al., 2024
<i>Curcuma longa</i> (Kunyit)	Curcumin	Antioksidan kuat, mempercepat sintesis kolagen	Liu et al., 2021
<i>Punica granatum</i> (Delima)	Ellagic acid, Punicalagin	Antibakteri, mempercepat regenerasi	Zekavat et al., 2016

		jaringan	
<b><i>Allium sativum</i> (Bawang putih)</b>	Allicin	Antibakteri, mempercepat angiogenesis	Toygar et al., 2020
<b><i>Camellia sinensis</i> (Teh hijau)</b>	Epigallocatechin gallate (EGCG)	Antioksidan, meningkatkan proliferasi sel kulit	Zawani & Fauzi, 2021

## KESIMPULAN

Tanaman yang mengandung metabolit sekunder baik itu dari golongan flavonoid, saponin, dan fenolik sangat berperan penting dalam mempercepat penyembuhan luka secara alami melalui berbagai mekanisme, termasuk antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan stimulasi regenerasi jaringan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan formulasi berbasis bahan alam yang lebih efektif dalam perawatan luka.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anani K, Adjrah Y, Améyapoh Y, Karou SD, Agbonon A, de Souza C, Gbeassor M. Antimicrobial, Anti-inflammatory and Antioxidant Activities of *Jatropha multifida* L. (Euphorbiaceae). *Pharmacognosy Res.* 2016 Apr-Jun;8(2):142-6. doi: 10.4103/0974-8490.172657. PMID: 27034606; PMCID: PMC4780141.
- Bohlmann, J., & Keeling, C. I. (2008). "Terpenoid biosynthesis and specialized metabolism." *\*Annual Review of Plant Biology\**, 59, 253-279. DOI: 10.1146/annurev.arplant.59.032907.090644.
- Brown, T. & Patel, R. (2021). *Wound Healing Mechanisms and Therapeutic Approaches*. *Journal of Medical Research*, 35(2), 112-125.

- Chen, Y., Zhao, H., & Wang, L. (2020). *Natural Compounds in Wound Healing: A Phytochemical Perspective*. *Phytotherapy Research*, 34(9), 1982-1995.
- Davis, K. & Wong, M. (2019). *Antimicrobial Properties of Secondary Metabolites in Wound Care*. *Journal of Ethnopharmacology*, 220, 67-75.
- Drețcanu, G., Stirbu, I.A., Leopold, N., Cruceriu, D., Danciu, C., Stanila, A., Fărcaș, A., Borda, I. M., Cristian, I., Diaconeasa, Z. (2022). Chemical Structure, Sources and Role of Bioactive Flavonoids in Cancer Prevention: A Review. *Plants*. 11. 1117. doi: 10.3390/plants11091117.
- Eldahshan OA, Abdel-Daim MM. (2015). *Phytochemical study, cytotoxic, analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activities of Strychnos nux-vomica*. *Cytotechnology*. 67(5):831-44. doi: 10.1007/s10616-014-9723-2.
- Fang Y, Xiang W, Cui J, Jiao B, Su X. Anti-Inflammatory Properties of the Citrus Flavonoid Diosmetin: An Updated Review of Experimental Models. *Molecules*. 2024 Mar 28;29(7):1521. doi: 10.3390/molecules29071521. PMID: 38611801; PMCID: PMC11013832.
- Farasati Far B, Gouranmohit G, Naimi-Jamal MR, Neysani E, El-Nashar HAS, El-Shazly M, Khoshnevisan K. The potential role of Hypericum perforatum in wound healing: A literature review on the phytochemicals, pharmacological approaches, and mechanistic perspectives. *Phytother Res*. 2024 Jul;38(7):3271-3295. doi: 10.1002/ptr.8204. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38600756.
- Francis, G., Makkar, H. P. S., & Becker, K. (2002). "Antinutritional factors in plant protein sources: Potential implications for use in non-ruminant livestock." \*Animal Feed Science and Technology\*, 108(1-4), 1-22. DOI: 10.1016/S0377-8401(02)00201-5.

Hunt, J. et al. (2019). "The Role of Opioids in the Management of Pain and Inflammation." *Jurnal Farmasi Indonesia*. Diakses dari [https://perpustakaan.unaja.ac.id/uploaded\\_files/temporary/DigitalCollection/MDYwM2I1ZjY4NTk2YWVmNjk4Y2I3MzlmNGNiZjVlZmFkMzVlODhjMQ=](https://perpustakaan.unaja.ac.id/uploaded_files/temporary/DigitalCollection/MDYwM2I1ZjY4NTk2YWVmNjk4Y2I3MzlmNGNiZjVlZmFkMzVlODhjMQ=).

Hussan F, Teoh SL, Muhamad N, Mazlan M, Latiff AA. *Momordica charantia ointment accelerates diabetic wound healing and enhances transforming growth factor- $\beta$  expression*. *J Wound Care*. 2014 Aug;23(8):400, 402, 404-7. doi: 10.12968/jowc.2014.23.8.400. PMID: 25139598.

Jones, A., Roberts, P., & Smith, J. (2022). *Flavonoids in Wound Healing: Mechanisms and Applications*. *Journal of Herbal Medicine*, 45(3), 215-230.

Kim, S., Park, J., & Lee, H. (2019). *Terpenoids and Saponins: Role in Tissue Regeneration and Wound Repair*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108690.

Kang, J.I., Choi, Y., Cui, CH. et al. Pro-angiogenic Ginsenosides F1 and Rh1 Inhibit Vascular Leakage by Modulating NR4A1. *Sci Rep* 9, 4502 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41115-2>

Liu, X., Zhang, Y., & Chen, Z. (2021). *Curcumin in Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4215.

Leite CDS, Bonafé GA, Pires OC, Santos TWD, Pereira GP, Pereira JA, Rocha T, Martinez CAR, Ortega MM, Ribeiro ML. *Dipotassium Glycyrrhizinate Improves Skin Wound Healing by Modulating Inflammatory Process*. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 14;24(4):3839. doi: 10.3390/ijms24043839. PMID: 36835248; PMCID: PMC9965141.

Long-Jian Li, Si-Qian Gao, Li-Hua Peng, Xia-Rong Wang, Yan Zhang, Zhong-Jie Hu, Jian-Qing Gao. (2017). *Evaluation of efficacy of aloin in treating acute trauma in vitro and in*

- vivo*. Biomedicine & Pharmacotherapy, (88), 1211-1219, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.174>.
- Mohammad Shafie N, Raja Shahriman Shah RNI, Krishnan P, Abdul Haleem N, Tan TYC. Scoping Review: Evaluation of *Moringa oleifera* (Lam.) for Potential Wound Healing in In Vivo Studies. Molecules. 2022 Aug 28;27(17):5541. doi: 10.3390/molecules27175541. PMID: 36080308; PMCID: PMC9457785.
- Mohammad Shafie N, Raja Shahriman Shah RNI, Krishnan P, Abdul Haleem N, Tan TYC. Scoping Review: Evaluation of *Moringa oleifera* (Lam.) for Potential Wound Healing in In Vivo Studies. Molecules. 2022 Aug 28;27(17):5541. doi: 10.3390/molecules27175541. PMID: 36080308; PMCID: PMC9457785.
- Sharma, R., Gupta, N., & Patel, S. (2022). *Centella asiatica and Triterpenoids in Skin Regeneration: A Clinical Perspective*. Journal of Dermatological Science, 58(4), 320-335.
- Supriya, H., Tripathi, Sandeep, Bose, S. (2023). A review of past promises, present realities and a vibrant future for wound dressing from naturally occurring to sustainable materials. RSC Sustainability. 1. 763-787. 10.1039/D3SU00065F.
- Toygar, I., Tureyen, A., Demir, D., & Cetinkalp, S. (2020). Effect of allicin on wound healing: an experimental diabetes model. *Journal of wound care*, 29(7), 388–392. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.7.388>
- Wang, H., Zhao, L., & Chen, X. (2023). *Phenolic Compounds in Skin Healing: A Molecular Approach*. Advances in Pharmacognosy, 29(1), 45-60.
- Zawani, M., & Fauzi, M. B. (2021). Epigallocatechin Gallate: The Emerging Wound Healing Potential of Multifunctional Biomaterials for Future Precision Medicine Treatment

Strategies. *Polymers*, 13(21), 3656.  
<https://doi.org/10.3390/polym13213656>

Zhang, A. et al. (2020). "Berberine: A Review of Its Effects on Inflammation and Pain." *Journal of Ethnopharmacology*, 250, 112500. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112500.

Zhang, T., Xu, Y., & Liu, M. (2023). *Cytokine Modulation by Plant-Derived Metabolites in Wound Healing*. *Molecular Biology Reports*, 50(2), 204-219.

Zekavat O, Amanat A, Karami M, Paydar S, Gramizadeh B, Zareian-Jahromi M.(2016). *Wound Healing Studies Using Punica granatum Peel: An Animal Experimental Study*. *Adv Skin Wound Care.* ;29(5):217-25. doi: 10.1097/01.ASW.0000481116.16998.55. PMID: 27089150.

## PROFIL EDITOR



### **apt. Elsa Trinovita, M.Si.**

Editor lahir di Kota Buntok, Kabupaten Barito Selatan, Provinsi Kalimantan Tengah pada tanggal 03 November 1985. Penulis telah menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Universitas Surabaya dan Program Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Surabaya. Pada tahun 2018 penulis telah menyelesaikan program Magister Herbal konsentrasi Herbal Medik di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Pada tahun 2025 ini, melanjutkan pendidikan Program Doktor Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat. Sekarang ini penulis aktif bekerja sebagai dosen PNS Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya. Selain itu, penulis juga aktif terlibat dalam penelitian maupun pengabdian kepada masyarakat terutama dalam bidang herbal, editor buku, reviewer jurnal, penulis buku dan publikasi jurnal internasional maupun jurnal nasional.

## PROFIL PENULIS



### **Yuni Astuti, M.Pd.**

Penulis lahir di Jakarta. Ia adalah alumnus S1 Pendidikan Biologi, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka (UHAMKA) Jakarta, S2 Pendidikan Biologi Universitas Pendidikan Indonesia (UPI), Bandung, dan saat ini sedang melanjutkan pendidikan S3 di Jurusan Biologi FMIPA Universitas Indonesia, Depok. Sejak tahun 2017 hingga kini, ia mendedikasikan dirinya sebagai dosen tetap di program studi Pendidikan Biologi UHAMKA, Jakarta. Mengampu mata kuliah Struktur Hewan, Fisiologi Hewan, dan Perkembangan Hewan. Selain mengajar, ia menduduki jabatan struktural pada Lembaga Penjaminan Mutu UHAMKA. Aktif sebagai auditor internal UHAMKA dan auditor nasional Perguruan Tinggi Muhammadiyah/Aisyah (PTMA).

**apt. Fajar Fakri, S.Farm., M.S.Farm**

Penulis adalah dosen di Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Menyelesaikan pendidikan S2 di bidang Farmakologi dan Toksikologi di Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung. Fajar menyelesaikan Program Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Padjadjaran, Bandung. Kegiatan penelitian yang pernah dilakukannya antara lain kajian antiangiogenesis beberapa tanaman obat menggunakan model hewan uji embrio ikan zebrafish (*Danio rerio*). Selain itu, juga terlibat dalam penelitian terkait tanaman obat yang berpotensi sebagai antimikroba di daerah panas bumi, Aceh Besar. Serta kajian aktivitas penyembuhan luka dari beberapa minyak atsiri dengan model *in vivo*.

**Benni Iskandar Apt., S.Farm., M.Si., Ph.D**

Penulis lahir di Pekanbaru, pada tanggal 11 Oktober 1989. Ia tercatat sebagai lulusan Magister farmasi Universitas Sumatera Utara (USU) dan menyelesaikan studi S3 farmasi di School of Pharmacy Taipei Medical University (TMU) Taiwan Pada Juli 2024. Anak ke-3 dari Bapak H. Jarjani dan Ibu Hj. Nur'aini Tuti dan suami dari dr. Fitri Renovita. Beliau juga tercatat telah berhasil menerbitkan lebih dari 18 artikel di jurnal internasional bereputasi (Scopus dan WOS), lebih dari 34 artikel di jurnal nasional terindeks SINTA dan memiliki perolehan nilai H-Index 10 pada Maret 2025 di *Google Scholar Indexed* dan *H-index 5* di *Scopus*. Serta telah menghasilkan beberapa buku ber-ISBN dan tercatat aktif mengajar di salah satu perguruan tinggi farmasi di Provinsi Riau.



### **Ns. Debby Hatmalyakin, M.Kep**

Penulis lahir pada tanggal 2 Maret 1993 di Sambas. Penulis menempuh pendidikan di SDN 4 Nagur Sambas, SMPN 2 Sambas dan SMAN 1 Sambas. Penulis melanjutkan studinya S1 dan Ners di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. Penulis melanjutkan studi S2 Keperawatan di Universitas Brawijaya Malang dengan fokus pada area Keperawatan Gawat Darurat. Penulis aktif menulis artikel pada jurnal ilmiah yang berkaitan dengan kasus trauma, menjadi narasumber seminar, aktif sebagai dosen keperawatan di STIKes YARSI, aktif di Himpunan Keperawatan Gawat Darurat dan Bencana (HIPGABI), dan menjadi salah satu instruktur pelatihan gawat darurat (BT&CLS).



### **Ns. Mimi Amaludin, M. Kep.**

Penulis lahir di Lubuk Rawe 1 Mei 1993. Telah menyelesaikan pendidikan Diploma 3 Keperawatan dan S1 Keperawatan di STIKes YARSI Pontianak. Menyelesaikan pendidikan S2 Keperawatan di Universitas Muhammadiyah Banjarmasin pada tahun 2020. Pada tahun 2020 sampai saat ini bekerja sebagai dosen di STIKes YARSI Pontianak. Moto hidup, apapun yang terjadi *life must go on*.



### **Loso Judijanto, SSi, MM, MStats**

Penulis adalah peneliti yang bekerja pada lembaga penelitian IPOSS Jakarta. Penulis dilahirkan di Magetan pada tanggal 19 Januari 1971. Penulis menamatkan pendidikan *Master of Statistics* di *the University of New South Wales*, Sydney, Australia pada tahun 1998 dengan dukungan beasiswa ADCOS (*Australian Development Cooperation Scholarship*) dari Australia. Sebelumnya penulis menyelesaikan Magister Manajemen di Universitas Indonesia pada tahun 1995 dengan dukungan beasiswa dari Bank Internasional Indonesia. Pendidikan sarjana diselesaikan di Institut Pertanian Bogor pada

Jurusan Statistika – FMIPA pada tahun 1993 dengan dukungan beasiswa dari KPS-Pertamina. Penulis menamatkan Pendidikan dasar hingga SMA di Maospati, Sepanjang karirnya, Penulis pernah ditugaskan untuk menjadi anggota Dewan Komisaris dan/atau Komite Audit pada beberapa perusahaan/lembaga yang bergerak di berbagai sektor antara lain pengelolaan pelabuhan laut, telekomunikasi seluler, perbankan, pengembangan infrastruktur, sekuritas, pembiayaan infrastruktur, perkebunan, pertambangan batu bara, properti dan rekreasi, dan pengelolaan dana perkebunan. Penulis memiliki minat dalam riset di bidang kebijakan publik, ekonomi, keuangan, *human capital*, dan *corporate governance*.



**dr. Ardhiyanti Puspita Ratna, M.Biomed**

Penulis merupakan staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Malang. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Pendidikan Dokter dan Profesi Dokter dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang serta merupakan alumni Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Brawijaya Malang. Saat ini penulis ditugaskan sebagai pengampu di Laboratorium Histologi FK UM. Selain itu penulis juga aktif mengajar di Prodi Ilmu Keolahragaan Fakultas Ilmu Keolahragaan UM. Penulis terdaftar sebagai anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI), anggota Perkumpulan Ahli Anatomi Indonesia (PAAI) dan juga tersertifikasi Ahli Ilmu Faal Olahraga Klinis (AIFO-K). Fokus penelitian yang dilakukan pada bidang biomedik, terutama Anatomi-Histologi, masalah degeneratif dan metabolismik, terutama yang berhubungan dengan proses glikasi dan latihan fisik.



**Sudarman Rahman, S.Pd., M.Sc**

Penulis lahir di desa Dongkala kabupaten Buton pada tanggal 3 Januari 1991. Penulis menyelesaikan pendidikan sarjana pada Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Halu Oleo tahun 2014. Penulis menyelesaikan Pendidikan Magister (S2) Program Studi Ilmu Farmasi Peminatan Magister Farmasi Sains dan Teknologi Fakultas

Farmasi Universitas Gadjah Mada tahun 2017 melalui program Beasiswa Unggulan Dosen Indonesia–Dalam Negeri (BUDI-DN). Penulis bekerja sebagai tenaga pengajar non-PNS di Program Studi Farmasi, Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo tahun 2018-2020, kemudian diterima menjadi ASN di Program Studi Farmasi dengan kelompok keahlian di Bidang Kimia Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Palangka Raya pada Desember 2020-sekarang. Penulis aktif mengikuti seminar, mempublikasikan artikel pada jurnal nasional dan internasional bereputasi.



**Arshy Prodyanatasari, M.Pd., C.Ed.**

Penulis merupakan dosen tetap di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri sejak tahun 2011 hingga saat ini. Penulis aktif dalam melaksanakan Tridharma perguruan tinggi, baik pendidikan, penelitian, dan pengabdian masyarakat. Mata kuliah yang diampu, meliputi: Fisika Kesehatan, Ilmu Kesehatan Dasar, Teknologi Analisa Fisika dan Elektrokimia, Analisis Fisikokimia, Sumber Fisis, Ilmu Biomedik Dasar, dan Farmasi Fisika. Penulis juga aktif berkolaborasi dalam menulis buku. Karya buku yang telah terbit, antara lain: Kimia Analisis Bahan Pangan, Biokimia dan Fisika dalam Kebidanan, Pengantar Fisika Kesehatan, Aplikasi Toksikologi dalam Kehidupan Sehari-Hari, Teknologi Sediaan Steril, Ilmu Pendidikan, dan lainnya. Selain aktif kolaborasi menulis buku, saat ini penulis menjadi *Editor in Chief* (EIC) jurnal Al Adawiyyah: Jurnal Sains, Farmasi, dan Kesehatan, serta aktif menjadi *reviewer* di jurnal Internasional (Asian Journal of Research in Nephrology, Asian Journal of Dental Sciences) dan Jurnal Nasional (Jesya, Cerdika, Comserva, Jusindo, dan lainnya). Penulis juga menjadi editor aktif pada penerbit CV. Future Science. Saat ini, penulis juga merupakan Kurator, Pusat Prestasi Nasional, Kementerian Pendidikan Dasar dan Menengah.



### **Didi Nurhadi Illian, S.Farm., M.Si., Apt.**

Penulis merupakan dosen tetap di Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, sejak tahun 2018. Beliau menyelesaikan pendidikan Magister Sains pada Program Studi Magister Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, dengan fokus penelitian tentang kajian aktivitas senyawa bahan alam dari tanaman mangrove terhadap mekanisme jalur siklus sel, apoptosis, serta ekspresi enzim COX-2 pada sel kanker kolorektal. Bidang keahlian utama beliau meliputi farmakologi, toksikologi, imunologi, dan sinyalisisasi kanker. Dalam lima tahun terakhir, beliau telah aktif mempublikasikan hasil penelitian pada jurnal nasional terakreditasi dan internasional bereputasi, serta turut berkontribusi dalam penulisan buku referensi berjudul "Potensi Bahan Alam Untuk Penghambatan Kanker (ISBN: 9786024655204)". Aktif sebagai kepala laboratorium farmakologi. Sejak tahun 2022, keterlibatannya dalam kegiatan penelitian ditunjukkan melalui berbagai riset inovatif yang memperoleh pendanaan hibah kompetitif, baik pada skema nasional maupun institusional yang mencakup studi terkait Imunoterapi Kanker Dan Pengembangan Formulasi Sediaan Topikal Berbasis Bahan Alam.



### **Lina Febrianti, S.Kp., M.Kep, WOC(ET)N**

Penulis merupakan lulusan Profesi Keperawatan Universitas Indonesia tahun 2000, mendapatkan Beasiswa World Council Enterostomal Therapist (WCET) untuk pelatihan Luka, Stoma dan Kontinen, di WOCARE Bogor dan melanjutkan S2 Magister Keperawatan Manajemen Keperawatan di Universitas Andalas tahun 2012. Pengalaman bekerja dimulai sebagai dosen luar biasa FKep Unand dari 2000 s.d sekarang, sebagai Perawat Di Unit Rawat Inap Bedah di RS Dr MDjamil dari tahun 2005 s.d 2020, Di Direktorat Medik dan Keperawatan RS dr. M Djamil Padang dari 2020 s.d sekarang, Perawat Luka Stoma dari 2010 s.d sekarang di RS dr. M Djamil Padang. Praktek Mandiri Luka dan Stoma. Peminatan saya pada Luka, Stoma dan Kontinen, Manajemen

Keperawatan, Paliatif Care dan komunikasi. Sebagai narasumber Luka dan Stoma, Manajemen dan komunikasi, Selalu aktif dalam penelitian terkait peminatan. Pernah mendapatkan penghargaan sebagai Tenaga Kesehatan Teladan (Nakesdan) Profesi Perawat Kategori Rumah Sakit Vertikal di Lingkungan Kementerian Kesehatan. Penulis aktif dalam penelitian yang sudah terpublikasi nasional, internasional dan prosiding nasional dan internasional, serta menulis book chapter.



**apt. Erwi Putri Setyaningsih, M.Si.**

Penulis merupakan dosen pengajar pada Program Studi Sarjana Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta. Jenjang akademik penulis ditempuh dari jenjang S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Muhammadiyah Surakarta. Setelah lulus, penulis melanjutkan studinya di program Magister Herbal Universitas Indonesia. Selain mengajar, penulis aktif mengikuti berbagai kegiatan ilmiah, penelitian, dan pengabdian masyarakat. Selain itu penulis merupakan anggota Ikatan Apoteker Indonesia.



**Dr. apt. I Gusti Agung Ayu Kartika, S.Farm., M.Si.**

Lahir di Mengwi, 26 September 1991. Penulis menempuh Pendidikan Sarjana Farmasi di Program Studi Farmasi FMIPA UNUD (2009-2013), kemudian melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker di Program Studi Profesi Apoteker FMIPA UNUD (2013-2014). Pendidikan Magister dan Doktor Farmasi selanjutnya ditempuh di Sekolah Farmasi ITB di bidang Farmakologi. Penulis juga pernah mengikuti program Sandwich di Sungkyunkwan University dan Mahidol University serta program Post Doctoral di Universitas Gadjah Mada. Saat ini penulis bertugas sebagai dosen Herbal di Program Studi Yoga Kesehatan Fakultas Brahma Widya UHN I Gusti Bagus Sugriwa Denpasar. Penulis pernah mendapatkan pendanaan penelitian dari Direktorat Jenderal Bimbingan Masyarakat Hindu dan Kemendikbudristek. Penulis juga aktif pada kegiatan pengabdian masyarakat seputar Herbal. Saat ini sedang

mengembangkan diri sebagai penulis dan editor buku. Beberapa buku hasil karya penulis yaitu Harmoni untuk Hidup Sehat, Teknologi Kimia Bahan Alam, Etnofarmakologi Ragam Tumbuhan Obat Indonesia, dan Fitoterapi Gangguan Sistem Muskuloskeletal



**apt. Zainur Rahman Hakim, M.Farm**

Zainur Rahman Hakim adalah seorang dosen dan peneliti di bidang farmasi bahan alam di Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. Zainur dilahirkan pada hari Selasa, 14 Februari 1989 di Sampit, Kalimantan Tengah, Indonesia. Penulis telah menyelesaikan studi Sarjana Farmasi, Profesi Apoteker di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Dia mendapatkan gelar Magister Farmasi (M.Farm) di bidang Pengembangan Obat dan Kosmetik Bahan Alam di Universitas yang sama. Pada tahun 2016-2019 penulis pernah bekerja sebagai dosen farmasi di Universitas Muhammadiyah Purwokerto dan saat ini penulis bekerja di Fakultas Farmasi Pancasila, Jakarta sebagai dosen dan peneliti yang aktif melakukan penelitian penemuan obat dan studi biomedis obat bahan alam. Penulis juga aktif menulis dan menerbitkan tulisan di beberapa jurnal ilmiah baik dan juga menjadi editor teknis di Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia dan Reviewer di beberapa jurnal nasional dan internasional.

# POTENSI OBAT BAHAN ALAM

## TERAPI ALTERNATIF PENYEMBUHAN LUKA

Kulit merupakan pelindung utama tubuh sehingga apabila terjadinya luka akan membuka peluang masuknya mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi. Oleh karena itu, buku Potensi Obat Bahan Alam: Terapi Alternatif Penyembuhan Luka disusun dan menampilkan keterbukaan pemikiran terhadap topik dari berbagai sudut pandang bidang keilmuan yang berbeda. Sehingga, pembaca akan mudah dalam memahami konsep luka dan penerapannya. Topik yang dibahas dalam buku ini sebagai berikut:

- Bab 1: Anatomi dan Histologi Kulit
- Bab 2: Fisiologi Kulit
- Bab 3: Jenis Luka
- Bab 4: Luka Bakar
- Bab 5: Luka Insisi
- Bab 6: Fase Penyembuhan Luka
- Bab 7: Mekanisme Seluler dan Molekuler Dalam Penyembuhan Luka
- Bab 8: Mikroorganisme Pada Luka Infeksi Kulit
- Bab 9: Komplikasi Luka
- Bab 10: Farmakoterapi Luka
- Bab 11: Perawatan Luka
- Bab 12: Peran Antioksidan Dalam Penyembuhan Luka
- Bab 13: Aktivitas Tanaman Sebagai Penyembuhan Luka
- Bab 14: Metabolit Sekunder Sebagai Penyembuhan Luka



**FUTURE SCIENCE**

Jl. Terusan Surabaya, Gang 1 A No. 71 RT 002 RW 005,  
Kel. Sumbersari, Kec. Lowokwaru, Kota Malang,  
Provinsi Jawa Timur.  
Website : [www.futuresciencepress.com](http://www.futuresciencepress.com)



**IKAPI**  
IKATAN PENGETAHUAN INDONESIA  
No. 348/JTI/2022

ISBN 978-634-7216-57-1 (PDF)



9

786347

216571