

REVIEW SISTEMATIK: PROSES PENYEMBUHAN DAN PERAWATAN LUKA

Handi Purnama*, Sriwidodo, Soraya Ratnawulan

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km 21 Jatinangor
45363 Telp. / Fax. (022) 779 6200
e-mail*: handipuma@gmail.com

Abstrak

Luka merupakan suatu bentuk kerusakan jaringan pada kulit yang disebabkan oleh kontak fisika (dengan sumber panas), hasil dari tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis. Ketika terjadi luka, tubuh secara alami melakukan proses penyembuhan luka melalui kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Proses penyembuhan luka dibagi ke dalam lima tahap, meliputi tahap homeostasis, inflamasi, migrasi, proliferasi, dan maturasi. Akhirnya, pada tahap proliferasi akan terjadi perbaikan jaringan yang luka oleh kolagen, dan pada tahap maturasi akan terjadi pematangan dan penguatan jaringan. Penyembuhan luka juga dipengaruhi oleh faktor-faktor di dalam tubuh, yaitu IL-6, FGF-1, FGF-2, kolagenase, H₂O₂, serta BM-MSCs. Perawatan luka dapat dilakukan dengan menggunakan selulosa mikrobial, balutan luka, maupun modifikasi sistem vakum. Terapi gen juga mulai dikembangkan untuk penyembuhan luka, diantaranya aFGF cDNA, KGF DNA, serta rekombinan eritropoietin manusia. Pengembangan formula dari sistem dan basis yang digunakan juga dilakukan untuk membantu proses penyembuhan luka. Zat aktif dari bahan alam pun akhir-akhir ini gencar dikembangkan sebagai alternatif pengobatan.

Kata kunci : Luka, penyembuhan luka, perawatan luka.

Pendahuluan

Luka merupakan suatu bentuk kerusakan jaringan pada kulit yang disebabkan kontak dengan sumber panas (seperti bahan kimia, air panas, api, radiasi, dan listrik), hasil tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis. Luka menyebabkan gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh.¹ Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan kronik.

Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang waktu 8-12 minggu. Penyebab utama dari luka akut adalah cedera mekanikal karena faktor eksternal, dimana terjadi kontak antara

kulit dengan permukaan yang keras atau tajam, luka tembak, dan luka pasca operasi. Penyebab lain luka akut adalah luka bakar dan cedera kimiawi, seperti terpapar sinar radiasi, tersengat listrik, terkena cairan kimia yang bersifat korosif, serta terkena sumber panas.²

Sementara luka kronik merupakan luka dengan proses pemulihan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat menyebabkan kecacatan. Ketika terjadi luka yang bersifat kronik, neutrofil dilepaskan dan secara signifikan meningkatkan ezim kolagenase yang bertanggung jawab terhadap destruksi dari matriks penghubung jaringan.³ Salah satu penyebab terjadinya luka kronik adalah kegagalan pemulihan karena kondisi

fisiologis (seperti diabetes melitus (DM) dan kanker), infeksi terus-menerus, dan rendahnya tindakan pengobatan yang diberikan.²

Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka. Ketika terjadi luka, tubuh memiliki mekanisme untuk mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional.⁴ Proses penyembuhan luka tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor endogen, seperti umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik. Proses penyembuhan luka dibagi ke dalam lima tahap, meliputi tahap homeostasis, inflamasi, migrasi, proliferasi, dan maturasi.⁵

Pendarahan biasanya terjadi ketika kulit mengalami luka dan menyebabkan bakteri maupun antigen keluar dari daerah yang mengalami luka. Pendarahan juga mengaktifkan sistem homeostasis yang menginisiasi komponen eksudat, seperti faktor pembekuan darah. Fibrinogen di dalam eksudat memiliki mekanisme pembekuan darah dengan cara koagulasi

terhadap eksudat (darah tanpa sel dan platelet) dan pembentukan jaringan fibrin, kemudian memproduksi agen pembekuan darah dan menyebabkan pendarahan terhenti.⁶ Keratinosit dan fibroblas memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Keratinosit akan menstimulasi fibroblas untuk mensintesis faktor pertumbuhan, lalu akan terjadi stimulasi proliferasi keratinosit. Selanjutnya, fibroblas mendapatkan fenotipe miofibroblas di bawah kontrol dari keratinosit. Hal ini dipengaruhi oleh keseimbangan antara proinflamator atau pembentukan faktor pertumbuhan (TGF)- β -dominated.⁷

Homeostasis memiliki peran protektif yang membantu dalam penyembuhan luka. Pelepasan protein yang mengandung eksudat ke dalam luka menyebabkan vasodilatasi dan pelepasan histamin maupun serotonin. Hal ini memungkinkan fagosit memasuki daerah yang mengalami luka dan memakan sel-sel mati (jaringan yang mengalami nekrosis).⁵ Eksudat adalah cairan yang diproduksi dari luka kronik atau luka akut, serta merupakan komponen kunci dalam penyembuhan luka, mengalir luka secara berkesinambungan dan menjaga keadaan tetap lembab. Eksudat juga memberikan luka suatu nutrisi dan menyediakan kondisi untuk mitosis dari sel-sel epitel.⁴

Pada tahap inflamasi akan terjadi udem, ekimosis, kemerahan, dan nyeri.⁸ Inflamasi terjadi karena adanya mediasi

oleh sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan efek terhadap reseptor.

Selanjutnya adalah tahap migrasi, yang merupakan pergerakan sel epitel dan fibroblas pada daerah yang mengalami cedera untuk menggantikan jaringan yang rusak atau hilang. Sel ini meregenerasi dari tepi, dan secara cepat bertumbuh di daerah luka pada bagian yang telah tertutup darah beku bersamaan dengan pengerasan epitel.⁹

Tahap proliferasi terjadi secara simultan dengan tahap migrasi dan proliferasi sel basal, yang terjadi selama 2-3 hari. Tahap proliferasi terdiri dari neoangiogenesis, pembentukan jaringan yang tergranulasi, dan epitelisasi kembali.¹⁰ Jaringan yang tergranulasi terbentuk oleh pembuluh darah kapiler dan limfatik ke dalam luka dan kolagen yang disintesis oleh fibroblas dan memberikan kekuatan pada kulit. Sel epitel kemudian mengeras dan memberikan waktu untuk kolagen memperbaiki jaringan yang luka. Proliferasi dari fibroblas dan sintesis kolagen berlangsung selama dua minggu. Tahap maturasi berkembang dengan pembentukan jaringan penghubung selular dan penguatan epitel baru yang ditentukan oleh besarnya luka. Jaringan granular selular berubah menjadi massa aselular dalam waktu beberapa bulan sampai 2 tahun.¹¹

Dari penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.*¹² terhadap tikus putih, IL-6 berperan dalam proses penyembuhan luka. IL-6 memiliki peran penting di dalam

proses regulasi terhadap infiltrasi leukosit, angiogenesis, dan akumulasi kolagen. Angiogenesis memiliki faktor seperti FGF-1 dan FGF-2 ketika terjadi hipoksia jaringan. FGF-2 bekerja dengan menstimulasi sel endotelial untuk melepaskan aktivator plasminogen dan prokolagenase. Aktivator plasminogen akan mengubah plasminogen menjadi plasmin dan prokolagenase untuk mengaktifkan kolagenase, lalu akan terjadi digesti konstituen membran dasar.¹³ Ekspresi kolagenase menghasilkan proses perbaikan jaringan pada matriks ekstraselular dan juga memiliki peran penting dalam menginisiasi migrasi keratinosit dalam proses penyembuhan luka.¹⁴

H₂O₂ juga dilaporkan memiliki aktivitas yang baik dalam proses penyembuhan luka, melalui penelitian yang dilakukan oleh Roy *et al.*¹⁵ Dalam konsentrasi yang rendah, H₂O₂ memfasilitasi terjadinya angiogenesis luka secara *in vivo*. H₂O₂ menginduksi fosforilasi FAK dalam jaringan yang luka secara *in vivo* dan di dalam lapisan dermal mikrovaskuler sel endotelial. H₂O₂ menginduksi daerah fosforilasi spesifik (Tyr-925 dan Tyr-861) dari FAK. Daerah lain yang sensitif terhadap H₂O₂ adalah daerah autofosforilasi Tyr-397. Faktor parakrin dari stem sel mesenkimal juga berpengaruh terhadap makrofag dan sel endotelial, terutama dalam meningkatkan proses pemulihan luka. *Bone marrow*

derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs) berperan dalam proses pemulihan luka yang dilepaskan dari jaringan dermal fibroblas. BM-MSCs menghasilkan sitokin dan kemokin yang berbeda, termasuk VEGF- α , IGF-1, EGF, faktor pertumbuhan keratinosit, angiopoietin-1, faktor turunan stromal-1, makrofag inflamator protein-1 α dan β , serta eritropoietin. BM-MSCs dalam medium yang telah dikondisikan, secara signifikan dapat meningkatkan migrasi dari makrofag, keratinosit, dan sel endotelial, serta proliferasi dari keratinosit dan sel endotelial, dibandingkan terhadap fibroblas dalam medium yang telah dikondisikan. Jadi melalui penelitian yang telah dilakukan, faktor yang dihasilkan oleh BM-MSCs dari makrofag dan sel endotelial ke dalam luka, meningkatkan proses penyembuhan luka.¹⁶

Perawatan Luka

Perawatan luka dapat dilakukan dengan menggunakan terapi pengobatan. Salah satunya adalah menggunakan selulosa mikrobial yang dapat digunakan untuk luka maupun ulser kronik. Selulosa mikrobial dapat membantu proses penyembuhan, melindungi luka dari cedera lebih lanjut, dan mempercepat proses penyembuhan.¹⁷ Selulosa mikrobial yang diperoleh dari bakteri *Acetobacter xylinum* menunjukkan potensi yang baik dalam sistem penyembuhan luka. Kekuatan mekanik yang tinggi dan sifat fisik yang luar biasa dihasilkan dari struktur nano membran.¹⁸ Metode perawatan luka

lainnya dengan balutan madu untuk pasien trauma dengan luka terbuka, dimana pasien tidak merasakan nyeri dibandingkan dengan penggunaan balutan normal salin-povidon iodin.¹⁹ Selain itu dapat juga dilakukan modifikasi sistem vakum dalam perawatan luka. Pemberian tekanan negatif dapat meningkatkan pengeluaran cairan dari luka, sehingga dapat mengurangi populasi bakteri dan edema, serta meningkatkan aliran darah dan pembentukan jaringan yang tergranulasi. Melalui metode ini, kondisi pasien dapat ditingkatkan karena memberikan rasa nyaman yang lebih baik sebelum prosedur operasi.²⁰

Terapi Gen

Pengembangan dalam dunia farmasi telah mengarah pada proses terapi gen untuk proses penyembuhan luka. Transfeksi dengan aFGF cDNA dapat meningkatkan penyembuhan luka. Percobaan dilakukan terhadap tikus putih dengan gangguan pemulihan luka diabetes yang diinduksi dengan aFGF dan plasmid yang mengkode aFGF. Transfer gen aFGF menghasilkan ekspresi gen dan peningkatan fungsional dalam penyembuhan luka.²¹ Pemulihan luka juga dapat dilakukan dengan transfeksi elektroporatif dengan KGF-1 DNA. KGF merupakan faktor pertumbuhan keratinosit yang menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel epitelial. KGF dihantarkan ke dalam luka melalui injeksi DNA telanjang dengan elektroporasi. Injeksi

tunggal KGF DNA mengkode penggabungan plasmid dengan meningkatkan elektroporasi dan meningkatkan proses pemulihan luka.²²

Selain itu, rekombinan eritropoietin manusia dapat menstimulasi angiogenesis dan penyembuhan luka. Percobaan ini dilakukan terhadap tikus yang diinduksi diabetes. Faktor-faktor yang mempengaruhi adalah ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) mRNA dan sintesis protein, untuk melakukan pemantauan angiogenesis terhadap ekspresi CD31, serta perubahan evaluasi histologis. Eritropoietin memiliki potensi terhadap penyembuhan luka pada penderita diabetes.²³

Pengembangan Formula

Beberapa formula telah dikembangkan untuk dijadikan suatu sistem penghantar bagi obat-obat luka. Triamsinolon asetat yang merupakan golongan kortikosteroid yang biasa dipakai sebagai analgesik antipiretik, dikombinasikan dengan oklusi film polietilen. Oklusi ini diharapkan dapat meningkatkan migrasi dari sel epidermal sehingga menjaga permukaan daerah yang terluka tetap lembab dan memungkinkan proses perbaikan jaringan tanpa merusak fibrin.²⁴

Basis hidrogel juga dapat digunakan dalam membantu proses pemulihan luka. Basis hidrogel memiliki kemampuan yang baik untuk menyerap eksudat luka, memiliki stabilitas yang baik

pada pH asam sehingga baik digunakan untuk pengobatan luka bakar. Basis hidrogel ini dikombinasikan dengan madu dan menghasilkan suatu matriks hidrogel yang baik, karena terjadi inkorporasi dari madu ke dalam basis hidrogel. Basis hidrogel-madu ini digunakan dalam penelitian yang dilakukan oleh Zohdi, *et al.*²⁵ sebagai basis sediaan topikal dari bahan alam untuk tanaman gelam (*Melaleuca* spp.). Selain itu dilakukan pengembangan formulasi dari bahan alam lainnya untuk penyembuhan luka bakar, yaitu ekstrak dari tanaman *Sylibum marianum* yang diteliti oleh Feher *et al.*²⁶ Dalam penelitian yang dilakukan, *Sylibum marianum* digunakan sebagai produk biokosmetik dalam proses perlindungan kulit terhadap sinar matahari untuk mencegah kerusakan kulit akibat radiasi UV dari sinar matahari.

Selain itu, ada beberapa tanaman potensial lain yang memiliki efek untuk mengobati luka bakar. Tanaman *Pistacia lentiscus* yang diteliti oleh Djerrou *et al.*,²⁷ *Anredera cordifolia* atau binahong yang diteliti oleh Kaur *et al.*,²⁸ dan *Morinda citrifolia* atau mengkudu yang diteliti oleh Nayak *et al.*²⁹ juga memiliki aktivitas untuk digunakan dalam proses penyembuhan luka.

Simpulan

Luka merupakan bentuk kerusakan yang terjadi jaringan tubuh. Proses penyembuhan luka dapat terjadi secara alamiah melalui mekanisme penyembuhan

luka. Proses penyembuhan luka dapat dipercepat dengan melakukan perawatan pada luka. Selain itu telah dikembangkan teknik terapi gen dengan menggunakan gen yang spesifik untuk proses penyembuhan luka. Pengembangan juga dilakukan terhadap formula untuk membantu proses penyembuhan luka, dari pengembangan basis dan juga pengembangan zat aktif dari herbal. Oleh karena itu melalui ulasan jurnal ini dapat dikembangkan dan ditelusuri formula basis yang sesuai untuk zat aktif sehingga dapat meningkatkan efektivitas dari proses penyembuhan luka.

Daftar Pustaka

1. Morris, P. J., Malt, R. A. *Oxford Textbook of Surgery*. Oxford University Press. New York. 1990.
2. Baxter, C. *The Normal Healing Process. In: New Directions in Wound Healing*. NJ: E.R. Squibb & Sons, Inc. Princeton. 1990.
3. Kaplan, N. E., Hentz, V. R. *Emergency Management of Skin and Soft Tissue Wounds*. Little Brown. Boston.
4. Ferreira, M.C., Tuma, P., Carvalho, V. F. Kamamoto, F. Complex Wounds. *Clinics*. 2006; 61: 571-578.
5. Diegelmann, R. F., Evans, M. C. Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. *Frontiers in Bioscience*. 2004; 9:283-289.
6. Mathur, A., Bains, V. K., Gupta, V., Jhingran, R., Singh, G. P. Evaluation of Intrabony Defects Treated with Platelet-Rich Fibrin or Autogenous Bone Graft: A Comparative Analysis. *European Journal of Dentistry*. 2015; 9(1):100-8.
7. Werner, S., Krieg, T., Smola H. Keratinocyte-Fibroblast Inter-actions in Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 127: 998-1008.
8. Alvarenga, M.B., Francisco, A.A., Oliveira, S. M. J. V., Silva, F. M. B.; Shimoda, G. T., Damiani, L. P. Episotomy healing assesment: Redness, Oedema, Ecchymosis, Discharge, Approximation (REEDA) Scale Reliability. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2015; 23(1):162-8.
9. Bigliardi, P. L., Neumann, C., Teo, Y. L., Pant, A., Bigliardi-Qi, M. Activation of the δ -opioid Receptor Promotes Cutaneous Wound Healing by Affecting Keratinocyte Intercellular Adhesion and Migration. *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172:501-4.
10. Schreml, S., Szeimies, R., Prantl, L., Landthaler, M., Babilas, P. Wound Healing in the 21st Century. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(5): 866-881.
11. Zhang, J., et. al. Exosomes Released from Human Induced Pluripotent Stem Cells-derived MSCs Facilitate Cutaneous Wound Healing by Promoting Collagen Synthesis and Angiogenesis. *Journal of*

- Translational Medicine*. 2015; 13:49.
12. Lin, Z., Kondo, T., Ishida Y., Takayasu T., Mukaida, N. Essential Involvement of IL-6 in The Skin Wound-healing Process as Evidence by Delayed Wound Healing in IL-6 Deficient Mice. *Journal of Leukocyte Biology*. 2003; 73: 713-721.
 13. Tonnesen, M. G., Feng X., Clark R. A. F. Angiogenesis in Wound Healing. *JID Symposium Proceedings*. 2000; 5(1): 40-46.
 14. Inoue, M., Kratz, G., Haegerstrand, A., Stahle-Backdahl, M. Collagenase Expression is Rapidly Induced in Wound-Edge After Keratinocytes After Acute Injury in Human Skin, Persists During Healing, and Stops at Re-Epithelialization. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1995; 104(4): 479-483.
 15. Roy S., Khanna S., Nallu K., Hunt, T. K., Sen, C. K. Dermal Wound Healing is Subject to Redox Control. *Molecular Therapy*. 2006; 13(1): 211-220.
 16. Chen, L., Tredget, E. E., Wu, P. Y. G., Wu, Y. Paracrine Factors of Mesenchymal Stem Cells Recruit Macrophages and Endothelial Lineage Cells and Enhance Wound Healing. *Plos One*. 2008; 3(4): 1-12.
 17. Djaprie, S. M., Wardhana, A. Dressing for Partial Thickness Burn Using Microbial Cellulose and Transparent Film Dressing : A Comparative Study. *Jurnal Plastik Rekonstruksi*. 2013; 2(2):89-95.
 18. Czaja, W., Krystynowicz, A., Bielecki, S., Brown, R. M. Microbial Cellulose - The Natural Power to Heal Wounds. *Biomaterials*. 2006; 27: 145-151.
 19. Zulfa, Nurachmah, E., Gayatri, D. Perbandingan Penyembuhan Luka Terbuka Menggunakan Balutan Madu atau Balutan Normal-Salin-Povidone Iodine. *Jurnal Keperawatan Indonesia*. 2008; 12(1):34-39.
 20. Mahandaru, D., Seswhandana, R. The Simplest Modified Vacuum Assisted Closure to Treat Chronic Wound : Serial Case Report. *Jurnal Plastik Rekonstruksi*. 2012; 1(2):117-122.
 21. Sun, L, *et al*. Transfection with aFGF cDNA Improves Wound Healing. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1997; 108(3): 313-318.
 22. Marti, G., *et al*. Electroporative Transfection with KGF-1 DNA Improves Wound Healing in A Diabetic Mouse Model. *Gene Therapy*. 2004; 11: 1780-1785.
 23. Galeano, M., *et al*. Recombinant Human Erythropoietin Stimulates Angiogenesis and Wound Healing in The Genetically Diabetic Mouse. *Diabetes*. 2004; 53: 2509-17.
 24. Eaglstein, W. H., Mertz, P. M. New Method for Assessing Epidermal Wound Healing: The Effects of Triamcinolone Acetonide and Polyethelene Film Occlusion. *The*

- Journal of Investigative Dermatology*. 1978; 71(6):382-4.
25. Zohdi, R. M., Zakaria, Z. A. B., Yusof, N., Mustapha N. M., Abdullah, M. N. H. Gelam (*Melaleuca* spp.) Honey-Based Hydrogel as Burn Wound Dressing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012; 1-7.
26. Feher, P., et. al. Topical Application of *Silybum Marianum* Extract. *Jurnal Medical Aradean*. 2011; 14(2):5-8.
27. Djerrou, Z., et al. Effect of Virgin Fatty Oil of *Pistacia Lentiscus* on Experimental Burn Wound's Healing in Rabbits. *Afr. J. Trad. CAM*. 2010; 7(3): 258-263.
28. Kaur, G., Utama, N. V., Usman, H. A. Effect of Topical Application of Binahong [*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis] Leaf Paste in Wound Healing Process in Mice. *Althea Medical Journal*. 2014; 1(1): 6-11.
29. Nayak B. S., Sandiford, S., Maxwell, A. Evaluation of the Wound-healing Activity of Ethanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. Leaf. *eCAM*. 2009; 6(3): 351-356.