

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Luka

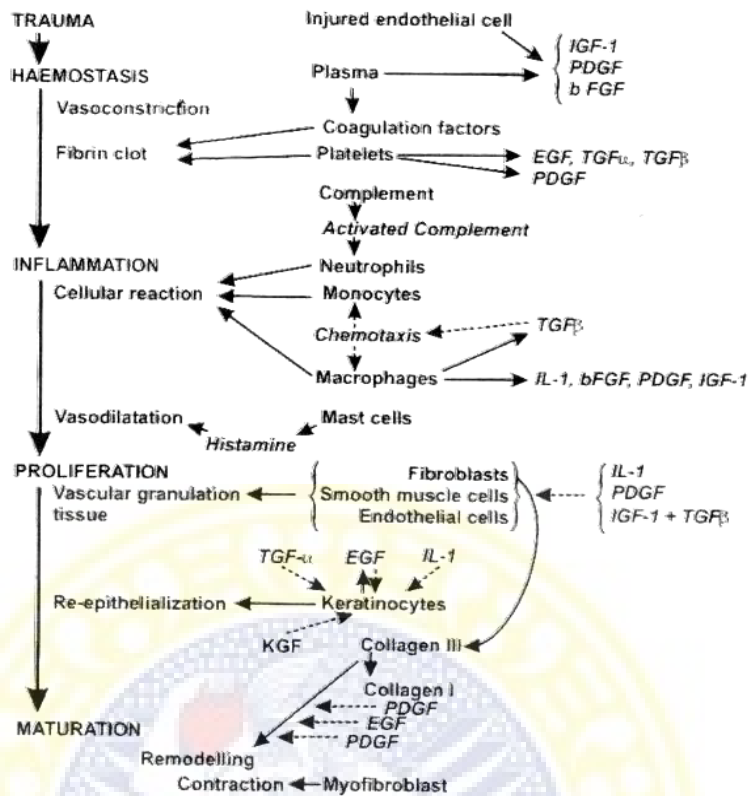
Luka adalah rusaknya struktur dan fungsi anatomis kulit normal akibat proses patalogis yang berasal dari internal dan eksternal dan mengenai organ tertentu (Potter & Perry, 2006). Luka adalah kerusakan kontinuitas kulit, mukosa membran dan tulang atau organ tubuh yang lain. Ketika luka timbul, beberapa efek akan muncul seperti hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ, respon stress simpatis, perdarahan dan pembekuan darah, kontaminasi bakteri, dan kematian sel (Kozier, 1995).

2.2 Proses Penyembuhan Luka

Tubuh secara normal akan berespon terhadap cedera melalui proses peradangan, yang dikarakteristikkan dengan lima tanda utama, yaitu bengkak (*swelling*), kemerahan (*redness*), panas (*heat*), nyeri (*pain*) dan kerusakan fungsi (*functiolaesa*). Proses penyembuhan luka akan dimulai segera setelah terjadinya luka. Adanya luka yang melibatkan sedikit jaringan yang hilang akan mengalami penyembuhan secara primer intension (luka bersih). Berbeda dengan luka yang melibatkan jaringan yang cukup luas, dengan memerlukan bekuan darah yang cukup luas maka penyembuhan yang terjadi adalah secara sekunder intension. Primer intension seringkali dijumpai pada saat tindakan insisi bedah, sedangkan pada sekunder intension misalnya pada penyembuhan soket setelah tindakan pencabutan gigi. Pada pencabutan gigi, kerusakan jaringan selain melibatkan mukosa juga melibatkan kerusakan tulang (Ireland, 2006).

Pada penyembuhan luka melibatkan banyak mediator yang berperan melalui fase-fase penyembuhan yang saling melengkapi sehingga proses perbaikan berlangsung sempurna. Sitokin dan *growth factor* seperti *Tumor Necrotic Factor- α* (TNF- α), *Interlukin-1 α* (IL-1 α), *Interlukin-1 β* (IL-1 β), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF- β 1) sangat berperan dalam proses penyembuhan luka (Cornelissen, 2004).

Luka dikatakan sembuh jika terjadi kontinuitas lapisan kulit dan kekuatan jaringan parut, mampu atau tidak mengganggu untuk melakukan aktifitas normal. Meskipun proses penyembuhan luka sama bagi setiap penderita, namun hasil yang dicapai sangat tergantung pada kondisi biologis masing-masing individu, lokasi serta luasnya luka. Penderita muda dan sehat akan mencapai proses yang cepat dibandingkan dengan kurang gizi, disertai penyakit sistemik seperti pada diabetes melitus (Perry & Potter, 2007)



Gambar 2.1 Penyembuhan luka dan peran sitokin (David, 1995).

Proses penyembuhan luka bersifat dinamis dengan tujuan akhir pemulihan fungsi dan integritas jaringan. Proses penyembuhan luka merupakan hasil akumulasi dari proses yang meliputi koagulasi, inflamasi, sintesis matriks dan substansi dasar, angiogenesis, fibroplasia, epitelisasi, kontraksi dan remodeling. Seringkali pada fase penyembuhan tersebut terjadi overlapping waktu, fisiologi, dan tipe sel. Hal tersebut tergantung pada etiologi penyebab luka, ada tidaknya infeksi, adanya obat atau tindakan yang mengintervensi (Wilson & Clark, 2004).

2.3 Inflamasi

2.3.1 Pengertian Inflamasi

Inflamasi adalah respon fisiologis tubuh terhadap suatu jejas dan gangguan oleh faktor eksternal. Proses inflamasi melibatkan produk derivat dari darah seperti

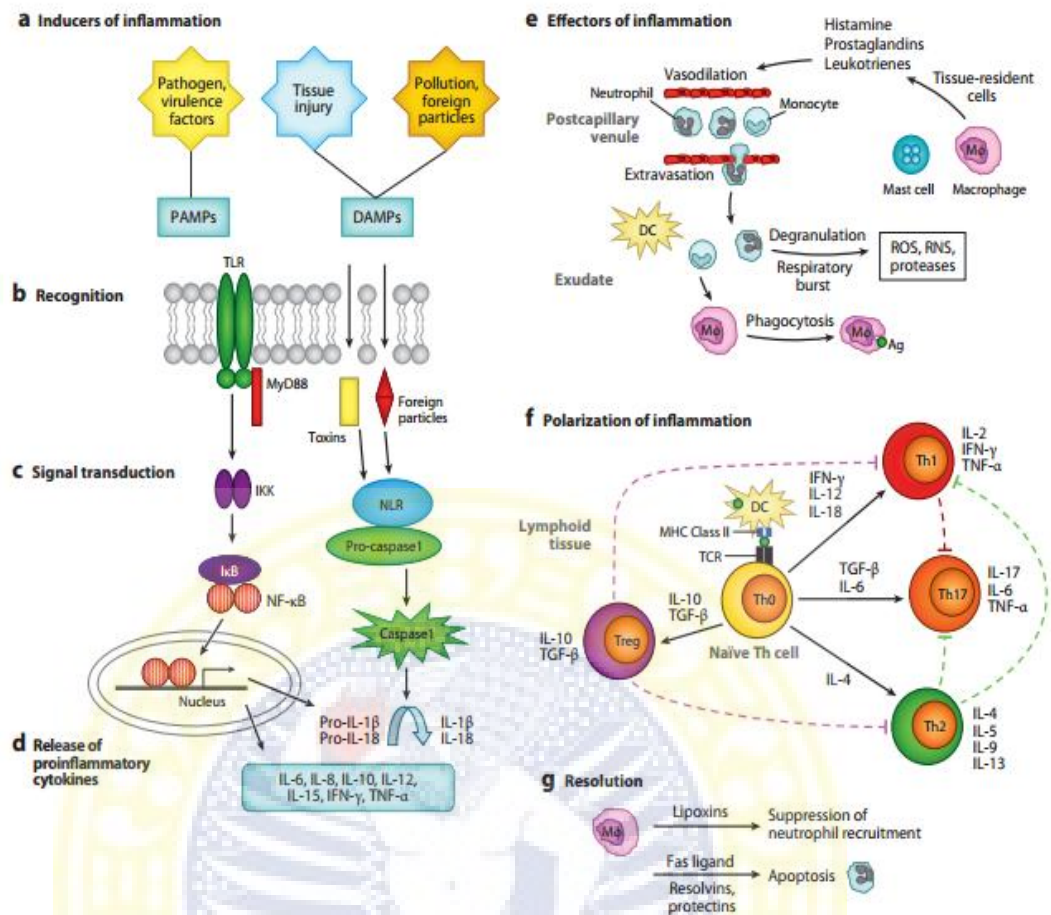
plasma protein, dan leukosit ke dalam jaringan yang terganggu. Pada bagian yang mengalami peradangan akan muncul tanda-tanda seperti rubor atau kemerahan, tumor atau pembengkakan, dolor atau nyeri, calor atau panas dan *functio laesa* atau hilangnya fungsi (Ashley *et al.*, 2012)

Infeksi oleh mikroorganisme diduga sebagai penyebab utama terjadinya respon inflamasi. Namun, kerusakan yang disebabkan trauma dan paparan terhadap zat asing/iritan/polutan dapat menjadi aktivator respon inflamasi (Medzhitov, 2008). Tidak ada perbedaan antara respon inflamasi yang disebabkan oleh infeksi atau trauma, karena keduanya menyebabkan kerusakan sel dan jaringan (Bianchi, 2007).

Fungsi utama respon inflamasi adalah untuk menghancurkan atau mengisolasi penyebab kerusakan jaringan, menghilangkan jaringan yang rusak serta mengembalikan homeostasis jaringan (Medzhitov, 2008).

2.3.2 Mekanisme Inflamasi

Inflamasi merupakan proses imunologis, fisiologis dan *behavioral* yang diatur oleh molekul *signaling* yang disebut sitokin. Pada tahap pertama, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) akan mendeteksi molekul yang diekspresi oleh pathogen, keberadaan molekul ini sangat penting bagi kelangsungan hidup patogen. Alarmin atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) adalah molekul endogen yang akan memberikan sinyal ketika terdapat kerusakan atau nekrosis yang akan dikenali oleh sistem imun bawaan. Pada sistem imun bawaan tidak memiliki kemampuan untuk membedakan *strain* yang berbeda dari patogen dan virulen atau tidaknya *strain* tersebut terhadap *host* (Janeway *et al.*, 2005).



Gambar 2. Mekanisme molekuler pada inflamasi (Ashley *et al.*, 2012).

Sinyal oleh DAMPs akan dikenali oleh reseptor *germ-line encoded* seperti *Toll-like receptors* (TLRs) dan Reseptor NOD-like atau NLRs (Lange *et al.*, 2001). Ketika sinyal dapat dikenali, TLRs akan mengaktifkan jalur signaling yang mengakibatkan aktivasi dari NF- κ B (*Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). transkripsi oleh TLRs dapat ditemukan di setiap sel tubuh, faktor transkripsi ini dalam keadaan inaktif akibat protein inhibitor I κ B. Setelah transduksi sinyal, NF- κ B melepaskan dari protein I κ B dan bertranslokasi ke nucleus. Aktivasi dari NF- κ B tidak membutuhkan sintesis protein baru sehingga memungkinkan respon yang cepat. NLRs intraseluler akan merespon peningkatan

DAMPs dengan memberikan peringatan kepada system imun tubuh akan adanya kerusakan sel dan membantu proses identifikasi terhadap kemungkinan racun atau zat asing (Ashley *et al.*, 2012).

Transkripsi dan translasi gen akan menyebabkan ekspresi dari sitokin proinflamatori seperti interleukin-1-beta (IL-1 β), IL-6, *tumor necrotizing factor-alpha* (TNF- α). Bersama dengan kemokin dan berbagai molekul kostimulatori, memfasilitasi perekrutan sel efektor, seperti monosit, neutrophil ke jaringan yang terganggu. Neutrofil menciptakan suasana sitotoksik dengan melepaskan bahan kimia dari butiran sitoplasma (suatu proses yang disebut degranulasi). Pelepasan bahan kimia secara cepat membutuhkan oksigen dan glukosa yang disebut dengan *respiratory burst*. Bahan kimia toksik yang dilepaskan termasuk *reactive oxygen species* (ROS) dan berbagai proteinase. Bahan-bahan kimia tersebut bersifat destruktif baik bagi patogen maupun host dan menginduksi perubahan jaringan untuk mencegah metastase mikroba (Nathan, 2002). Penelitian oleh Pradeep *et al.*, (2013) pada saliva normal dengan gingivitis menggunakan biomarker stress oksidatif 8-*isoprostane*. Terdapat peningkatan biomarker pada penderita gingivitis. Menunjukkan adanya peran ROS pada inflamasi. Mekanisme oleh sel efektor merupakan penyebab utama kerusakan yang tidak diinginkan pada host (Ashley *et al.*, 2012). ROS yang tidak dapat dinetralkan dapat menghasilkan peroksidasi lipid, merusak DNA melalui pemutusan rantai basis hidrosil, merusak protein yang dapat membantu penyembuhan luka, serta dapat merangsang inflamasi secara terus menerus (Shafie, 2011).

Pada fase akhir inflamasi, tubuh akan berusaha mencegah atau mengurangi kerusakan akibat inflamasi (Serhan & Savil, 2005). Pada inflamasi akut sel

makrofag akan memproduksi prostaglandin dan leukotriene, tetapi dirubah oleh tubuh menjadi lipoksin. Peran lipoksin adalah untuk mencegah perekrutan neutrophil dan meningkatkan infiltrasi monosit ke jaringan, sehingga hal ini dapat meningkatkan proses penyembuhan luka (Ashley *et al.*, 2012).

2.4 Radikal bebas

2.4.1 Definisi Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu atom, gugus, atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit paling luar, termasuk atom hidrogen, logam-logam transisi, dan molekul oksigen. Elektron tidak berpasangan ini, menyebabkan radikal bebas secara kimiawi menjadi sangat aktif. Radikal bebas dapat bermuatan positif (kation), negatif (anion), atau tidak bermuatan (Halliwell dan Gutteridge, 2007).

Sumber radikal bebas bisa berasal dari proses metabolisme dalam tubuh (internal) dan dapat berasal dari luar tubuh (eksternal). Dari dalam tubuh mencakup superoksida (O_2^*), hidroksil ($*OH$), peroksil (ROO^*), hidrogen peroksida (H_2O_2), singlet oksigen (1O_2), oksida nitrit (NO^*), dan peroksinitrit ($ONOO^*$). Dari luar tubuh antara lain berasal dari: asap rokok, polusi, radiasi, sinar UV, obat, pestisida, limbah industri, dan ozon (Togo H., 2004)

Namun demikian, produksi radikal bebas yang berlebihan dan produksi antioksidan yang tidak memadai dapat menyebabkan kerusakan sel-sel jaringan dan enzim-enzim. Kerusakan jaringan dapat terjadi akibat gangguan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas asam lemak atau dikenal sebagai peroksidasi lipid. Aktivitas radikal bebas dapat menjadi penyebab atau mendasari berbagai keadaan patologis. Di antara senyawa-senyawa oksigen reaktif, radikal hidroksil ($*OH$)

merupakan senyawa yang paling berbahaya karena mempunyai tingkat reaktivitas sangat tinggi. Radikal hidroksil dapat merusak tiga jenis senyawa yang penting untuk mempertahankan integritas sel yaitu:

1. Asam lemak tak jenuh jamak (PUFA), merupakan komponen penting fosfolipid penyusun membran sel
2. DNA, merupakan piranti genetik dari sel.
3. Protein, memegang berbagai peran penting seperti enzim, reseptor, antibodi, pembentuk matriks, dan sitoskeleton

Regulasi jumlah radikal bebas secara normal dalam sistem biologis tubuh dilakukan oleh enzim-enzim antioksidan endogenous seperti enzim *Superoxide Dismutase* (SOD), *Glutathion Peroxidase* (GPx), dan *Catalase* (CAT). Pengukuran radikal bebas di dalam tubuh sangat sulit dilakukan karena radikal bebas bereaksi sangat cepat sehingga seringkali dilakukan pengukuran tidak langsung melalui produk turunannya seperti *Mallondialdehyde* (MDA) dan 4-hidroksinonenal (Widyastuti, 2010).

2.5 Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat spesies oksigen reaktif, spesies nitrogen, dan radikal bebas lainnya sehingga mampu mencegah penyakit-penyakit degeneratif seperti kardiovaskular, kanker, dan penuaan. Senyawa antioksidan merupakan substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, dan lemak. Senyawa ini memiliki struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya kepada molekul radikal bebas tanpa

terganggu sama sekali fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai (Halliwell dan Gutteridge, 2007), dan menggolongkan anti-oksidan menjadi tiga tipe yaitu :

1. Antioksidan primer

Senyawa-senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan primer mampu memutus rantai reaksi pembentukan radikal bebas dengan memberikan ion hidrogen atau elektron pada radikal bebas sehingga menjadi produk yang stabil. Senyawa yang digolongkan sebagai antioksidan primer adalah kelompok senyawa polifenol, asam askorbat (vitamin C), kelompok senyawa asam galat, dan tokoferol.

2. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas, menginaktifkan singlet oksigen, menyerap radiasi ultraviolet dan bekerja sinergis dengan antioksidan primer. Senyawa yang digolongkan sebagai antioksidan sekunder adalah asam tiopropionat, dilauril dan distearil ester.

3. *Chelator sequestrants*

Senyawa yang tergolong sebagai *chelator* berfungsi sebagai pengikat logam-logam yang dapat mengkatalis reaksi oksidasi lemak seperti Fe dan Cu. Terikatnya logam-logam tersebut oleh *chelating agent* mampu meningkatkan efisiensi reaksi antioksidan, menghambat oksidasi asam askorbat dan vitamin-vitamin yang larut lemak. Senyawa yang digolongkan sebagai *chelator* atau *chelating agent* adalah asam sitrat, suksinat, oksalat, laktat, malat, tartarat, asam polifosfat, *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA), asam amino dan peptida. Senyawa golongan asam karboksilat

seperti asam sitrat, asam nikotinat, asam salisilat dan asetil salisilat disamping berfungsi sebagai *chelator*, juga memiliki keaktifan sebagai antioksidan. Dari keempat senyawa golongan asam karboksilat tersebut, asam sitrat merupakan antioksidan yang paling efektif dan memiliki sifat sebagai radioprotektor

2.6. *Malondialdehyde* (MDA)

Malondialdehyde sebagai hasil utama peroksidasi lipid akibat stres oksidatif MDA merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid, dan biasanya digunakan sebagai biomarker biologis untuk menilai stres oksidatif (Suryohusodo, 2000). Pada proses peroksidasi lipid, selain MDA terbentuk juga radikal bebas yang lain, tetapi radikal bebas tersebut mempunyai waktu paruh yang pendek sehingga sulit diperiksa dalam laboratorium (Cherubini *et al*, 2005).

Pada tahap degradasi terjadi penyusunan kembali elektron tunggal yang membentuk *malondialdehyde* (MDA). *Malondialdehyde* (MDA) dapat ditemukan dalam darah dan urin yang digunakan sebagai indikator radikal bebas. (Rush *et al*, 2005)

Terminasi adalah tahap akhir dari peroksidasi lemak dapat dilakukan oleh vitamin E dan antioksidan lain dengan memberikan satu elektron untuk membentuk produk nonradikal. Produk nonradikal ini bersifat stabil sehingga tidak dapat mempropagasi reaksi rantai peroksidasi lemak (Rush *et al*, 2005).

2.7 Pemeriksaan Aktivitas AntiOksidan

2.7.1 Metode *β -carotene bleaching*

Metode ini pertama kali digunakan pada tahun 1932 oleh Monaghan dan Schmitt yang membuktikan bahwa beta karoten dapat mencegah oksidasi dari asam linoleat (Burton,1998). Hal ini dikarenakan beta karoten akan langsung bereaksi dengan radikal peroksida yang terbentuk akibat terjadinya oksidasi asam linoleat. Reaksi antara beta karoten dan radikal peroksida dapat secara langsung dibuktikan dengan melihat pemudaran warna jingga karoten. Hal ini dikarenakan radikal peroksida akan menyerang ikatan rangkap terkonjugasi dari beta karoten yang bertanggung jawab atas warna jingga karoten (Utami *et al.*, 2009). Penelitian-penelitian yang menggunakan metode *β -carotene bleaching* untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan diantaranya untuk menentukan aktivitas antioksidan pada biji coklat (Othman, 2005) dan untuk mengevaluasi efek antioksidan pada ekstrak polisakarida pada *Lycium barbarum* (Li, 2007).

Metode *carotene bleaching* merupakan metode untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan berdasarkan pada kemampuan antioksidan untuk mencegah peluruhan warna jingga karoten akibat oksidasi dalam sistem emulsi minyak dan karoten. Dalam pengujian aktivitas antioksidan dengan metode *carotene bleaching* digunakan bahan-bahan utama, seperti beta karoten sebagai indikator aktivitas antioksidan, minyak goreng sebagai sumber radikal bebas, dan senyawa antioksidan ekstrak yang akan di uji sebagai penghambat reaksi oksidasi. Aktivitas antioksidan diuji dengan mengukur absorbansi dari sampel dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 400-500 nm, karena merupakan spektrum panjang gelombang yang paling kuat diserap oleh karotenoid (Utami *et al.*, 2009)

2.7.2 Metode *DPPH Radical Scavenging*

DPPH adalah suatu radikal bebas yang secara komersial tersedia dalam bentuk radikal nitrogen dan mempunyai penghambatan maksimum pada panjang gelombang 515 nm. Saat reduksi, warna larutan akan menghilang dan selanjutnya dapat diukur dengan menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 515 nm (Maydina, 2012).

2.7.3 Metode *TBARS*

Metode *TBARS*, menggunakan pengukuran spektrofotometri dari pigmen merah muda yang dihasilkan melalui reaksi asam *thiobarbituric acid* (TBA) dengan *malondialdehyde* (MDA) dan produk sekunder lainnya dari peroksidasi lipid. Evaluasi absorbansi dilakukan pada panjang gelombang 532 nm untuk mendapatkan sejauh mana degradasi lipid berlangsung (Kulisic *et al.*, 2003)

2.8 Tanaman Pisang Ambon

2.8.1 Klasifikasi

Klasifikasi botani tanaman pisang adalah sebagai berikut:

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae

Keluarga : Musaceae

Genus : Musa

Spesies : *Musa paradisiaca* var. *sapientum*



Gambar 2.3 Tanaman pisang ambon

Jenis pisang dibagi menjadi tiga, yaitu : (Prihatman, 2000)

1. Pisang yang dimakan buahnya tanpa dimasak yaitu *Musa paradisiaca* var. *sapientum*, *Musa nana* atau disebut juga *Musa cavendish*, *Musa sinensis*. Misalnyapisang ambon, susu, raja, *cavendish*, barangan dan mas.
2. Pisang yang dimakan setelah buahnya dimasak yaitu *Musa paradisiaca* forma *typica* atau disebut *Musa paradisiaca normalis*. Misalnya pisang nangka, tanduk, kepok.
3. Pisang berbiji yaitu *Musa brachycarpa* yang di Indonesia dimanfaatkan daunnya. Misalnya pisang batu dan klutuk.
4. Pisang yang diambil seratnya misalnya pisang manila (abaca).

2.8.2 Komposisi dan Manfaat Tanaman Pisang

Kandungan dan manfaat getah batang pisang bersifat mendinginkan. Zat tanin pada getah batang pisang bersifat antiseptik, sedangkan zat saponin berkhasiat mengencerkan dahak. Pisang mengandung tinggi kalium yang bermanfaat melancarkan air seni. Selain itu, juga mengandung vitamin A, B, C, zat gula, air, dan zat tepung (Djoht, 2002). Pada pohon pisang terdapat berbagai kandungan yang dapat memberi manfaat bagi kita. Kandungan allantoin dan tanin yang banyak,

sehingga sering digunakan untuk pengobatan pada luka, laringitis, perdarahan, dan infeksi saluran kencing. Akar dari tanaman ini, sangat bermanfaat untuk nyeri gigi, ulkus dan inflamasi pada intestinal (Pelletier and Kenneth R, 2002). Di dalam getah terdapat kandungan saponin, antrakuinon, dan tanin yang dapat berfungsi sebagai antibiotik dan penghilang rasa sakit. Selain itu, di dalam getah pisang juga terdapat kandungan lektin yang berfungsi untuk menstimulasi pertumbuhan sel kulit. Kandungan-kandungan tersebut dapat membunuh bakteri agar tidak dapat masuk pada bagian tubuh kita yang sedang mengalami luka (Priosoeryanto, 2007).

Lektin merupakan protein yang mempunyai efek sebagai antitumor, obat *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), antimikroba dan bersifat mitogenik. Selain itu, lektin efektif melawan kanker otot pada tikus serta kanker paru-paru manusia dengan dosis masing-masing 5 dan 50 mikrogram, melalui jalur penting pada mitogen dan proliferasi sel T (Peumans *et al.*, 2000). Lektin merupakan kelompok protein yang secara spesifik dapat berikatan dengan bagian karbohidrat tertentu dari molekul glikolipid atau glikoprotein. Mayoritas lektin adalah protein non enzim sehingga tidak mempunyai fungsi katalitik, tetapi ada beberapa lektin yang berlaku sebagai protein enzim dengan peranan katalitiknya.

Tanin berfungsi mengikat dan mengendapkan protein. Tanin juga dipakai untuk menyamak kulit. Dalam dunia pengobatan, tanin berfungsi untuk mengobati diare, menghentikan pendarahan, dan mengobati ambeien. Polifenol alami merupakan metabolit sekunder tanaman tertentu, termasuk dalam atau menyusun golongan tanin. Tanin adalah senyawa fenolik kompleks yang memiliki berat molekul 500-3000. Penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa polifenol dapat mengatur kadar gula darah seperti anti kanker, antioksidan dan anti mikroba (Gunawan dan Mulyani, 2004). Getah pisang juga mengandung flavonoid, yang dapat menembus dinding peptidoglikan, juga dapat menghambat bakteri gram positif yang menghambat penyembuhan luka seperti *Actinomyces viscosus* dan *Streptococcus mutans* (Nur et al., 2013)