

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka Bakar

2.1.1 Definisi

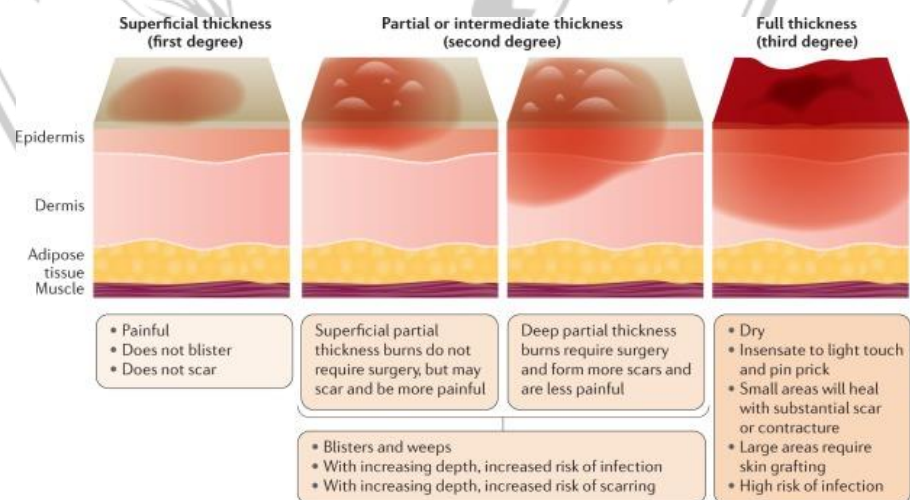
Luka bakar adalah trauma yang menyebabkan kerusakan pada jaringan akibat dari panas. Penyebab luka bakar berasal dari berbagai sumber yang dapat menghasilkan panas, seperti gesekan, radiasi, dingin, bahan kimia, listrik atau benda panas (Jeschke et al., 2020). Organ yang paling sering terkena oleh trauma luka bakar adalah kulit, karena kulit merupakan organ paling *superficial* dan luas yang ada pada tubuh manusia (Żwiercło et al., 2023). Terdapat dua lapisan kulit yang terlibat dalam trauma luka bakar yaitu lapisan epidermis luar yang tipis dan lapisan dermis yang terletak lebih dalam serta tebal (Schaefer & Szymanski, 2023). Dalam evaluasi yang dilakukan untuk menilai luka bakar dan menentukan tatalaksana yang tepat maka luka bakar harus ditentukan dari jenis penyebab luka bakar, luas luka bakar dan derajat kedalaman luka bakar.

2.1.2 Klasifikasi

Secara sederhana klasifikasi luka bakar dibagi menjadi dua yaitu ketebalan parsial (*partial thickness*) dan ketebalan penuh (*full thickness*). Trauma luka bakar parsial diklasifikasikan jika kerusakan jaringan hanya sebatas pada bagian epidermis, bagian luar epidermis, dengan struktur pelengkap masih tetap utuh sebagian. Pada luka bakar dengan klasifikasi parsial atau ketebalan parsial pemulihan akan terjadi paling cepat antara 10

hingga 14 hari dengan resiko pembentukan jaringan parut rendah. Sebaliknya, trauma luka bakar ketebalan penuh diklasifikasikan jika kerusakan akibat luka bakar meluas ke lapisan dermis yang lebih dalam disertai dengan kerusakan struktur pelengkap yang lebih besar. Trauma luka bakar ketebalan penuh menyebabkan perbaikan epitel membutuhkan waktu lebih lama untuk beregenerasi yaitu 3 hingga 6 minggu dengan kemungkinan pembentukan jaringan parut hipertrofik lebih besar (Zwierello et al., 2023).

Pada pembagian klasifikasi yang lebih dalam lagi trauma luka bakar dapat dievaluasi berdasarkan derajat trauma luka bakar dan derajat luka bakar ini juga termasuk ke dalam klasifikasi sederhana ketebalan parsial atau ketebalan penuh. Ketebalan parsial terdiri dari dangkal (derajat I), ketebalan parsial superfisial (derajat IIA), dan ketebalan parsial dalam (derajat IIB). Sedangkan ketebalan penuh terdiri dari luka bakar yang melibatkan seluruh ketebalan kulit dan struktur dari subkutan (derajat III) (Evers et al., 2010; Tolles, 2018).



Gambar 2.1 Klasifikasi Derajat Luka Bakar (Jeschke et al., 2020)

- Ketebalan parsial :

1. Dangkal (derajat I) melibatkan bagian dari epidermis kulit. Warna kulit menjadi merah jambu sampai merah, tidak ada lepuhan, dan kering. Menimbulkan nyeri yang cukup sakit. Pada derajat ini merupakan luka bakar superfisial sehingga sembuh dalam waktu 5 hingga 10 hari tanpa terbentuknya jaringan parut (Evers et al., 2010; Tolles, 2018).
2. Ketebalan parsial superfisial (derajat IIA) melibatkan bagian dermis superfisial, terdapat lepuhan yang merah dan basah. Rasa sakit yang muncul pada derajat ini sangat parah. Penyembuhan luka bakar derajat IIA memerlukan waktu hingga 3 minggu dengan jaringan parut yang minimal (Evers et al., 2010; Tolles, 2018).
3. Ketebalan parsial dalam (derajat IIB) melibatkan bagian dermis yang lebih dalam, dapat berwarna putih atau kuning, kering, dan tidak pucat jika ditekan. Terdapat penurunan sensasi sehingga rasa sakit yang muncul tidak terlalu parah. Penyembuhan luka bakar derajat IIB memerlukan waktu 3 hingga 8 minggu dengan disertai jaringan parut (Evers et al., 2010; Tolles, 2018).

- Ketebalan penuh :

1. Trauma luka bakar derajat III melibatkan seluruh bagian ketebalan kulit dan struktur subkutan kulit. Berwarna putih atau hitam bahkan coklat. Jika ditekan tidak akan terjadi pemucatan. Tekstur luka bakar derajat ini akan kaku dan kering. Rasa sakit yang timbul tidak parah

karena terjadi penurunan sensasi pada kulit. Luka bakar derajat III akan sembuh dalam waktu lebih dari 8 minggu melalui kontraktur dan pada praktiknya luka bakar derajat III memerlukan pencangkokan kulit atau *skin grafting* (Evers et al., 2010; Tolles, 2018).

2.1.3 Etiologi

Penyebab tersering dari trauma luka bakar adalah termal panas yang tergantung pada durasi kontak dan suhu termal. Trauma luka bakar akibat termal dapat dibagi menjadi :

1. Trauma luka bakar akibat cairan panas adalah penyebab paling umum pada luka bakar yang mencakup 70% penyebab luka bakar pada anak dan lanjut usia. Luka bakar akibat cairan panas biasanya akan menimbulkan trauma luka bakar dengan klasifikasi derajat I hingga derajat II (Żwieręto et al., 2023).
2. Trauma luka bakar akibat panas kering atau *dry heat* berasal dari kontak langsung dengan api yang menyala atau adanya pancaran panas yang akan menimbulkan trauma luka bakar dengan klasifikasi ketebalan parsial atau ketebalan penuh tergantung pada intensitasnya dan pada terapisnya diperlukan tindakan pembedahan (Żwieręto et al., 2023).
3. Cedera kontak langsung dengan benda panas. Benda panas dapat berupa logam yang panas seperti pada pekerja pabrik besi-baja. Luka bakar yang dapat ditimbulkan bisa mencapai derajat

III dan memerlukan tindakan pembedahan (Eren et al., 2015; Żwieręło et al., 2023).

Penyebab lain adalah sengatan listrik. Trauma luka bakar yang dapat timbul dari sengatan listrik cukup parah yang ditentukan oleh arus listrik, tegangan listrik, jenis arus, durasi, dan lokasi kontak dengan tubuh. Tulang dan kulit merupakan konduktor yang buruk bagi listrik sehingga listrik dapat menghasilkan panas yang dapat merusak jaringan lokal disekitarnya (Spies & Trohman, 2006; Żwieręło et al., 2023). Arus listrik DC dapat memberikan efek kontraksi otot yang kuat seperti sambaran petir dan Arus AC lebih sering terjadi karena banyak ditemukan di rumah tangga (Bounds et al., 2023). Luka bakar yang dapat timbul umumnya ketebalan parsial (Fish, 2000; Żwieręło et al., 2023).

Bahan kimia juga sebagai penyebab luka bakar. Luka bakar yang ditimbulkan dipengaruhi oleh konsentrasi, durasi kontak, mekanisme kerja bahan kimia dan jumlah. Mekanisme kerja bahan kimia yang dimaksud adalah reduksi dan oksidasi, racun protoplasma, korosi, dan vesikasi sehingga mekanisme kerusakan jaringan mungkin berbeda-beda walau gambaran klinis hampir serupa. Secara umum bahan kimia yang menyebabkan luka bakar diklasifikasikan menjadi asam dan basa (Koh et al., 2017; VanHoy et al., 2023).

2.1.4 Epidemiologi

180.000 kematian akibat luka bakar terjadi setiap tahun yang terjadi di negara dengan penghasilan menengah dan rendah (WHO, 2018).

Perbedaan pendapatan negara rendah, menengah, dan tinggi membuat kesenjangan terhadap akses langsung ke layanan kesehatan. Negara dengan pendapatan rendah mempunyai sumber daya yang sedikit, keterbatasan biaya, kendala geografis untuk mengakses layanan kesehatan (Jeschke et al., 2020). Kelompok anak-anak, laki-laki muda, dan perempuan yang lebih tua merupakan kelompok paling berisiko mengalami luka bakar (Rybarczyk et al., 2017). Prevalensi kasus luka bakar di Indonesia berdasarkan riset Kemenkes RI menduduki peringkat ke-6 untuk kasus luka bakar tidak disengaja (Kemenkes, 2018).

2.1.5 Patofisiologi

A. Efek lokal dari luka bakar

Luka bakar akan menyebabkan berbagai lapisan kulit dan jaringan di bawahnya mengalami nekrosis koagulatif. Fungsi utama kulit adalah sebagai penghalang fisiologis yang melindungi berbagai jaringan yang ada di bawahnya, sehingga kulit secara alami akan membatasi penyebaran kerusakan ke lapisan yang lebih dalam, namun tingkat keparahan kerusakan oleh luka bakar ditentukan oleh suhu, durasi paparan, dan energi yang dipindahkan oleh agen penyebab (Hettiaratchy & Dziewulski, 2004). Terdapat 3 zona lokasi yang biasanya terjadi pada luka bakar :

- Zona koagulasi, merupakan zona dengan kerusakan paling maksimum sehingga terjadi nekrosis jaringan yang permanen akibat dari koagulasi protein penyusunnya;

- Zona stasis, zona yang mengelilingi zona koagulasi dan rusak parah karena transudat vaskular, adanya peningkatan faktor vasokonstriksi, serta terdapat reaksi inflamasi lokal yang membuat jaringan mengalami gangguan perfusi. Zona stasis dapat sembuh pulih atau menjadi nekrosis tergantung pada kondisi lingkungan luka;
- Zona hiperemia, pada zona ini terdapat pelebaran pembuluh darah akibat inflamasi. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan aliran darah ke jaringan sehat dengan sedikit resiko nekrosis, kecuali jika terdapat kondisi sepsis berat atau terjadi hipoperfusi yang berkepanjangan (Hettiaratchy & Dziewulski, 2004; Żwieręto et al., 2023).

B. Efek Sistemik dari Luka Bakar

- Luka bakar yang terjadi pada lebih dari 30% total luas permukaan tubuh (TBSA) akan menyebabkan kondisi hipovolemia yang disertai dengan pembentukan dan pelepasan mediator inflamasi, sehingga terjadi efek sistemik secara berkelanjutan, seperti disfungsi kardiovaskular yang dikenal dengan syok akibat luka bakar. Proses kompleks ini akan mengganggu peredaran darah dan mikrosirkulasi sehingga terjadi edeme pada jaringan yang terbakar maupun yang tidak terbakar. Proses ini tidak dapat diperbaiki walaupun telah diintervensi segera dan dengan dukungan cairan yang cukup. Ekstravasasi plasma merupakan ciri lain luka bakar yang

mengakibatkan peningkatan resistensi pembuluh darah (SVR) dan penurunan aliran darah ke perifer. Hal ini menyebabkan perubahan pada hemodinamik, sehingga curah jantung menurun akibat kurangnya volume plasma dan penurunan ekskresi urin (Żwieręto et al., 2023).

- Syok yang timbul akibat luka bakar menyebabkan perfusi jaringan yang tidak adekuat yang akhirnya pengiriman oksigen, nutrisi, dan pembuangan sisa metabolik jaringan terganggu. Perfusi yang tidak adekuat ini jika terjadi secara berkelanjutan akan menyebabkan kegagalan organ lain (Żwieręto et al., 2023).
- Edema juga dapat terbentuk akibat respon tubuh terhadap luka bakar. Edema terjadi ketika jumlah cairan yang disaring keluar melewati pembuluh darah mikro lebih banyak dibanding jumlah cairan yang masuk. Terdapat dua fase pembentukan edema, yaitu fase primer yang dimulai pada jam pertama setelah luka bakar yang disebabkan oleh adanya peningkatan kadar air pada jaringan yang rusak dan fase kedua terjadi pada 12-24 jam setelah luka bakar yang melibatkan peningkatan aliran cairan yang lebih lambat dan bertahap pada kulit serta pada jaringan lunak yang terbakar dan utuh (Żwieręto et al., 2023).
- Pada luka bakar yang terjadi pada lebih dari 30% TBSA akan menyebabkan penurunan kemampuan transmembran seluler otot rangka. Hal ini terjadi tidak hanya pada lokasi luka bakar, namun

juga dapat terjadi pada lokasi yang tidak terbakar. Penurunan kemampuan transmembran sel pada otot rangka menyebabkan kandungan air dan natrium di dalam sel meningkat. Perubahan ini juga nampak pada syok hemoragik. Perubahan ini juga terjadi pada sel jantung, hati, dan endotel. Hal ini terjadi karena ada 2 kemungkinan, yaitu penurunan adenosin trifosfat (ATP) dan penurunan aktivitas ATPase atau karena peningkatan permeabilitas membran terhadap ion natrium dan peningkatan aktivitas pompa Na/K (Żwieręto et al., 2023).

- Kebutuhan energi menjadi meningkat atau terjadi hipermetabolisme tergantung pada ukuran luka bakar. Pasien dengan luka bakar kurang dari 10% TBSA memiliki pengeluaran energi istirahat yang tetap pada tingkat kondisi fisiologis, namun pada luka bakar yang mencapai lebih dari 40% TBSA akan mempunyai pengeluaran energi lebih besar hingga dua kali lebih besar dari kondisi fisiologis. Peningkatan metabolisme ini akan kembali normal ketika secara bertahap ketika sudah mencapai nilai maksimum (Żwieręto et al., 2023).
- Respon hipermetabolik setelah trauma luka bakar adalah disregulasi metabolik, inflamasi, dan hormonal. Respon ini dipicu oleh peningkatan yang secara persisten dalam sekresi kortisol, katekolamin, dopamin, dan glukagon, serta peningkatan konsentrasi *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), dan *Tumor Necrosis*

Factor (TNF), kaskade komplemen, *Platelet-activating factor* (PAF),serta peningkatan sintesis ROS (Gauglitz et al., 2009). Regulasi metabolisme dalam reaksi hipermetabolik terjadi dalam dua fase yaitu awal (surut) dan akhir (aliran). Fase surut terjadi segera setelah luka bakar dan bertahan selama tiga hari yang ditandai dengan sirkulasi hipodinamik, berkurangnya konsumsi oksigen dan hiperglikemia. Variabel-variabel tersebut akan meningkat secara bertahap hingga fase aliran terjadi dan fase ini akan berlangsung hingga 1 tahun setelah luka bakar (Jeschke et al., 2008).

- Hipermetabolik memiliki efek yang merugikan pada tingkat seluler dan sistemik. Pada tingkat sistemik, hipermetabolik akan mengganggu fungsi dan struktur organ jantung, hati, kulit, otot rangka, sistem kekebalan tubuh, dan sistem transportasi transmembran terganggu. Pada tingkat sel, efek respon hipermetabolik akan meningkatkan termogenesis dengan melepaskan respirasi mitokondri dari fosforilasi ADP menjadi ATP, sehingga panas diproduksi. Secara bersamaan, peningkatan kebutuhan energi akan berefek pada konsumsi oksigen meningkat (Zwierello et al., 2023). Jaringan adiposa pada pasien luka bakar juga terjadi peningkatan kadar *uncoupling protein 1* (UCP1), yang berperan sebagai mediator pada proses termogenesis (Patsouris et al., 2015).

- Gangguan endokrin sesaat setelah luka bakar akan mengubah jalur metabolisme. Ketakolamin akan berefek pada terjadinya hipermetabolisme, di sisi lain peningkatan sekresi kortisol, adrenalin dan glukagon, bersama dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi, menghambat sintesis lemak dan protein (Jeschke et al., 2008). Gangguan metabolisme masih terlihat hingga tiga tahun setelah cedera termal. Pada luka bakar yang parah seperti luka bakar derajat III, hipermetabolisme, dan kekurangan oksigen dalam sel menyebabkan glikosis anaerobik, dimana glukosa diubah menjadi asam laktat (Gore et al., 2000).
- Aktivasi glukoneogenesis menyebabkan peningkatan produksi glukosa yang dimana alanin sebagai substrat utama. Pada kondisi seperti ini maka asam amino akan menjadi “bahan bakar” utama yang berakut pada terciptanya defisit asam amino untuk membangun protein, serta peningkatan ekskresi nitrogen, terutama dalam bentuk urea (Jeschke et al., 2008). Peningkatan aktivitas dari glukoneogenesis memiliki korelasi dengan substrat glukoneogenik, yang terdiri dari gliserol (berasal dari pemecahan triasilgliserol), alanin (berasal dari pemecahan protein) dan laktat (produk glikolisi anaerobik), sehingga terjadi kondisi hiperglikemi pada pasien dengan cedera luka bakar parah. Hal ini semakin diperparah oleh adanya perburukan dari berkurangnya produksi insulin dalam supresi glukosa hati. Pada beberapa kasus ditemukan bahwa terjadi

peningkatan insulin namun tetap terjadi hiperglikemi yang menunjukkan bahwa adanya kondisi resistensi insulin (Cree et al., 2007).

- Cedera luka bakar juga memicu perubahan pada sistem peredaran darah. Jantung mengalami beberapa perubahan fungsi. Ketika cedera luka bakar terjadi, reseptor pada kulit yang rusak memicu respons neurogenik yang memicu proses terjadinya penurunan curah jantung secara cepat. Penurunan awal terjadi segera setelah luka bakar terjadi, yang diikuti dengan peningkatan yang cukup tinggi pada indeks jantung yang terjadi pada hari ketiga setelah cedera luka bakar (Jeschke et al., 2008). Selama masa pemulihan terjadi peningkatan kerja jantung jangka panjang, percepatan detak jantung, dan peningkatan konsumsi oksigen pada miokard. Kondisi stress jantung yang parah yang diikuti oleh depresi miokard yang persisten bisa disebabkan oleh beberapa kondisi seperti hipovolemi, *systemic volume resistance* (SVR) yang tinggi, aliran balik vena rendah, dan efek zat depresan miokard, serta kondisi ini sulit dikembalikan meskipun sudah dilakukan resusitasi cairan (Żwierello et al., 2023).
- Disfungsi urin adalah salah satu konsekuensi dari perubahan fungsi kardiovaskular dan disregulasi endokrin (perubahan sekresi angiotensin, vasopresin, dan aldosteron). Kondisi penurunan curah jantung dan hipovolemi menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) sebagai efek dari berkurangnya aliran darah ke

ginjal. Bentuk manifestasi klinis dari kondisi ini adalah oliguri dan memerlukan penanganan cepat agar tidak terjadi nekrosis tubular akut (ATN), gagal ginjal, dan kematian (Żwierello et al., 2023).

- Pemenuhan nutrisi pada pasien dengan cedera luka bakar sangat penting untuk memenuhi peningkatan konsumsi energi yang merupakan konsekuensi dari respon hipermetabolik. Besar cedera luka bakar berbanding lurus dengan terganggunya proses pencernaan yang disebabkan oleh apoptosis eritrosit (sel yang membentuk epitel usus) dan atrofi mukosa. Penyerapan pada proses pencernaan juga terganggu terutama pada penyerapan glukosa, asam lemak, dan asam amino. Peningkatan permeabilitas usus akibat luka bakar juga memungkinkan perpindahan senyawa yang tidak diinginkan ke aliran darah (Żwierello et al., 2023).
- Respon endokrin lain yang terjadi pada pasien luka bakar parah terjadi perubahan signifikan pada fungsional sumbu hipotalamus-hipofisis. Pada fase awal setelah luka bakar, timbul peningkatan pada hormon stress seperti glukagon, katekolamin, dan kortisol (Gore et al., 2005). Hormon-hormon ini berperan sebagai pemicu terjadinya respon hipermetabolik, katabolik, dan proteolitik tubuh terhadap trauma luka bakar dengan efek yang bermakna pada fungsi kardiovaskular dan berefek juga pada perubahan keseimbangan air-elektrolit. Pada organ tiroid terjadi penurunan produksi pada hormon TSH, T3, T4, hormon paratiroid. Sekresi

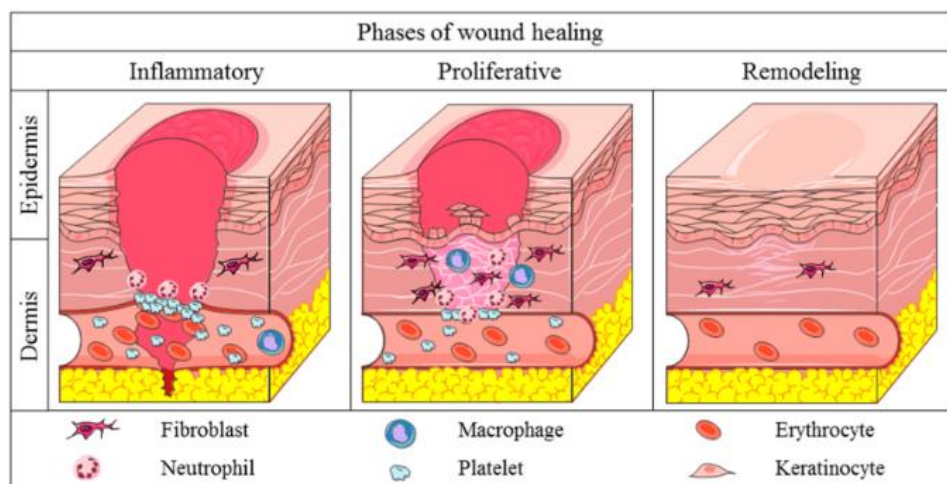
osteokalsin dan testosteron ditemukan terjadi penurunan konsentrasi. Luka bakar yang parah juga mempengaruhi perubahan pada sumbu GH (*growth hormone*) dan IGF-1 (*insuline-like growth factor*) (Jeschke et al., 2005, 2007).

- Luka bakar juga memiliki dampak pada sistem reproduksi pria. Trauma termal mempengaruhi epitel seminiferus dengan terjadinya atrofi sel germinal. Hal ini terjadi karena adanya faktor yang mempengaruhi apoptosis sel germinal dan perubahan pada spermatogenesis seperti penurunan sintesis hormon, peningkatan suhu pada skrotum, trauma sistemik, dan stres oksidatif akibat perfusi yang tidak adekuat. Penurunan konsentrasi testosteron pada darah dapat menyebabkan timbulnya racun testis. Efek toksin dari racun testis dapat diatasi dengan pemberian antioksidan seperti asam askorbat yang juga memiliki efek pengurangan kebutuhan cairan resusitasi pada tubuh (Jeschke et al., 2007; Jewo et al., 2012).
- Dalam segi kekebalan tubuh atau immunitas, luka bakar dapat memicu perubahan pada sistem imun, khususnya pada respon imun seluler. Pada pasien luka bakar terjadi defisiensi imun yang disebabkan oleh gangguan dalam ekspresi reseptor *Granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) di sumsum tulang belakang. Lapisan kulit yang hilang karena luka bakar akan memfasilitasi infeksi pada pasien luka bakar, namun teori penyebab infeksi akibat luka bakar secara dasar disebabkan karena perubahan regulasi pada

sistem imun sehingga pasien luka bakar menjadi lebih mudah terinfeksi oleh bakteri, jamur, dan virus (Żwieręto et al., 2023).

2.2 Penyembuhan Luka (*Wound Healing*)

Penyembuhan luka memiliki tiga fase yang saling tumpang tindih yaitu inflamasi, proliferasi, dan renovasi (*remodeling*).



Gambar 2.2 Proses penyembuhan luka (Gushiken et al., 2021)

a. Fase Inflamasi

Pada fase inflamasi terjadi peradangan dan homeostasis. Trauma yang terjadi pada kulit secara segera akan menginisiasi proses pembekuan yang akan menyebabkan sumbatan bekuan darah fibrin sementara ke lokasi trauma (Reinke & Sorg, 2012). Vasokonstriksi juga terjadi pada area luka selama 5 hingga 10 menit. Reaksi ini mencegah pendarahan lebih lanjut dan juga melindungi luka. Sumbatan fibrin akan membentuk matriks sementara yang berfungsi sebagai pondasi untuk proses penyembuhan lebih lanjut

seperti migrasi leukosit, fibroblas, sel endotel, keratinosis, dan sebagai faktor pertumbuhan (*Growth factor*). Setelah vasokonstriksi berakhir maka terjadilah vasodilatasi yang akan menimbulkan gambaran klinis hiperemia dan edema lokal. Kolagen, sub-endotelium, dan faktor jaringan yang terkena trauma akan merangsang agregasi trombosit dan aktivasi dari degranulasi trombosit. Faktor pertumbuhan dan faktor kemotaktik yang dilepaskan menjadi pelengkap proses homeostasis dan akan menginisiasi peradangan (Ozgok Kangal & Regan, 2023).

Neutrofil akan dikirim ke area luka dalam 24 jam pertama dan akan bertahan selama 2 hingga 5 hari. Neutrofil akan melakukan fagositosis yang selanjutnya akan diteruskan oleh makrofag. Sel fagositik akan melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sel fagositik juga melepaskan protease yang berfungsi dalam menghilangkan jaringan nekrotik dan membunuh bakteri lokal. Neutrofil juga bertindak sebagai kemoatraktan untuk sel lain dan menginisiasi pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah yang banyak sehingga terjadi inflamasi. Makrofag muncul dalam 3 hari setelah trauma dan akan melepaskan *Growth factor*, kemokin, sitokin yang memulai proliferasi sel dan sintesis molekul *Extracellular Matrix* (ECM) (Ozgok Kangal & Regan, 2023).

b. Fase Proliferasi

Fase proliferasi merupakan fase setelah inflamasi yang ditandai dengan pembekuan jaringan granulasi dan pemulihan dari jaringan pembuluh darah. Proliferasi terjadi pada 3 hingga 10 hari pasca truma dan membutuhkan waktu hari hingga mingguan untuk menuntaskannya. Beragam sitokin dan *Growth factor* yang berperan dalam fase proliferasi seperti *transforming growth factor* (TGF- β , termasuk TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3), berbagai interleukin (IL) dan faktor angiogenesis. Pada fase ini yang paling dominan berperan adalah fibroblas dan sel endotel. Selama proses proliferasi sel akan terjadi peningkatan kebutuhan suplai darah yang cukup. Oleh karena itu, terjadi proses angiogenik sebagai respon terhadap peningkatan kebutuhan suplai darah. Respon ini terbentuk akibat dari stimulasi hipoksia lokal, *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), dan trombin serin protease. Pembentukan pembuluh darah baru dibentuk melalui 2 mekanisme yaitu angiogenesis dan vaskulogenesis (Ozgok Kangal & Regan, 2023).

Mekanisme angiogenesis adalah proses “bertunas” yang dapat diartikan bahwa pembuluh darah baru akan tumbuh ke dalam lokasi avaskular dari sel-sel endotel yang berada pada pembuluh darah dewasa yang berdekatan. Namun, mekanisme vaskulogenesis adalah proses *de novo* dimana sel induk akan berdiferensiasi dan

membentuk pembuluh darah baru tanpa adanya tahap “bertunas” dari jaringan pembuluh darah dewasa. Sel induk progenitor pada mekanisme vaskulogenesis ini dikenal sebagai *Endothelial progenitor cells* (EPCs) yang umumnya ditemukan pada sumsum tulang belakang. Perekrutann EPCs akan dimulai setelah cedera yang diperantarai oleh Nitrit oksida (NO), dan *Metalloproteinase matrix* (MMP), terutama MMP-9 untuk mobilisasi EPCs. Kemokin *Stromal cell-derived factor 1* (SDF1-alpha) adalah sinyal utama yang akan memandu EPCs untuk berkumpul di area iskemia. Hasilnya adalah terbentuknya jaringan pembuluh darah baru sebagai penyedia nutrisi, pertukaran gas dan metabolit (Ozgok Kangal & Regan, 2023).

Dimulainya epitelisasi juga terjadi setelah luka yang distimulasi oleh sitokin dan *Growth factor* yang berbeda (Reinke & Sorg, 2012). Keratinosit lokal pada tepi luka dan sel induk epitel pada dasar epitel rambut dan pada kelenjar apokrin ikut berperan dalam proses epitelisasi (Ozgok Kangal & Regan, 2023).

Langkah terakhir dari fase proliferasi adalah pembentukan jaringan granulasi. Proses ini terjadi ketika fibroblas bermigrasi menuju lokasi luka dan berkembang biak di dalam luka. Setelah itu, fibroblas akan menginisiasi matriks sementara yang di dalamnya terdapat kolagen tipe III, glikosaminoglikan, dan fibronektin. Pada jaringan granulasi terdapat kandungan granulosit, fibroblas,

makrofag, kapiler, dan kumpulan kolagen yang terorganisir secara longgar. Jaringan ini akan tampak merah karena merupakan jaringan yang sangat avaskular karena mekanisme angiogenesis belum selesai (Ozgek Kangal & Regan, 2023).

c. Renovasi (*Remodeling*)

Remodeling atau renovasi merupakan fase terakhir dari fase penyembuhan luka yang akan dimulai pada hari ke-21 dan pada umumnya berlanjut hingga waktu 1 tahun (Reinke & Sorg, 2012; Wang et al., 2018). Fase ini merupakan waktu yang krusial karena perlu penjagaan ketat antara sintesis dan degradasi jaringan sehingga gangguan apapun akan menyebabkan terbentuknya luka kronis (Wang et al., 2018). Fase *remodeling* merupakan akhir dari pembentukan jaringan granulasi dan fase dimulainya pematangan luka. Komponen *Extracellular matrix* (ECM) mengalami modifikasi beberapa kali sehingga akan membentuk ECM yang lebih kuat dan terorganisir. Kolagen tipe III yang dibentuk dari matriks akan digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat sehingga kekuatan tarik antar luka secara bertahap akan meningkat. Kolagen akan secara berkelanjutan disintesis selama 4 hingga 5 minggu. Selama proses sintesis kolagen, hidrosilase membutuhkan oksigen dan vitamin C sehingga kondisi seperti hipoksia dan defisiensi vitamin C akan mempengaruhi dari proses penyembuhan luka terutama dalam kekuatan luka. Kekuatan maksimal luka akan terjadi setelah

11 hingga 14 minggu (Wallace et al., 2023). Enzim *Remodeling* matriks seperti MMP memiliki peran penting dalam perbaikan lingkungan mikro matriks lokal bersamaan dengan proses proliferasi, migrasi seluler, dan mekanisme angiogenik. Sisa sel-sel yang terbentuk dari fase sebelumnya akan mengalami apoptosis (Ozgek Kangal & Regan, 2023).

Saat kontraksi luka dimulai, TGF- β 1 akan menstimulasi fibroblas untuk berdiferensiasi menjadi myofibroblas. Myofibroblas juga ikut berpartisipasi dalam kontraksi luka selain mensintesis protein ECM utama seperti kolagen tipe I hingga VI dan XVIII, glikoprotein dan proteoglikan. Myofibroblas memiliki struktur seperti sel otot polos sehingga akan mengekskresikan Actin- α , dan dapat menghasilkan traksi serta kontaktil kuat di seluruh bagian luka. Kontraksi ini akan berkontribusi dalam penyatuan tepi luka dan memungkinkan terjadinya penutupan luka. Myofibroblas akan mengalami apoptosis setelah luka telah terepitelisasi sepenuhnya (Li & Wang, 2011). Aktivitas myofibroblas yang persisten atau berlebihan akan membentuk penyembuhan yang abnormal yang jika berbanding lurus dengan peningkatan sintesis kolagen yang berlebih dan akumulasi ECM akan membentuk “Keloid” dan “bekas luka hipertrofik (Li & Wang, 2011).

Di waktu terakhir penyembuhan, mekanisme angiogenik akan berhenti dan aliran darah berkurang. Aktivitas metabolisme

akut juga akan ikut berhenti. Penyembuhan luka akan membentuk bekas luka yang berkaitan dengan fase peradangan. Komponen pelengkap subepidermal seperti folikel rambut atau kelenjar keringat tidak akan pulih jika trauma luka berapa pada tingkat yang parah (Ozgok Kangal & Regan, 2023).

2.3 Madu

2.2.1 Definisi

Madu adalah zat kental serta manis yang diproduksi oleh lebah, yang biasa dikenal sebagai lebah madu (*Apis mellifera* ; Famili: *Apidae*) . Madu diproduksi oleh lebah untuk disimpan dan memberi makan koloni lebah. Madu dihasilkan oleh lebah dengan cara mengumpulkan dan memurnikan sekresi dari tanaman yang mengandung nektar. Madu merupakan produk alami dari serangga dan memiliki nilai kosmetik, nutrisi, industri, dan dapat digunakan sebagai bahan terapi. Bukti menunjukkan bahwa madu memiliki beberapa efek yang berguna di bidang kesehatan seperti antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antidiabetik, dan madu juga memberikan efek perlindungan pada tubuh. Sejak dahulu secara tradisional madu sering digunakan sebagai pengobatan berbagai kondisi termasuk penyakit mata, infeksi tenggorokan, asma, TBC, cacing, konstipasi, dan luka (Samarghandian et al., 2017). Komposisi madu terdiri dari 181 zat dan terutama adalah fruktosa (38%) dan glukosa (31%) sebagai gula utama dalam madu. Terdapat disakarida lain yang teridentifikasi yaitu maltosa, sukrosa, maltulosa, turanosa, kojibiose, gentibiose, nigerose, laminaribose,

isomaltosa, dan B-trehalose. Terdapat juga trisakarida dalam madu yaitu maltoriosa, centose 3-a5, erlose, isopanoase, isomaltoriose, panose, dan theanderoase (Hussain et al., 2013). Madu juga memiliki enzim, 26 jenis asam amino, protein, flavonoid, asam fenolik, dan komponen lainnya (Hermosín et al., 2003).

2.2.2 Mekanisme Kerja pada Luka Bakar

Madu mengandung berbagai senyawa aktif diantaranya adalah flavonoid, asam organik, asam fenolik, vitamin, dan enzim yang dapat meningkatkan penyembuhan fibroblas (Visavadia et al., 2008). Banyaknya kandungan asam amino yang dimiliki madu dapat mendorong pembentukan kolagen dan deposisi fibroblas (Dryden et al., 2014).

Madu memiliki sifat anti-infeksi berspektrum luas dengan setidaknya 80 spesies mikroorganisme termasuk bakteri Gram positif dan Gram negatif, aerob dan anaerob, beberapa spesies jamur *Aspergillus* dan *Penicillium* dan semua dermatofit umum, serta bakteri yang resisten terhadap antibiotik seperti *Pseudomonas* (Combarros-Fuertes et al., 2020; Zbucnea, 2014).

Madu memiliki beberapa sifat fisiokimia yaitu gula dengan konsentrasi tinggi, hidrogen peroksida, pH rendah, aktivitas air yang rendah, konsistensi yang kenyal, dan flavonoid, serta asam aromatik. Madu memiliki konsistensi yang kenyal dan kental yang menciptakan lapisan permukaan di atas luka menghambat bakteri masuk dan melindungi luka dari dehidrasi. Konsentrasi gula yang tinggi pada madu akan menciptakan gradien osmotik

yang lebih tinggi sehingga menarik cairan melewati jaringan subdermal dan memberikan tambahan sumber glukosa untuk mengembangkan komponen seluler pada area luka (Molan, 2001).

Madu memiliki aktifitas air dengan nilai kurang dari 0.91 aw (*water activity*) yang dapat mencegah dan mengontrol pertumbuhan bakteri pada permukaan luka dan membantu luka mengeluarkan serpihan, debris, dan mikroorganisme serta jaringan nekrotik keluar dari luka. Aktifitas air dengan nilai yang rendah pada madu dapat membantu dalam mengangkut oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan luka dari jaringan ke area luka (Sundoro et al., 2012). Madu juga memiliki pH yang rendah sehingga dapat membantu juga meningkatkan oksigen jaringan dan dapat mendukung makrofag untuk menghancurkan bakteri (Zbuche, 2014). Kandungan flavonoid dan asam aromatik bekerja dengan menghilangkan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan jaringan (Dabas, 2018).]

Hidrogen peroksida yang diproduksi oleh madu berperan dalam mempercepat proses penyembuhan saat madu diaplikasikan pada luka. Senyawa kimia hidrogen peroksida terlibat dalam stimulus untuk proliferasi sel, membantu pertumbuhan sel epitel dan fibroblas dalam memperbaiki kerusakan jaringan, membantu perkembangan kapiler baru pada jaringan yang telah rusak akibat respon inflamasi terhadap luka yang terjadi (Tashkandi, 2021).

Telah dibuktikan bahwa penggunaan madu dapat membantu pengurangan peradangan dan kontraktur bekas luka, dan efek antioksidan madu dalam menghilangkan radikal bebas, diikuti dengan efek antibakteri, pH rendah, viskositas tinggi dan efek higroskopis yang semuanya berkontribusi dalam efektifitas madu dalam terapi luka bakar. Madu memiliki sifat antiinfeksi yang dapat mengaktifkan fagosit, merangsang monosit untuk melepaskan sitokin TNF- α , IL-1, dan IL-6 yang dapat mengaktifkan respon imun terhadap infeksi untuk memulai proses perbaikan jaringan.

Madu juga memiliki aktivitas antiinflamasi, antiedema, dan antieksudatif. Sebagai antiinflamasi, madu bekerja sebagai penghambat komplemen, penghambat produksi nitrat oksida oleh makrofag, inaktivasi dan menekan *reactive oxygen species* (ROS) oleh fagosit, menurunkan kadar stress oksidatif yang disebabkan oleh trauma termal dengan mengendalikan radikal bebas yang dikenal dengan apalbumina-1 (protein yang disekresikan lebah) (Zbucnea, 2014).

2.4 Teh Hijau

2.3.1 Definisi

Teh hijau merupakan jenis teh yang terdiri dari daun serta kuncup *Camellia sinensis* yang belum mengalami proses oksidasi dan pelayuan seperti yang terjadi pada teh hitam atau teh oolong. Teh *Camellia sinensis* telah di budidayakan selama ribuan tahun dan daunnya digunakan dalam

bidang kesehatan dengan tujuan pengobatan. Teh terbukti dapat bermanfaat untuk pencegahan penyakit yang menurunkan daya tahan tubuh manusia serta teh dapat memelihara kesehatan kardiovaskular dan metabolisme tubuh (Khan & Mukhtar, 2013).

Kandungan dalam Teh hijau cukup banyak terutama terdiri dari polifenol, mineral, kafein, sejumlah asam amino, dan karbohidrat. Polifenol dalam teh hijau juga meliputi katekin. Sumber katekin terbaik adalah jenis teh hijau yang tidak difermentasi. Katekin dapat membantu dalam proses antiinflamasi dan antioksidan serta sebagai kemopreventif. Dalam penyembuhan luka termasuk luka bakar katekin sangat baik dalam membantu terapi luka bakar. Salah satu jenis katekin yang dapat membantu penyembuhan luka bakar diantaranya adalah Epigallocatechin-3 Gallat (EGCG) (Musial et al., 2020; Prasanth et al., 2019).

2.3.2 Mekanisme Kerja

Camellia sinensis atau teh hijau memiliki kandungan kimia seperti polifenol (katekin dan flavonoid), alkaloid (teobromin, kafein, teofilin, dll), minyak atsiri, polisakarida, asam amino, lipid, vitamin, dan unsur anorganik. Flavonoid yang merupakan bagian dari polifenol memiliki efek antiinflamasi, antialergi, antimikroba, dan antioksidan yang berpedan dalam penyembuhan luka (Hajiaghaalipour et al., 2013).

Polifenol katekin yang terdapat dalam *Camellia sinensis* akan dimetabolisme dan bersikulasi menjadi turunan sulfat, termetilasi, atau mengalami glukoronidasi menjadi Epigallocatechin gallate (EGCG) dan

epicatechin gallate yang nantinya akan terdapat dalam plasma sebagai bentuk bebas. EGCG dalam teh hijau merupakan senyawa paling banyak dengan bioaktivitas yang sangat baik seperti antioksidan, antiinflamasi dan antimikroba (Xu et al., 2021).

Sifat antioksidan yang diteliti melalui cedera fibroblas yang di induksi oleh H₂O₂ atau radiasi UV sebagai agen induksi stres oksidatif pada sel kulit, EGCG sebagai antioksidan akan meningkatkan aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan plasma *glutathione peroksidase* (GSH-Px) serta menurunkan kadar *malonaldehida* (MDA). EGCG juga membersihkan *reactive oxygen species* (ROS) beracun. Pada luka yang diteliti pada hewan, pemberian EGCG, asam α -lipoat dan campuran nanopartikel emas (AuEA) pada area luka tikus menunjukkan peningkatan kadar protein SOD pada jaringan luka. EGCG juga meningkatkan kadar heme oksigenasi 1 (HO-1) yang merupakan enzim sitoprotektif yang merespon stress seluler yang berefek pada penutupan luka yang efisien dan neovaskularisasi (Adedoyin et al., 2018; Feng et al., 2013; Pires et al., 2019; Xu et al., 2021).

Efek antiinflamasi yang dimiliki oleh *Camellia sinensis* adalah EGCG dalam bentuk asli atau dalam pembalutan luka akan menghambat pembentukan sitokin pro-inflamasi atau menurunkan regulasinya yang dilepaskan ke supernatan sel, seperti IL-1 β , IL-8 dan TNF α . EGCG dalam antiinflamasi menunjukkan penurunan IL-1 β , IL-6 dan TNF α pada jaringan luka. EGCG juga meningkatkan kadar sitokin IL-4 dan IL-10 yang

merupakan sitokin antiinflamasi yang menekan pembentukan sitokin pro-inflamasi (Xu et al., 2021).

Dalam proses penyembuhan luka, infeksi harus dihindari untuk mempercepat penyembuhan luka. Bakteri yang paling umum pada luka biasanya adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Bakteri-bakteri tersebut dapat membentuk biofilm yang akan menyebabkan pembatasan penetrasi terapi antimikroba. EGCG dapat menghambat pembentukan biofilm tersebut. EGCG juga mampu menghambat pertumbuhan bakteri melalui berbagai cara, seperti mengganggu membran sel melalui interaksi dengan protein permukaan, menginduksi stres ROS, menghambat enzim yang relevan, menguraikan metabolit esensial, mengubah struktur dinding sel, dan melepaskan sitoplasma (Xu et al., 2021).

Fibrosis merupakan hasil perbaikan abnormal sebagai respon terhadap kerusakan jaringan kronis yang ditandai oleh peningkatan jaringan ikat fibrosa pada dermis atau subkutis yang merupakan akibat proliferasi fibroblas yang berlebih dan pembentukan serat kolagen. Fibroblas adalah sel mesekim yang memiliki peran penting dalam proses fibrosis. Fibroblas memiliki hubungan dengan *extracellular matrix* (ECM) dan peradangan yang berkontribusi dalam patogenesis fibrosis. Keloid adalah kelainan fibroproliferatif yang merupakan hasil proses penyembuhan luka yang tidak normal. Sintesis kolagen yang tidak normal menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme ECM. EGCG memiliki kemampuan dalam

menghambat produksi dari kolagen tipe I pada fibroblas yang dikultur bersama dengan sel mast. EGCG dengan kemampuan antifibrotiknya ditemukan menekan patologis dari keloid melalui hambatan jalur sinyal *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) (Xu et al., 2021). Melalui perkembangan kultur organ keloid dapat dievaluasi bahwa bioaktif antifibrotik pada jaringan parut yang diterapi dengan EGCG akan menurunkan ukuran keloid, menekan proliferasi intrakeloid, mengurangi produksi kolagen dan menurunkan regulasi transkripsi jalur utama terkait fibrosis, termasuk *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Metaloproteinase matriks-2* (MMP-2), *Metaloproteinase matriks-9* (MMP-9) dan *Tumor Growth Factor- β 2* (TGF- β 2) (Syed et al., 2013).

