

KARYA AKHIR

**EFEK EKSTRAK *CHANNA STRIATA* TERHADAP NILAI ALBUMIN PADA
TIKUS HIPERGLIKEMIA YANG MENGALAMI PERLUKAAN AKUT**

***THE EFFECTS OF CHANNA STRIATA EXTRACTS ON ALBUMIN VALUE IN
HYPERGLYCEMIC RATS WITH ACUTE INJURY***

Ni Luh Eka Suprapti



**DEPARTEMEN ILMU GIZI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**EFEK EKSTRAK *CHANNA STRIATA* TERHADAP NILAI ALBUMIN
PADA TIKUS HIPERGLIKEMIA YANG MENGALAMI PERLUKAAAN
AKUT**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Pendidikan Dokter Spesialis

Ni Luh Eka Suprapti

Kepada

**DEPARTEMEN ILMU GIZI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**EFEK EKSTRAK *CHANNA STRIATA* TERHADAP NILAI ALBUMIN PADA TIKUS
HIPERGLIKEMIA YANG MENGALAMI PERLUKAAN AKUT**

Disusun dan diajukan oleh:

Ni Luh Eka Suprapti
Nomor Pokok : C175181005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 08 Oktober 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I

Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)

NIP. 195610201985032001

Pembimbing II

dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK

NIP. 197607042002121003

Ketua Program Studi,

Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)

NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof. dr. Busy, Ph.D, Sp.M, M.Med.Ed

NIP.196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Ni Luh Eka Suprpti

Nomor Induk Mahasiswa: C175181005

Program Studi: Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2021

Yang menyatakan,



Ni Luh Eka Suprpti

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph, Sp.GK (K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik dan pembimbing karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai sebagai dosen pembimbing akademik dan penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai dosen pembimbing akademik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen pembimbing akademik dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.
5. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai dosen pembimbing akademik dan pembimbing karya akhir untuk semua masukan, bimbingan dan nasehat selama proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM sebagai penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui masukan dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

7. Orangtua tercinta, Bapak Alm. I Made Dharma dan Ibu Ni Made Sunartini atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.
8. Saudara tercinta, I Made Dwidja A, SE untuk dukungan dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani proses pendidikan.
9. Teman seangkatan periode Juli 2018, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan do'a yang kebersamai kita selama pendidikan.
10. Rekan peneliti dr. Caroline Prisilia Marsella dan dr. Nur Fitriana atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
11. Pak Mus dan pak Wani, sebagai staf laboratorium hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas bantuannya selama proses penelitian.
12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Ni Luh Eka Suprapti

ABSTRAK

Latar Belakang: Pasien dengan hiperglikemia sering dihadapkan pada penyembuhan luka yang lambat karena sirkulasi yang kurang baik. Asupan protein penting dalam proses penyembuhan luka dan ikan *Channa striata* (*C. striata*) telah banyak digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka. Tujuan: Mengevaluasi efek ekstrak *C. striata* (Pujimin Plus®) terhadap kadar albumin pada tikus hiperglikemik yang mengalami perlukaan akut. *Metode:* percobaan terkontrol secara acak dilakukan pada 30 tikus wistar jantan dewasa (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik yang diinduksi streptozotocin. Tikus sengaja dilukai, dan kadar albumin dievaluasi secara teratur. 15 ekor tikus pada kelompok intervensi diberi ekstrak *C. striata* (Pujimin Plus®), dan kelompok kontrol diberikan plasebo selama 10 hari. *Hasil:* Kadar albumin kelompok intervensi lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, pada hari ke-3 ($2,42 \pm 0,08$ vs $2,38 \pm 0,16$ gr/dL, $p > 0,05$) dan hari ke-10 ($2,66 \pm 0,36$ vs $2,46 \pm 0,13$ gr/dL $p > 0,05$). Penurunan kadar albumin pada hari ke-3 kelompok intervensi lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol ($-0,24 \pm 0,23$ vs $-0,52 \pm 0,28$ gr/dL, $p > 0,05$). Dari hari ke-3 sampai hari ke-10, kadar albumin meningkat lebih tinggi pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($0,24 \pm 0,39$ vs $0,08 \pm 0,19$ gr/dL, $p > 0,05$). *Kesimpulan:* Ada kemungkinan efek positif ekstrak *C. striata* (Pujimin Plus®) terhadap kadar albumin setelah perlukaan akut pada tikus hiperglikemik.

Kata kunci: *Channa striata*, albumin, hiperglikemia, streptozotocin

ABSTRACT

Background: Patient with hyperglycemia is often faced with slow healing of wounds due to poorer circulation. Protein intake is important in wound healing process and *Channa striata* (*C. striata*) fish has been widely used to accelerate wound healing. *Aim:* To evaluate the effect of *C. striata* extract (Pujimin Plus[®]) on albumin levels in hyperglycemic rats experiencing acute injury. *Method:* a randomized controlled experiment was performed on 30 streptozotocin-induced hyperglycemic, adult-male wistar rats (*Rattus norvegicus*). Rats were intentionally wounded, and albumin level was evaluated regularly. 15 rats in the intervention group were given *C. striata* extract (Pujimin Plus[®]), and the control group received placebo for 10 days. *Results:* The albumin levels on intervention group were higher than the control group, on Day-3 (2.42 ± 0.08 vs 2.38 ± 0.16 gr/dL, $p > 0.05$) and Day-10 (2.66 ± 0.36 vs 2.46 ± 0.13 gr/dL $p > 0.05$). The reduction in albumin level on D-3 of the intervention group was less than the control group (-0.24 ± 0.23 vs -0.52 ± 0.28 gr/dL, $p > 0.05$). From D-3 to D-10, the albumin level rose higher in the intervention group compared to the control group (0.24 ± 0.39 vs 0.08 ± 0.19 gr/dL, $p > 0.05$). *Conclusion:* There is a possible positive effect of *C. striata* extract (Pujimin Plus[®]) on albumin level following acute injury in hyperglycemic rats.

Keywords: *Channa striata*, albumin, hyperglycemia, streptozotocin

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GRAFIK.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Hipotesis Penelitian	5
BAB II Tinjauan Pustaka	6
2.1 Hiperglikemia	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Diagnosis.....	7
2.1.4 Patofisiologi	9
2.1.5 Dampak Hiperglikemia Terhadap Fungsi Organ	15
2.2 Luka.....	22
2.2.1 Definisi.....	22
2.2.2 Klasifikasi.....	22
2.2.3 Fase Proses penyembuhan luka	24
2.3 Dampak Hiperglikemia pada Proses Penyembuhan Luka.....	28
2.4 Resiko infeksi pada hiperglikemia yang mengalami luka	30

2.5 <i>Channa striata</i>	33
2.5.1 Ekstrak <i>Channa striata</i>	37
2.5.2 Studi mengenai ekstrak <i>Channa striata</i>	39
2.6 Albumin	42
2.7 Efek Albumin dalam Ekstrak <i>Channa striata</i> Terhadap Inflamasi.....	45
2.8 Kebutuhan Nutrien pada Tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>).....	47
BAB III Kerangka Penelitian	48
3.1 Kerangka Teori	48
3.2 Kerangka Konsep	49
BAB IV Metodologi Penelitian	50
4.1 Rancangan Penelitian	50
4.2 Alur Penelitian	50
4.3 Tempat dan Waktu penelitian	51
4.4 Sampel penelitian	51
4.5 Perkiraan Besar sampel	51
4.6 Kriteria Sampel	52
4.6.1 Kriteria Inklusi	52
4.6.2 Kriteria Eksklusi.....	52
4.7 Alat Penelitian.....	52
4.8 Prosedur Penelitian.....	53
4.9 Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	56
4.10 Identifikasi Variabel	57
4.11 Definisi Operasional.....	57
4.12 Rencana Manajemen dan Analisis Data	58
BAB V Hasil.....	59
BAB VI Pembahasan	63
BAB VII Kesimpulan dan Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	73

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Fase Proses Penyembuhan Luka	27
Tabel 2.2 Kandungan Nutrisi Ikan Gabus	34
Tabel 2.3 Perbandingan kandungan nutrisi kapsul ekstrak <i>Channa striata</i> (Pujimin [®]) dan kapsul ekstrak <i>Channa striata</i> (Pujimin Plus [®]).....	38
Tabel 4.1 Kandungan ekstrak <i>Channa striata</i> (Pujimin Plus [®]) per kapsul (750 mg).....	54
Tabel 5.1. Distribusi rerata nilai albumin pada kelompok kontrol dan intervensi pada H0, H3 dan H10.....	59
Tabel 5.2. Perubahan rerata nilai albumin pada H0, H3 dan H10.....	60
Tabel 5.3. Analisis perbedaan rerata selisih nilai albumin.....	60
Tabel 5.4 Persentase perubahan rerata nilai albumin	61

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Pemantauan rerata nilai albumin.....	62
---	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme kematian sel oleh STZ	10
Gambar 2.2 Penyebab multifaktor hiperglikemia.....	11
Gambar 2.3 Patogenesis DM tipe 2	12
Gambar 2.4 Metabolisme glukosa pada hiperglikemia.....	13
Gambar 2.5 Mekanisme timbulnya efek berbahaya dari hiperglikemia	16
Gambar 2.6 Proses Penyembuhan Luka	25
Gambar 2.7 Mekanisme penyembuhan luka pada orang sehat dibandingkan pada penderita diabetes	29
Gambar 2.8 Perubahan vaskular pada kondisi hiperglikemia	30
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	48
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	49
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	50

DAFTAR SINGKATAN

ATP	<i>Adenosine tripospat</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
DAMP	<i>Damage Associated Molecules Pattern</i>
DNA	<i>Deoxyribo nucleic acid</i>
ECM	<i>Extracellular matrix</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxyde synthase</i>
EPC	<i>Endothelial progenitor cell</i>
Fe	<i>Ferrum</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
GLUT	<i>Glucose Transporters</i>
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule 1</i>
IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>
IL	<i>Interleukin</i>
iNOS	<i>Infection nosocomial</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MDA	<i>Malondialdehyde</i>
Na CMC	<i>Natrium carboxymethyle cellulose</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Faktor-kappa B</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
PAI	<i>Plasminogen activator inhibitor</i>
PAMP	<i>Pathogen Spesific Associated Molecules Pattern</i>
PDAF	<i>Platelet derived angiogenic factor</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>

PMN	<i>Polymorphonuclear</i>
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SDF-1 α	<i>Stromal cell derived factor-1α</i>
SGOT	<i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	<i>Serum glutamic pyruvic transaminase</i>
STZ	<i>Streptozotocin</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
Zn	<i>Zinc</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan pengertian dari suatu kondisi ketika kadar glukosa darah meningkat melebihi batas normalnya. Hiperglikemia menjadi salah satu gejala awal seseorang mengalami gangguan metabolik yaitu diabetes mellitus (Masyarakat, 2019). Data Riset Kesehatan Dasar 2013 menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes dengan ciri khusus yaitu kondisi hiperglikemia di Indonesia semakin meningkat sejak tahun 2007 yaitu sebesar 5,7% menjadi 6,8% di tahun 2013. Hiperglikemia dapat disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas dalam menghasilkan insulin maupun ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik (Masyarakat, 2019).

Insulin merupakan hormon berbasis protein yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh. Peran insulin sangat penting terutama saat terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang berlebih (hiperglikemia) dalam tubuh (Masyarakat, 2019). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan produksi insulin dalam tubuh sebagai upaya untuk menstabilkan atau menurunkan kadar glukosa darah yang berlebih (hiperglikemia). Penelitian oleh Floyd et.,al (1966) menunjukkan bahwa konsumsi makanan tinggi protein khususnya asam amino l-leusin terbukti dapat meningkatkan secara signifikan kadar plasma insulin dalam tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat konsumsi asam amino tertentu dari bahan pangan dapat mempengaruhi sekresi insulin dalam tubuh. Penelitian ini didukung oleh penelitian lanjutan yang dilakukan oleh Floyd et.,al (1966) bahwa pemberian campuran asam amino selain asam amino l-leusin secara intravena pada subjek sehat dapat memacu pengeluaran insulin dalam tubuh. Hal ini semakin membuktikan bahwa secara tidak langsung protein berperan penting dalam memicu pembentukan insulin dalam tubuh.

Luka adalah terputusnya kontinuitas suatu jaringan oleh karena adanya cedera atau pembedahan (Christanti, Putri and Agustina, 2016). Saat kulit terluka, mikroorganisme yang normalnya berkumpul pada permukaan kulit memperoleh

akses masuk ke dalam jaringan. Inflamasi adalah bagian normal dari proses penyembuhan luka, dan penting untuk membunuh mikroorganisme terkontaminasi. Jika tidak terjadi dekontaminasi yang efektif, inflamasi bisa memanjang. Bakteri dan endotoksin dapat memperpanjang peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1) dan TNF- α serta memperpanjang fase inflamasi (Said, Taslim and Bahar, 2013).

Dalam penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks yang terdiri dari beberapa fase. Fase penyembuhan luka terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi. (Christanti, Putri and Agustina, 2016). Salah satu nutrisi yang dibutuhkan dalam penyembuhan luka adalah protein. Karena fungsi protein digunakan untuk pertumbuhan sel, menyusun struktur sel, memelihara membran sel, menyusun antibodi, hormon dan enzim (Christanti, Putri and Agustina, 2016). Oleh karena itu, nutrisi yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka yaitu mengkonsumsi makanan yang mengandung protein. Semua jenis ikan adalah sumber protein yang sangat baik. Ikan gabus diketahui sebagai ikan dengan kandungan gizi dan protein yang lebih banyak dari ikan jenis lain seperti ikan bandeng (Karina *et al.*, no date).

Channa striata (ikan gabus) merupakan ikan air tawar yang banyak ditemukan di negara tropis, termasuk di Indonesia. Ikan gabus sudah banyak digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka karena banyak mengandung asam amino yang diperlukan untuk pembentukan albumin seperti lisin, arginin, asam glutamat dan asam aspartat yang berperan dalam penyembuhan luka dan asam arakidonat yang bersifat antiinflamasi. (Nicholson, Wolmarans and Park, 2000).

Studi mengenai *Channa striata* (ikan gabus) telah dilakukan pada penyandang HIV/AIDS (Restiana), luka bakar (Issains Faris Bari et al., 2019), post operasi neurosurgery (Rosyidi Rohadi M et al., 2019), anemia postpartum pasca sectio sesaria (Fajri Umi Nur et al., 2018), TBC (Ma'rufi Isa, 2019), dan stroke (Kasim Vivien Novarina et al, 2017). Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa ikan gabus memiliki potensi sebagai penunjang regenerasi sel,

antiinflamasi, antioksidan, meningkatkan imunitas, meningkatkan status nutrisi, dan memperbaiki hemostasis.

Sedangkan hanya ada satu penelitian oleh Fauzan MR et al (2020) mengenai pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus (Pujimin Plus[®]) terhadap asupan protein dan hemoglobin penderita hipoalbuminemia di RS Wahidin Sudirohusodo. Oleh karena itu, kami melakukan penelitian dengan menggunakan ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus[®]) untuk melihat efek ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus[®]) terhadap nilai albumin pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut. Kami menggunakan ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus[®]) karena kadar protein, albumin, asam amino dan mineral lebih tinggi serta proses ekstraksinya berbeda dibandingkan dengan ekstrak *Channa striata* (Pujimin[®]).

Pada penelitian ini kami menggunakan tikus karena genom tikus memiliki kedekatan homologi dengan genom manusia sehingga manipulasi pada genom tikus dapat menghasilkan model hewan yang fenotipnya mirip dengan penyakit pada manusia. Tikus laboratorium yang lazim digunakan adalah *Rattus norvegicus*. Pada penelitian ini tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan percobaan karena hewan ini mudah diperoleh dalam jumlah banyak, mempunyai respon yang cepat, memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia, dan harganya relatif murah. Selain itu, dapat membuat subjek penelitian lebih homogen untuk model luka sehingga hasil lebih akurat dan mengurangi faktor-faktor perancu yang dapat mengganggu hasil penelitian.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak *Channa Striata* terhadap nilai albumin pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat diidentifikasi masalah yang menjadi rumusan masalah penelitian, yaitu :

1. Efek ekstrak *Channa striata* terhadap proses penyembuhan luka akut pada tikus hiperglikemia.
2. Dampak hiperglikemia terhadap proses penyembuhan luka.

3. Dalam penyembuhan luka diperlukan komponen yang mendukung dari dalam tubuh yaitu protein.

Berdasarkan identifikasi masalah tersebut dapat dirumuskan rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu :

Apakah ada efek ekstrak *Channa striata* terhadap nilai albumin pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek ekstrak *Channa striata* terhadap nilai albumin pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek ekstrak *Channa striata* terhadap proses penyembuhan luka akut pada tikus hiperglikemia.
2. Menilai hubungan antara hiperglikemia terhadap proses penyembuhan luka.
3. Menilai kadar albumin pada tikus hiperglikemia dalam proses penyembuhan luka.
4. Menilai hubungan antara efek ekstrak *Channa striata* dan kadar albumin terhadap tikus hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Sebagai sumber informasi ilmiah atau bukti empiris tentang efek ekstrak *Channa striata* terhadap nilai albumin pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

1.4.2 Bagi Aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang akurat dalam upaya penelitian lebih lanjut dalam rangka upaya terapi dan pedoman dalam memprediksi progresifitas penyakit dalam proses penyembuhan luka pada hiperglikemia.

1.5 Hipotesis Penelitian

Terdapat efek ekstrak *Channa striata* terhadap nilai albumin pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperglikemia

2.1.1 Definisi

Hiperglikemia merupakan kondisi berupa terjadinya peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh melebihi batas normal (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015). Hiperglikemia adalah suatu gejala yang timbul akibat ketidakmampuan pankreas dalam menghasilkan cukup insulin maupun ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik (Masyarakat, 2019). Hiperglikemia menjadi salah satu tanda awal seseorang mengalami diabetes mellitus (DM) (Soelistijo *et al.*, 2015).

2.1.2 Epidemiologi

Hiperglikemia menjadi salah satu gejala awal seseorang mengalami gangguan metabolik yaitu diabetes mellitus. Jumlah penderita diabetes yang ditandai dengan hiperglikemia terus meningkat yaitu sebesar 5,7% pada tahun 2007 menjadi 6,8% pada tahun 2013 (Masyarakat, 2019).

Data Riset Kesehatan Dasar 2013 menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes dengan ciri khusus yaitu kondisi hiperglikemia di Indonesia semakin meningkat sejak tahun 2007 yaitu sebesar 5,7% menjadi 6,8% di tahun 2013. Sedangkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 memperlihatkan peningkatan angka prevalensi Diabetes di Indonesia yang cukup signifikan, yaitu dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018, sehingga estimasi jumlah penderita di Indonesia mencapai lebih dari 16 juta orang yang kemudian berisiko terkena penyakit lain, seperti ; serangan jantung, stroke, kebutaan dan gagal ginjal bahkan dapat menyebabkan kelumpuhan dan kematian. Tahun 2013 penderita diabetes sudah mencapai angka 9,1 juta jiwa. Dan jumlah ini terus bertambah diprediksi pada tahun 2030 akan mencapai 21, 3 juta jiwa (Riskesdas, 2018).

Prevalensi Diabetes Melitus (DM) secara global berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) adalah sekitar 108 juta orang pada tahun 1980

menjadi 422 juta orang pada tahun 2014 dan menempati urutan ketujuh dari seluruh penyebab kematian secara global pada tahun 2030 (Masyarakat, 2019). Organisasi *International Diabetes Federation* pada tahun 2019 menempatkan Indonesia di peringkat nomor 6 di dunia dengan jumlah penderita DM sebanyak 10 juta orang. (Atlas, 2019)

2.1.3 Diagnosis

Secara tradisional hiperglikemia didefinisikan jika kadar glukosa darah \geq 200 mg/dl. Sejak tahun 2010, American Diabetes Association dalam Standards of Medical Care in Diabetes mendefinisikan hiperglikemia pada pasien yang dirawat adalah jika kadar glukosa darah >140 mg/dl. (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009)

Stress hiperglikemia adalah hiperglikemia yang timbul pada saat seseorang menderita sakit dimana pada individu tersebut terbukti tidak menderita diabetes sebelumnya (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009). American Diabetes Association (ADA) dalam review teknisnya membagi penderita dengan hiperglikemia menjadi tiga kelompok:

1. Penderita yang memiliki riwayat diabetes: penderita sudah terdiagnosis menderita diabetes dan mendapat terapi dari dokter.
2. Penderita yang tidak diketahui menderita diabetes: hiperglikemia yang terdeteksi pada saat penderita dirawat dan dikonfirmasi sebagai diabetes setelah dilakukan pemeriksaan tertentu. Atau dengan kata lain penderita yang baru terdiagnosis menderita diabetes.
3. Hospital-related hiperglikemia : hiperglikemia yang timbul selama penderita dirawat di rumah sakit dan kembali normal setelah pasien pulang. Inilah yang dikenal sebagai stress hiperglikemia. (Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, 2004)

Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien yang diketahui tidak menderita diabetes, harus dilengkapi dengan pemeriksaan A1c. Peningkatan kadar A1c $> 6,5$ persen mengindikasikan bahwa pasien sudah menderita diabetes sebelumnya. (Egi *et al.*, 2008)

Beberapa faktor penyebab hiperglikemia dapat berasal dari pasien, penyakit dan terapinya. Hiperglikemia sebaliknya juga dapat memperberat penyakit sehingga membutuhkan penambahan terapi di mana terapi tertentu juga dapat menyebabkan hiperglikemia. Hal ini menciptakan sebuah siklus di mana hiperglikemia menyebabkan hiperglikemia lebih lanjut.

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah melebihi normal yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut (*American Diabetes Association, 2010*).

Diabetes dibagi menjadi:

1. Diabetes tipe 1 (*insulin-dependent diabetes*) terjadi karena adanya gangguan pada pankreas, menyebabkan pankreas tidak mampu memproduksi insulin dengan optimal. Pankreas memproduksi insulin dengan kadar yang sedikit dan dapat berkembang menjadi tidak mampu lagi memproduksi insulin. Akibatnya, penderita diabetes tipe 1 harus mendapat injeksi insulin dari luar. Penyebab diabetes tipe 1 tidak diketahui dan kejadian ini masih belum dapat dicegah dengan ilmu yang ada pada saat ini. Gejalanya meliputi frekuensi ekskresi urin yang berlebihan (poliuria), kehausan (polidipsia), lapar yang terus menerus, berat badan yang menurun, gangguan penglihatan, dan kelelahan. Gejala-gejala ini dapat muncul secara tiba-tiba.
2. Diabetes tipe 2 merupakan penyakit diabetes yang disebabkan karena sel-sel tubuh tidak merespon insulin yang dilepaskan oleh pancreas. Diabetes tipe 2 dialami hampir 90% manusia didunia, dan secara umum penyakit ini adalah hasil dari berat badan berlebih dan kurangnya aktifitas fisik. Gejalanya mirip dengan diabetes tipe 1, tetapi biasanya tidak terasa. Hasilnya, penyakit ini terdiagnosa bertahun-tahun setelah awal mula terjadinya penyakit, ketika sudah timbul komplikasi.
3. Diabetes gestasional adalah diabetes yang disebabkan karena kondisi kehamilan. Gejala diabetes gestasional mirip dengan gejala diabetes tipe 2. Diabetes gestasional lebih sering terdiagnosa melalui prenatal skrining dari pada gejala yang dilaporkan.
4. Diabetes tipe lain

Subkelas DM di mana individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), endokrinopati (penyakit Cushing's, akromegali), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik), dan infeksi/sindroma genetic (Down's, Klinefelter's). (Dr Margaret Chan, 2016)

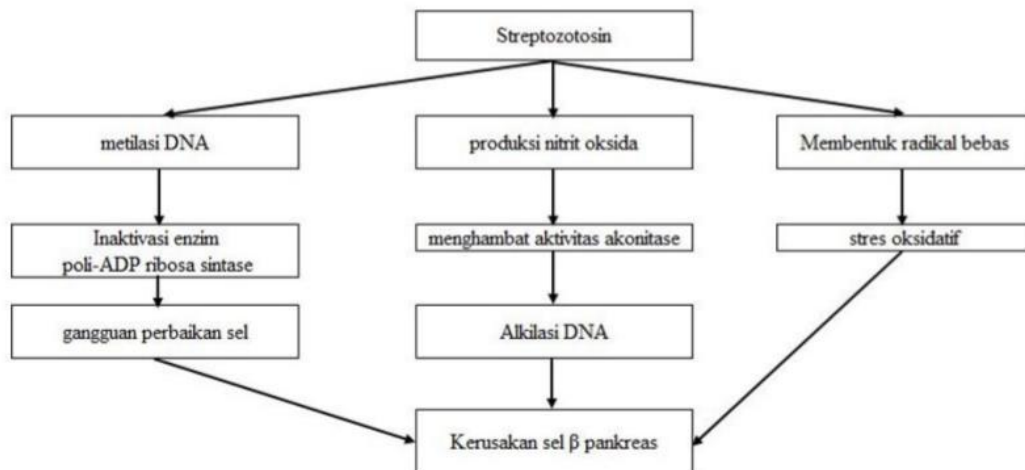
2.1.4 Patofisiologi hiperglikemia

Pada penelitian ini, hewan coba yaitu tikus wistar hiperglikemia diinduksi dengan menggunakan streptozotocin (STZ). STZ atau 2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-Dglukopiranosida adalah senyawa yang alami terdapat pada bakteri *Streptomyces achromogenes* dan memiliki efek antibakteri spektrum luas. Berat molekul STZ adalah 265 g/mol dan strukturnya terdiri atas gugus nitrosourea dengan gugus metil terikat pada ujung yang satu dan molekul glukosa terikat pada ujung lainnya. Awalnya STZ digunakan sebagai obat kemoterapi untuk mengobati kanker pankreas yang bermetastasis dan keganasan lainnya. Pada tahun 1963, Rakietyan dan temannya melaporkan bahwa STZ bersifat diabetogenik. Sejak saat itu, STZ digunakan sebagai salah satu obat untuk menginduksi DM pada hewan coba. (Husna *et al.*, 2019)

STZ dapat menginduksi DM pada tikus, mencit, monyet, hamster, kelinci dan guinea pig. STZ bersifat sitotoksik terhadap sel β pankreas dan efeknya dapat terlihat 72 jam setelah pemberian STZ dan tergantung pada dosis pemberian. Efek toksik STZ diawali dengan ambilan STZ ke dalam sel melalui transporter glukosa-2 (GLUT2) afinitas rendah yang terdapat di membran plasma sel β , sel hepatosit dan sel tubulus ginjal. Hal ini dibuktikan dengan penelitian pada sel yang memproduksi insulin dan tidak mengekspresikan GLUT2 bersifat resisten terhadap induksi dengan STZ. Efek toksiknya bersifat lebih selektif terhadap sel β pankreas karena berdasarkan struktur kimia STZ yang memiliki gugus glukosa sehingga mempermudah masuknya STZ ke sel β karena sel β pankreas lebih aktif mengambil glukosa dibanding sel lainnya. (Husna *et al.*, 2019)

Pemberian STZ menyebabkan peningkatan malondialdehid secara signifikan menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase, glutathione

peroksidase dan superoksida dismutase. Selain itu, sel β pankreas tidak memiliki katalase dan glutathion peroksidase sehingga semakin rentan terhadap radikal bebas. Mekanisme sitotoksitas STZ juga melibatkan jalur sinyal yang melibatkan NF κ B. (Husna *et al.*, 2019)



Gambar 2.1 Mekanisme kematian sel oleh STZ

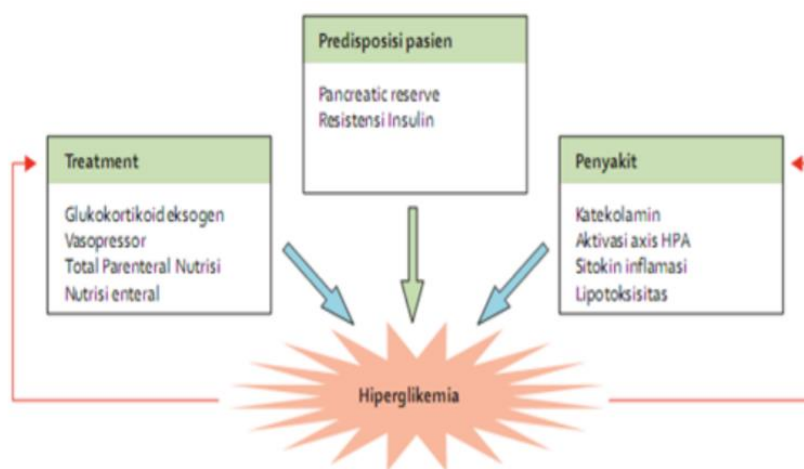
STZ diyakini lebih baik sebagai agen diabetogenik dibanding aloksan karena lebih efektif dan lebih reproducible. STZ juga stabil dalam larutan sebelum dan sesudah penyuntikan pada hewan coba. Selain itu, model hewan STZ lebih mirip dengan beberapa komplikasi akut dan kronis yang sering dijumpai pada penyandang DM. Model ini menunjukkan kesamaan pada beberapa abnormalitas struktural, fungsional dan biokimia penyakit DM sehingga lebih cocok sebagai model untuk memeriksa mekanisme DM. (Husna *et al.*, 2019)

Streptozotocin diinjeksi intraperitoneal dengan dosis 35- 65 mg/kg BB pada tikus dan 100-200 mg/kg BB pada mencit. Terdapat beberapa tingkatan dosis streptozotocin yang digunakan seperti injeksi tunggal streptozotocin dosis tinggi (>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis rendah (<35 mg/kg.BB) atau kombinasi streptozotocin dengan diet tinggi lemak. Injeksi streptozotocin dosis tinggi (>60 mg/kg.BB) menyebabkan kerusakan sel pankreas secara masif sehingga lebih mengarah kepada model hewan DM tipe 1 dan streptozotocin dosis menengah (antara 40-55 mg/kg.BB) menyebabkan gangguan sekresi insulin

parsial seperti DM tipe 2 dan dosis tunggal streptozotocin <35 mg/kg.BB pada tikus diet normal tidak menunjukkan gambaran hiperglikemia.(Husna *et al.*, 2019)

Karakteristik model hewan ini adalah hiperglikemia ringan-sedang, peningkatan HbA1C, glukosuria, peningkatan asupan makanan (polifagia). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa model ini dapat mempertahankan keadaan diabetik dalam periode waktu yang lama (52 minggu) sehingga model ini dapat mempelajari patogenesis beberapa komplikasi DM. Kekurangan metode ini adalah memerlukan waktu yang lama, sekurangnya 12 minggu, untuk menginduksi DM sehingga model ini tidak cocok untuk skrining rutin obat antidiabetes. (Husna *et al.*, 2019)

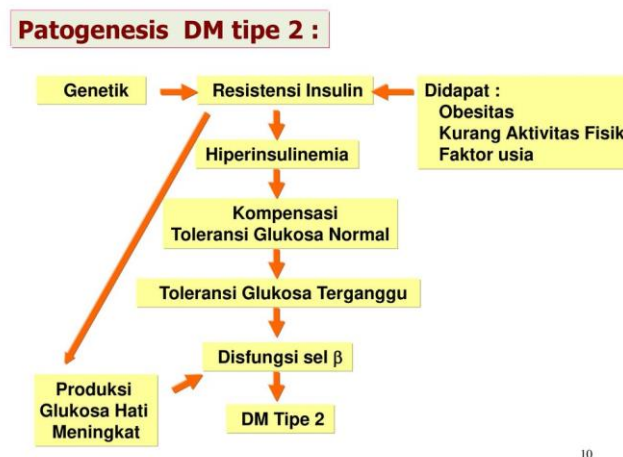
Terdapat kombinasi beberapa faktor yang berdampak timbulnya stress hiperglikemia pada pasien kritis (gambar 2.1). Penyebab hiperglikemia pada diabetes tipe 2 adalah kombinasi dari resistensi insulin dan gangguan pada sekresi sel β pancreas (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009).



Gambar 2.2. Penyebab multifaktor hiperglikemia

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin”. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel β langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes

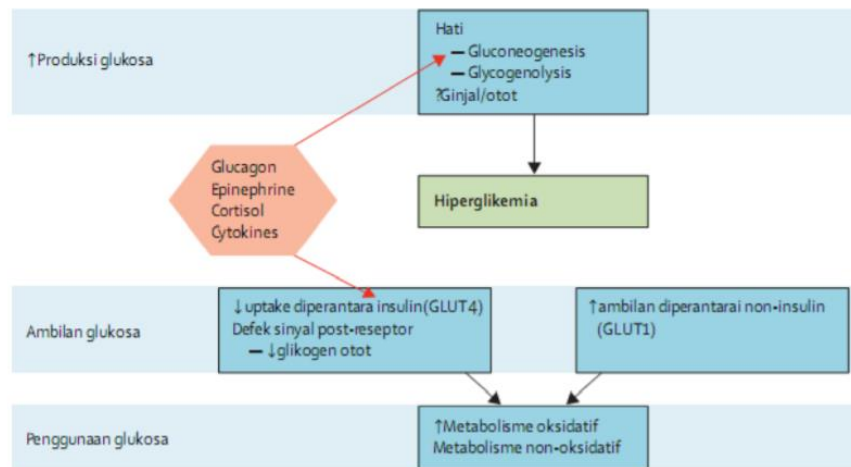
melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut. Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas. Kerusakan sel-sel β pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin. (Fatimah, 2015)



10

Gambar 2.3. Patogenesis DM tipe 2

Sedangkan timbulnya stress hiperglikemia disebabkan oleh interaksi yang sangat kompleks dari beberapa hormon kontraregulasi seperti katekolamin, growth hormone, kortisol dan sitokin (gambar 2.3).



Gambar 2.4. Metabolisme glukosa pada hiperglikemia

Penyakit yang diderita pasien juga dapat mempengaruhi tingkat produksi sitokin dan gangguan hormonal. Munculnya mekanisme feedforward dan feedback yang kompleks antara beberapa hormon dan sitokin tersebut pada akhirnya akan menimbulkan produksi glukosa hati yang berlebihan dan resistensi insulin. Produksi glukosa di hati yang berlebihan terutama melalui proses glukoneogenesis, tampaknya memegang peranan terpenting dalam menimbulkan stress hiperglikemia. Sekresi glukagon yang berlebihan adalah mediator utama timbulnya glukoneogenesis, meskipun epinefrin dan kortisol juga ikut berperan. Tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) juga dapat memicu glukoneogenesis dengan merangsang produksi glukagon. (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009)

Stress hiperglikemia ditandai dengan peningkatan ambilan glukosa di seluruh tubuh, terutama disebabkan transport glukosa yang tidak diperantarai insulin via GLUT-1 ke jaringan tubuh. Turunnya ambilan glukosa yang diperantarai insulin (resistensi insulin), terutama akibat gangguan sinyal post reseptor insulin yang menghasilkan penurunan transport glukosa yang diperantarai GLUT-4 pada jaringan sensitif insulin seperti hati, otot dan lemak. Penyimpanan glikogen otot juga berkurang. Produksi glukosa secara umum meningkat, terutama akibat glukoneogenesis di hati. Akhirnya, glukosa dapat dioksidasi di dalam sel tetapi metabolisme glukosa nonoksidatif (terutama

penyimpanan glikogen) terganggu. (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009)

Timbulnya resistensi insulin pada saat sakit ditandai dengan kegagalan dalam menghambat produksi glukosa di hati secara sentral. Sedangkan di perifer, resistensi insulin terjadi melalui dua jalur utama. Berkurangnya ambilan glukosa yang diperantarai oleh insulin sebagai akibat dari adanya gangguan sinyal pada post-receptor insulin dan menurunnya peran glukosa transporter (GLUT-4). Sebagai tambahan, penyimpanan glukosa non-oksidatif juga terganggu kemungkinan disebabkan oleh adanya penurunan sintesis glikogen pada otot rangka. Sekresi hormon kortisol dan epinefrin yang berlebihan juga akan menurunkan ambilan glukosa yang diperantarai oleh insulin. Beberapa sitokin seperti TNF α dan interleukin 1 menghambat sinyal post-reseptor insulin. Keparahan dari penyakit berkaitan dengan peningkatan kadar sitokin dan resistensi Insulin secara proporsional. Lebih jauh lagi, kondisi hiperglikemia akan memperberat respons inflamasi, stress oksidatif dan sitokin yang secara potensial akan menciptakan suatu siklus yang „mematikan“ di mana hiperglikemia akan menimbulkan hiperglikemia lebih lanjut. Resolusi dari hiperglikemia berkaitan dengan kembali normalnya respons inflamasi. (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009)

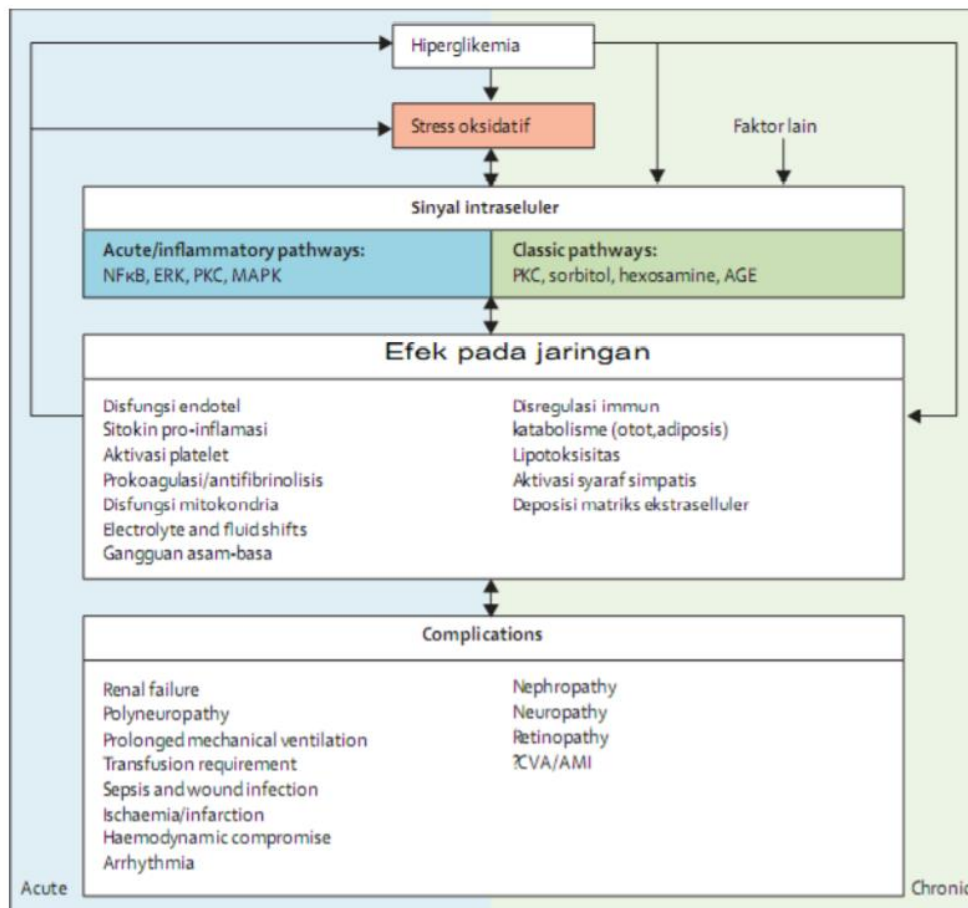
Resistensi insulin lebih lanjut akan mendorong timbulnya kondisi katabolik di mana mulai berperannya proses lipolisis. Meningkatnya kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi pada gilirannya akan memperberat resistensi insulin melalui gangguan sinyal insulin pada end-organ dan sintesis glikogen. Lipotoksisitas dapat meningkatkan kondisi inflamasi sama halnya dengan pengaruh glukotoksisitas. Glukotoksisitas, lipotoksisitas dan inflamasi dapat dianggap sebagai komponen kunci yang berperan dengan timbulnya syndrome resistensi insulin global pada penyakit akut. Ketiga komponen tersebut juga dapat menimbulkan disfungsi endotel melalui proses sebab akibat yang rumit terkait dengan resistensi insulin. Hiperinsulinemia memberikan konsekuensi tambahan terhadap hiperglikemia yang terjadi, meliputi peningkatan inflamasi dan respons hormon kontraregulator serta gangguan fibrinolisis. Meskipun terjadi penurunan

ambilan glukosa yang diperantarai insulin, tetap terdapat peningkatan ambilan glukosa di seluruh tubuh, ini disebabkan oleh peran GLUT-1 yang diperantarai oleh sitokin. GLUT-1 adalah transporter glukosa yang terlibat dalam ambilan glukosa yang tidak diperantarai oleh insulin. Jadi meskipun metabolisme glukosa non-oksidatif terganggu (sintesis glikogen), metabolisme glukosa oksidatif tetap berlangsung. Intervensi terapeutik tertentu seperti pemberian infus katekolamin, kortikosteroid, dan nutrisi enteral maupun parenteral dapat menimbulkan hiperglikemia. Belum ada penelitian yang membandingkan antara pasien sakit kritis yang menderita diabetes dengan yang mengalami stress hiperglikemia. Oleh karena itu, masih belum jelas apakah perbedaan dalam patofisiologi dapat menjelaskan perbedaan pada hasil akhir. (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009)

2.1.5 Dampak Hiperglikemia terhadap Fungsi Organ

Timbulnya komplikasi kronis yang khas pada penderita diabetes memerlukan waktu beberapa tahun, akan tetapi penjelasan mengenai timbulnya komplikasi terkait stress hiperglikemia memerlukan pertimbangan tersendiri (gambar 2.4). Timbulnya stress hiperglikemia diperantarai oleh reaksi inflamasi dan gangguan hormonal yang lebih hebat daripada hiperglikemia kronis pada diabetes. Terdapat beberapa fakta yang menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia kronis telah membentuk kondisi seluler yang bersifat protektif terhadap kerusakan yang dipicu oleh hiperglikemia akut saat sakit kritis. Mekanisme yang mungkin berpengaruh adalah kecenderungan penurunan peran transporter glukosa pada kondisi kronis daripada hiperglikemia akut. GLUT-1 dan GLUT-3 adalah glukosa transporter yang memfasilitasi glukosa masuk ke dalam sel tanpa tergantung pada insulin. Beberapa faktor yang meningkatkan peran transporter tersebut terjadi saat sakit kritis, hal ini secara potensial akan memudahkan glukosa masuk ke dalam sel tanpa dibatasi oleh respons protektif yang normal. Oleh karena itu, sebagian besar jaringan tubuh dapat terkena dampak yang merugikan akibat toksisitas glukosa yang timbul saat sakit kritis. Perihal bagaimana pasien dengan hiperglikemia kronis dapat mengkompensasi dengan menurunkan peran transporter glukosa masih belum

diketahui. Beragam stressor oksidatif mencegah penurunan peran transporter GLUT-1 pada sel endotelial vaskular. (Dungan Kathleen M, Susan S Braithwaite, 2009)



Gambar 2.5. Mekanisme timbulnya efek berbahaya dari hiperglikemia

Dampak hiperglikemia terhadap beberapa fungsi organ tubuh diuraikan sebagai berikut :

1. Hiperglikemia dan fungsi imun

Hubungan antara kondisi hiperglikemia dengan timbulnya infeksi telah cukup lama diketahui. Dari segi mekanisme, masalah utama yang sudah diidentifikasi adalah disfungsi dari fagosit. Beberapa penelitian melaporkan timbulnya gangguan pada fungsi netrofil dan monosit yang meliputi kemampuan kemotaksis, fagositosis, pembunuhan bakteri. Baghdade dkk. mengemukakan jika kadar glukosa puasa diturunkan dari

293 ± 20 menjadi 198 ± 29 mg/dl maka akan terjadi peningkatan fungsi granulosit. Beberapa peneliti juga mendapatkan hasil yang serupa yaitu peningkatan fungsi leukosit jika kondisi hiperglikemia dikoreksi. Pada pengujian secara in vitro untuk menetapkan ambang hiperglikemia hanya didapatkan perkiraan kasar yaitu pada rerata kadar glukosa >200 mg/dl akan menimbulkan disfungsi leukosit.

Alexiewicz dkk. mendemonstrasikan timbulnya peningkatan level basal dari kalsium sitosol sel polimorphonuklir (PMN) leukosit pada penderita diabetes tipe 2. Peningkatan kalsium sitosol berkaitan dengan penurunan kandungan ATP dan gangguan fagositosis. Terdapat korelasi langsung antara kalsium sitosol PMN dengan kadar glukosa puasa, sedangkan kedua faktor tersebut berbanding terbalik dengan aktivitas fagositosis. Penurunan kadar glukosa dengan terapi glyburid menghasilkan penurunan kalsium sitosol, peningkatan kandungan ATP dan fungsi fagositosis.

Pada individu normal yang terpapar dengan peningkatan glukosa menunjukkan penurunan limfosit secara cepat. Pada pasien dengan diabetes, hiperglikemia berkaitan dengan penurunan jumlah sel T, termasuk CD-4 dan CD-8. Kondisi abnormal tersebut dapat diatasi dengan menurunkan kadar glukosa. Kesimpulannya, sudah terdapat banyak penelitian yang meneliti pengaruh hiperglikemia terhadap sistem imun yang melibatkan individu yang sehat, penderita diabetes, dan penelitian pada binatang. Semua penelitian tersebut secara konsisten memperlihatkan bahwa hiperglikemia menyebabkan kondisi immunosupresan. Upaya penurunan kadar glukosa dengan berbagai metode terbukti dapat memperbaiki fungsi imun yang terganggu. (Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, 2004)

2. Hiperglikemia dan sistem kardiovaskular

Hiperglikemia akut menimbulkan sejumlah pengaruh pada sistem kardiovaskular. Hiperglikemia menimbulkan gangguan prakondisi iskemia yaitu suatu mekanisme proteksi terhadap ancaman iskemia. Pada organ

yang mengalami iskemia, area yang mengalami infark dapat menjadi lebih luas pada kondisi hiperglikemia. Beberapa peneliti juga memperlihatkan timbulnya penurunan aliran darah pada kolateral arteri koroner pada kondisi hiperglikemia sedang-berat. Hiperglikemia akut dapat memicu kematian sel miokardium melalui proses apoptosis, memperbesar kerusakan sel pada saat reperfusi iskemia. Konsekuensi vaskular lain pada hiperglikemia akut yang relevan terhadap outcome dari pasien rawat meliputi perubahan tekanan darah, peningkatan katekolamin, abnormalitas platelet, dan perubahan elektrofisiologi. Marfella dkk. melaporkan adanya peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik dan peningkatan kadar endotelin pada hiperglikemia akut penderita diabetes tipe 2. Peneliti lain menemukan bahwa paparan hiperglikemia (270 mg/dl) selama 2 jam pada subyek yang sehat mengakibatkan peningkatan tekanan darah sistolik-diastolik, peningkatan laju nadi, peningkatan kadar katekolamin, dan pemanjangan interval QT. Hiperglikemia akut juga berkaitan dengan peningkatan viskositas, tekanan darah, dan kadar peptida natriuretik. (Shepherd and Kahn, 1999)

3. Hiperglikemia dan otak

Kondisi hiperglikemia akut berkaitan dengan bertambah banyaknya sel syaraf yang mengalami kerusakan pada otak yang mengalami iskemia. Dari hasil penelitian pada hewan didapatkan petunjuk bahwa iskemia yang bersifat irreversibel atau iskemia pada end arteri tidak terpengaruh oleh hiperglikemia. Porsi utama otak yang rentan mengalami kerusakan akibat pengaruh hiperglikemia adalah area penumbra, yaitu area yang mengelilingi pusat iskemia. Selama perkembangan dari stroke yang terjadi, area penumbra dapat turut mengalami infark atau justru kembali pulih menjadi jaringan yang sehat. Mekanisme utama yang menghubungkan antara hiperglikemia dan bertambah luasnya daerah otak yang mengalami kerusakan akibat iskemia adalah peningkatan asidosis jaringan dan kadar laktat akibat peningkatan kadar glukosa. Laktat berhubungan dengan kerusakan pada neurons, astrosit dan sel endotel.

Parson dkk. memperlihatkan bahwa rasio laktat terhadap kolin berguna untuk memprediksi outcome klinis dan luas area infark pada stroke akut. Peneliti lain menemukan bahwa terdapat korelasi positif antara peningkatan kadar glukosa dengan produksi laktat. Melalui mekanisme inilah hiperglikemia menjadi penyebab jaringan yang mengalami hipoperfusi berkembang menjadi infark.

Beberapa penelitian pada hewan memperlihatkan adanya kaitan antara hiperglikemia dengan beragam konsekuensi akut lainnya yang kemungkinan menjadi perantara timbulnya outcome yang tidak menguntungkan. Sebagai contoh, hiperglikemia menyebabkan timbulnya akumulasi glutamat ekstraselluler pada neokorteks. Peningkatan glutamat terjadi sebagai akibat adanya kerusakan sel syaraf. Hiperglikemia juga berkaitan dengan fragmentasi DNA, gangguan terhadap sawar darah otak, dan repolarisasi yang lebih cepat pada area penumbra jaringan yang mengalami hipoperfusi berat, peningkatan protein prekursor β -amyloid dan kadar superoksida pada jaringan otak.

Terdapat banyak faktor yang telah disebutkan sebelumnya berperan sebagai mata rantai yang menghubungkan antara hiperglikemia dan outcome pada kasus kardiovaskular ternyata juga turut berkontribusi terhadap outcome kasus cerebrovaskular akut. Secara spesifik, pada model otak yang iskemia kemudian terpapar oleh hiperglikemia, peningkatan radikal bebas hidroksil berkorelasi positif dengan timbulnya kerusakan jaringan. Begitu juga antioksidan memiliki efek neuroprotektif. Kadar glukosa yang meningkat berkaitan dengan hambatan terhadap pembentukan nitrit oksida, peningkatan IL-6 mRNA, penurunan aliran darah otak dan kerusakan pada endotelial vaskular. (Shepherd and Kahn, 1999)

4. Hiperglikemia dan thrombosis

Telah banyak terdapat penelitian yang mengidentifikasi bahwa hiperglikemia berhubungan dengan abnormalitas pada hemostasis terutama trombosis. Sebagai contoh, hiperglikemia secara cepat

menurunkan aktivitas fibrinolitik plasma dan aktivator plasminogen jaringan dan sebaliknya meningkatkan aktivitas penghambat aktivator plasminogen (PAI)-1 pada tikus. Pada pasien diabetes tipe 2 menunjukkan adanya hiperreaktivitas dari platelet yang ditandai dengan adanya peningkatan biosintesis tromboksan. Biosntesis tromboksan akan menurun jika kadar glukosa diturunkan. Hiperglikemia memicu peningkatan kadar IL-6 yang berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen plasma dan fibrinogen mRNA. Pada penderita dengan diabetes terjadi peningkatan aktivitas platelet yang ditunjukkan dengan timbulnya adhesi dan agregasi platelet yang dipicu oleh pengikisan matriks ekstra selluler. Hiperglikemia akut yang terjadi selama minimal 4 jam akan meningkatkan aktivasi platelet pada diabetes tpe 2. Hiperglikemia juga menyebabkan peningkatan antigen faktor von willebrand, aktivitas faktor von willebrand, dan 11-dehydro-thromboxane B2 di urin (suatu ukuran terhadap produksi tromboksan A2). Perubahan ini tidak terjadi pada kondisi euglikemia.

Hiperreaktivitas platelet yang dipicu oleh hiperglikemia terutama terbukti pada kondisi stress high-shear, dapat menjelaskan peningkatan kejadian trombosis yang sering ditemukan pada pasien diabetes yang dirawat. (Shepherd and Kahn, 1999)

5. Hiperglikemia dan inflamasi

Hubungan antara hiperglikemia akut dan modifikasi vaskular kemungkinan melibatkan perubahan derajat inflamasi. Kultur dari sel mono nuklir darah perifer yang diinkubasi pada media berkadar glukosa tinggi (594 mg/dl) selama 6 jam akan menghasilkan peningkatan kadar IL-6 dan TNF- α . TNF- α juga berperan dalam produksi IL-6. Upaya untuk menghambat aktivitas TNF- α dengan menggunakan antibodi anti TNF monoclonal akan menghambat efek stimulasi glukosa terhadap produksi IL-6. Beberapa penelitian in vitro lainnya menunjukkan bahwa glukosa dapat memicu peningkatan IL-6, TNF- α , dan beberapa faktor lainnya yang menjadi penyebab inflamasi akut. Pada manusia, peningkatan kadar glukosa dalam batas moderat hingga 270 mg/dl selama lima jam berkaitan

dengan peningkatan IL-6, IL-18 dan TNF- α . Adanya peningkatan berbagai faktor inflamasi berhubungan dengan timbulnya efek yang merusak vaskular. Sebagai contoh, TNF- α dapat memperluas area yang mengalami nekrosis setelah ligasi arteri koroner cabang left anterior descending pada kelinci.

Pada manusia, peningkatan kadar TNF- α yang terjadi pada kasus infark miokard akut berkorelasi dengan beratnya disfungsi jantung yang timbul. TNF- α juga berperan pada kasus cedera ginjal iskemik dan gagal jantung kongestif. IL-18 diduga berperan dalam menyebabkan kondisi plak atherosklerotik menjadi tidak stabil yang sewaktu-waktu dapat menimbulkan sindroma iskemik akut. (Shepherd and Kahn, 1999)

6. Hiperglikemia dan disfungsi sel endotel

Hubungan antara hiperglikemia dan outcome kardiovaskular yang buruk adalah akibat pengaruh hiperglikemia pada vaskular endotel. Sel endotel vaskular selain berfungsi sebagai barrier antara darah dan jaringan juga berperan penting dalam fungsi hemostasis. Pada kondisi sehat, endotel vaskular berfungsi mempertahankan pembuluh darah tetap relaks, anti trombosis, antioksidan, dan anti adhesive. Pada kondisi sakit, terjadi disregulasi, disfungsi, insuffisiensi dan kegagalan pada endotel vaskuler. Disfungsi sel endotel dikaitkan dengan peningkatan adhesi seluler, gangguan angiogenesis, peningkatan permeabilitas sel, inflamasi dan trombosis. Biasanya fungsi endotelial dinilai dengan mengukur vasodilatasi dependent endotelial, paling sering diamati pada arteri brakialis. Penelitian in vivo pada manusia dengan memanfaatkan parameter ini memastikan bahwa hiperglikemia akut pada kadar yang sering terdapat pada pasien yang di rumah sakit (142-300 mg/dl) dapat menimbulkan disfungsi endotel. Hiperglikemia dapat secara langsung mengganggu fungsi sel endotel dengan menimbulkan inaktivasi nitrit oksida secara kimiawi. Mekanisme lainnya adalah menjadi penyebab langsung produksi spesies oksigen reaktif (ROS). (Shepherd and Kahn, 1999)

7. Hiperglikemia dan stress oksidatif

Stress oksidatif muncul jika pembentukan ROS melebihi kemampuan tubuh untuk memetabolismenya. Upaya untuk mengidentifikasi mekanisme dasar yang menyatukan beragam pengaruh hiperglikemia akut adalah kemampuan hiperglikemia memproduksi stress oksidatif. Eksperimen untuk menimbulkan hiperglikemia akut pada kadar yang sering didapatkan pada pasien yg dirawat memicu pembentukan ROS. Sel endotel yang terpapar hiperglikemia secara in vitro akan merubah produksi nitrit oksida menjadi anion superoksida. Peningkatan pembentukan ROS menyebabkan aktivasi faktor transkripsi, faktor pertumbuhan dan mediator sekunder. Melalui cedera jaringan secara langsung atau aktivasi mediator sekunder ini, hiperglikemia akan memicu stress oksidatif dan kerusakan jaringan. Pada semua penelitian, abnormalitas yang terjadi dapat diperbaiki dengan pemberian antioksidan atau mengembalikan menjadi euglikemia. (Shepherd and Kahn, 1999)

2.2 Luka

2.2.1 Definisi

Luka adalah hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh yang disebabkan oleh trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan. (Sjamsuhidajat, R, 2011)

Luka adalah rusaknya struktur dan fungsi anatomis normal akibat proses patologis yang berasal dari internal maupun eksternal dan mengenai organ tertentu (Perry & Potter, 2012).

2.2.2 Klasifikasi Luka

2.2.2.1 Berdasarkan kedalaman dan luasnya

- a. Luka superfisial, terbatas pada lapisan dermis.
- b. Luka “partial thickness”, hilangnya jaringan kulit pada lapisan epidermis dan lapisan atas bagian dermis.
- c. Luka “full thickness”, jaringan kulit yang hilang pada lapisan epidermis, dermis, dan fascia, tidak mengenai otot.
- d. Luka mengenai otot, tendon dan tulang.

2.2.2.2 Terminologi luka yang dihubungkan dengan waktu penyembuhan

a. Luka akut

Luka akut adalah luka yang mengalami proses penyembuhan, yang terjadi akibat proses perbaikan integritas fungsi dan anatomi secara terus menerus, sesuai dengan tahap dan waktu yang normal.

b. Luka kronik

Luka kronik adalah luka yang gagal melewati proses perbaikan untuk mengembalikan integritas fungsi dan anatomi secara terus menerus, sesuai dengan tahap dan waktu yang normal.

2.2.2.3 Berdasarkan tingkat kontaminasi terhadap luka

a) Luka bersih (clean wounds)

1. Luka dianggap tidak ada kontaminasi kuman
2. Luka tidak mengandung organisme patogen
3. Luka sayat elektif
4. Luka bedah tak terinfeksi, yang mana tidak terjadi proses inflamasi & infeksi pada sistem pernafasan, pencernaan, genital & urinaria (tidak ada kontak dengan orofaring, saluran pernafasan, pencernaan, genitalia & urinaria)
5. Biasanya menghasilkan luka tertutup
6. Steril. Potensial infeksi
7. Kemungkinan terjadinya infeksi luka 1% - 5%

b) Luka bersih terkontaminasi (clean-contaminated wounds)

1. Luka dalam kondisi aseptik, tetapi melibatkan rongga tubuh yang secara normal mengandung mikroorganisme
2. Luka pembedahan/sayat elektif
3. Kontak dengan saluran orofaring, respirasi, pencernaan, genital/perkemihan.
4. Luka pembedahan dimana saluran saluran orofaring, respirasi, pencernaan, genital/perkemihan dalam keadaan terkontrol.
5. Proses penyembuhan lebih lama
6. Potensial terinfeksi : spillage minimal, flora normal

7. Kemungkinan timbulnya infeksi luka 3% - 11%

c) Luka terkontaminasi (contaminated wounds)

1. Luka berada pada kondisi yang mungkin mengandung mikroorganismenya
2. Luka terdapat kuman namun belum berkembang biak
3. Luka periode emas (golden periode) terjadi antara 6 – 8 jam
4. Termasuk luka trauma baru seperti laserasi, luka terbuka/fraktur terbuka, luka penetrasi, luka akibat kecelakaan & operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik/kontaminasi dari saluran cerna.
5. Termasuk juga insisi akut, inflamasi nonpurulent
6. Kemungkinan infeksi luka 10% - 17%

d) Luka kotor atau infeksi (dirty or infected wounds)

1. Luka yang terjadi lebih dari 8 jam
2. Terdapatnya mikroorganismenya pada luka >10⁵
3. Terdapat gejala radang/infeksi
4. Luka akibat proses pembedahan yang sangat terkontaminasi
5. Perforasi visera, abses, trauma lama.

2.2.2.4 Berdasarkan macam dan kualitas penyembuhan luka

a. Penyembuhan primer

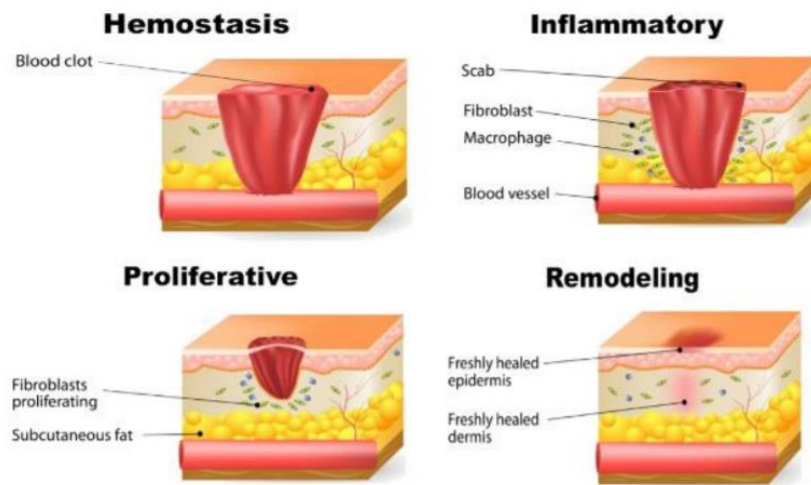
Penyembuhan primer merupakan penyembuhan luka dimana luka diusahakan bertaut, biasanya dengan bantuan jahitan (mendekatkan jaringan yang terputus dengan jahitan, staples atau plester).

b. Penyembuhan sekunder

Penyembuhan sekunder merupakan penyembuhan luka tanpa ada bantuan dari luar (mengandalkan antibodi), dimana terjadi bila tepi luka berkonsentrasi secara biologis.

2.2.3 Fase Proses Penyembuhan Luka

Berbagai proses dari penyembuhan luka ini terbagi menjadi 4 fase, yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling/maturasi.



Gambar 2.6. Proses Penyembuhan Luka

2.2.3.1 Fase Hemostasis

Fase ini dimulai segera setelah cedera, dimulai di dalam luka dengan tujuan utama untuk melindungi sistem vaskular sehingga organ vital dapat dipertahankan aman. Tujuan berikutnya mempersiapkan matriks untuk sel yang akan bergabung untuk melanjutkan proses penyembuhan. Pada fase ini akan terjadi pembentukan bekuan pada pembuluh darah yang mengalami kerusakan, yang antara lain dilakukan oleh sel-sel endotel melalui *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), trombosit, dan sel darah merah, membentuk sumbatan bekuan darah sehingga menyebabkan aliran darah akan terhenti. Trombosit kemudian akan mengeluarkan beberapa *growth factor* yang terdiri dari *platelet derived growth factor* (PDGF), *platelet derived angiogenic factor* (PDAF), *transforming growth factor beta* (TGF- β), dan *epidermal growth factor* (EGF), yang berfungsi untuk menarik neutrofil, fibroblas sel endotel dan keratinosit menuju daerah luka. (Simon, 2016)

2.2.3.2 Fase Inflamasi

Fase ini dimulai segera setelah fase pertama. Fase inflamasi humoral dan seluler yang mengikuti selanjutnya membentuk *immune-barrier* untuk melawan mikroorganisme, dibagi menjadi fase awal yang didominasi leukosit

polimorfonuklear (PMN) dan fase lanjut yang didominasi monosit/makrofag. (Mercandetti, 2016).

Fase Inflamasi Awal

Fase ini dimulai saat fase koagulasi berakhir dan mempunyai banyak peran/fungsi. Pada fase ini, terdapat aktivasi kaskade komplemen dan inisiasi kejadian molekuler, yang mengakibatkan infiltrasi neutrofil ke daerah luka untuk mencegah infeksi dalam 24-36 jam pertama. Neutrofil kemudian melakukan proses fagositosis untuk menghancurkan dan eliminasi bakteri, partikel asing, dan jaringan yang rusak. Aktivitas neutrofil berubah perlahan dalam beberapa hari luka, pada akhirnya neutrofil akan mengalami apoptosis tanpa menyebabkan kerusakan jaringan atau potensiasi respon inflamasi dan difagositosis oleh makrofag.

Fase Inflamasi Lanjut

Fase ini berlangsung 48-72 jam luka, dimana makrofag ada di daerah luka dan melanjutkan proses fagositosis. Sel makrofag ini merupakan monosit darah yang terjadi perubahan fenotip menjadi makrofag jaringan, diikuti oleh agen kemoatraktif seperti faktor koagulasi, komponen komplemen, sitokin seperti: PDGF, TGF, leukotriene-B₄, dan factor trombosit IV, termasuk elastin dan produk pemecahan kolagen. Sel-sel ini merupakan fundamental pada fase ini, merupakan kunci dari sel regulator dan sebagai mediator terhadap faktor pertumbuhan jaringan yang poten seperti TGF, *heparin binding epidermal growth factor*, *fibroblast growth factor (FGF)*, dan *collagenase*. Sel terakhir yang berperan adalah limfosit, hadir pada 72 jam setelah luka terjadi atas aksi interleukin-1 (IL-1), komponen komplemen, dan produk pemecahan dari IgG. IL-1 berperan penting terhadap regulasi kolagenase yang pada akhirnya diperlukan untuk remodeling kolagen, produksi komponen matriks ekstraselular, dan degradasi.

2.2.3.3 Fase Proliferasi

Fase ini dimulai dalam hitungan hari dan merupakan proses penyembuhan mayor. Saat cedera mulai teratasi, hemostasis sudah tercapai dan respon imun sudah berhasil bekerja, luka akut mulai mengalami penyembuhan. Fase ini

bermula pada hari ketiga dan berlanjut hingga 2 minggu setelahnya. Fase ini ditandai dengan migrasi fibroblas, penumpukan matriks ekstraseluler yang baru terbentuk, menggantikan jaringan yang rusak dengan fibrin dan fibronektin. Kolagen juga dibentuk oleh fibroblas sebagai landasan pembentukan matriks intraseluler. Angiogenesis merupakan pembentukan vaskularisasi baru yang membutuhkan matriks ekstraseluler, diikuti migrasi, mitosis dan maturasi dari sel endotel dan dimodulasi oleh beberapa faktor angiogenik seperti FGF dan VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PDGF, angiogenin, TGF- α dan TGF- β . Re-epitalisasi terjadi bersamaan dengan migrasi sel dari tepi luka dan jaringan di dekatnya, membentuk lapisan epitel tipis dan menjembatani luka; ditunjang oleh EGF (*epidermal growth factor*). (Velnar, Bailey and Smrkoj, 2009)

2.2.3.4 Fase *Remodeling* / Maturasi

Fase ini merupakan fase final, dimulai pada hari ke-7 dan dapat berlangsung sampai 6-12 bulan. Pada fase ini terjadi pembentukan epitel baru dan pembentukan jaringan parut, dapat berlangsung hingga setahun atau lebih. Kolagen didegradasi dan ditumpuk di permukaan luka, dibantu dengan proses kontraksi luka sebagai bagian dari proliferasi fibroblas khusus berupa miofibroblas dan membentuk sel otot polos kontraktil. Saat luka sembuh, densitas fibroblas dan makrofag dikurangi dengan apoptosis, pertumbuhan kapiler berhenti, aliran darah berkurang dan aktivitas metabolik berkurang. Hasil akhirnya adalah jaringan parut matur dengan jumlah sel dan pembuluh darah yang terbatas namun kekuatan tarik tinggi. (Velnar, Bailey and Smrkoj, 2009)

Tabel 2.1. Fase Proses Penyembuhan Luka

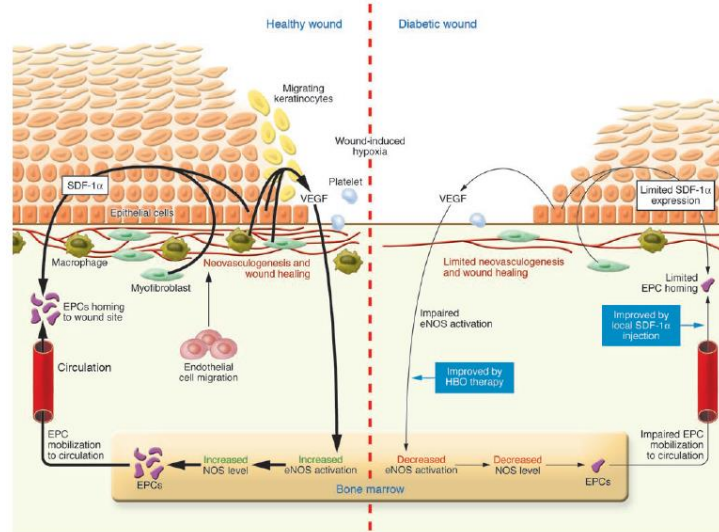
Fase	Proses Selular
Hemostatis	1. Konstriksi vaskular 2. Agregasi platelet, degranulasi, dan pembentukan fibrin (trombus)
Inflamasi	1. Infiltrasi neutrofil 2. Infiltrasi monosit dan diferensiasi makrofag 3. Infiltrasi limfosit
Proliferasi	1. Re-epitelialisasi

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Angiogenesis 3. Sintesis kolagen 4. Pembentukan matriks ekstraselular
<i>Remodelling</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Remodelling</i> kolagen 2. Pematangan vaskular dan regresi

2.3 Dampak hiperglikemia pada proses penyembuhan luka

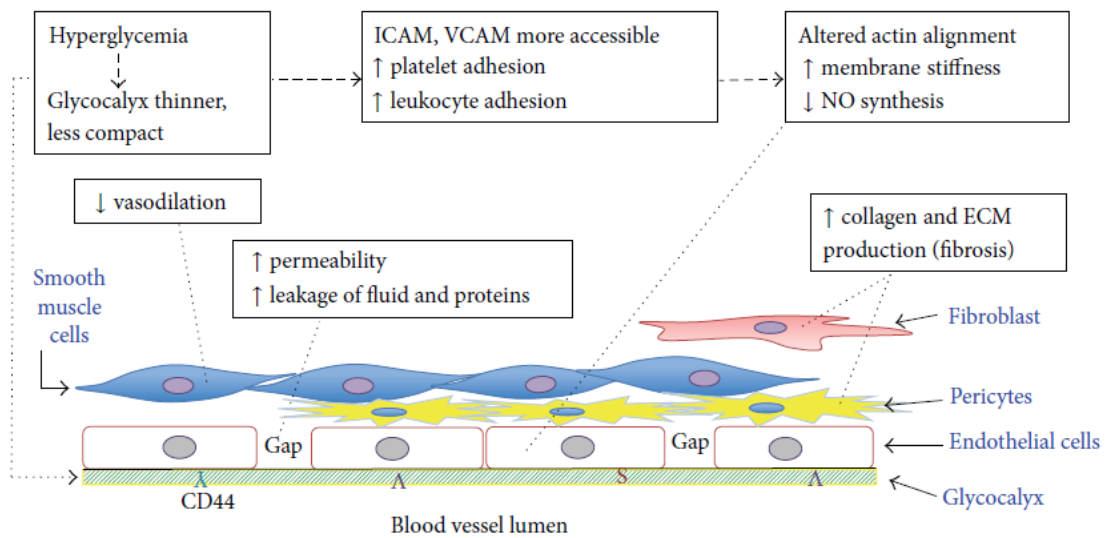
Pada kondisi hiperglikemia, yang umumnya dialami oleh penderita diabetes, terjadi berbagai perubahan proses penyembuhan luka yang meliputi menurunnya produksi faktor pertumbuhan, respon angiogenik, fungsi makrofag, pertahanan epidermal, jumlah jaringan granulasi, serta terganggunya proliferasi dan migrasi keratinosit dan fibroblast. Analisa molekular dari biopsi epidermal pasien hiperglikemia, menunjukkan perlambatan penyembuhan luka. Hal ini ditunjukkan dengan adanya ekspresi berlebih c-myc dan β -katenin serta berkurangnya migrasi keratinosit. (Stojadinovic *et al*, 2005) (Brem and Tomic-canic, 2007)

Pada individu sehat, proses penyembuhan luka akut terjadi secara terintegrasi dengan menggunakan berbagai sitokin dan kemokin yang dikeluarkan oleh keratinosit, fibroblast, sel endotel, makrofag, dan trombosit. Selama kondisi hipoksia jaringan akibat luka, VEGF dikeluarkan oleh makrofag, fibroblast, dan sel epitel untuk menginduksi fosforilasi dan aktivasi eNOS pada sumsum tulang sehingga terjadi peningkatan kadar NO yang menstimulasi mobilisasi EPC sumsum tulang ke sirkulasi. Kemokin SDF-1 α menstimulasi EPC ini ke area luka dan berpartisipasi pada proses neovasculogenesis (Brem and Tomic-canic, 2007). Gallagher dkk menunjukkan bahwa terjadi gangguan fosforilasi eNOS pada sumsum tulang terganggu pada kondisi hiperglikemia sehingga secara langsung membatasi mobilisasi EPC dari sumsum tulang ke sirkulasi. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa ekspresi SDF-1 α menurun pada sel epitel dan myofibroblast sehingga mencegah EPC berada pada area luka. (Gallagher *et al.*, 2007) (Brem and Tomic-canic, 2007)



Gambar 2.7. Mekanisme penyembuhan luka pada orang sehat dibandingkan pada penderita diabetes (Brem and Tomic-canic, 2007)

Hyaluronan merupakan glykosaminoglikan pada jaringan mamalia yang terdiri dari 2 jenis subunit gula yaitu asam glukuronik dan N-asetilglukosamin. Adanya kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan berkurangnya hyaluronan pada permukaan endotel sehingga memicu adhesi leukosit dan pengeluaran sitokin pro-inflamasi. Aktivasi pro-inflamasi berlebih akan meningkatkan stres oksidatif jaringan, mengganggu proses angiogenesis, dan proses penyembuhan jaringan luka. Kondisi ini juga dapat meningkatkan sensitifitas terhadap sitokin pro-fibrotik seperti TGF- β . (Shakya *et al.*, 2015)



Gambar 2.8. Perubahan vaskular pada kondisi hiperglikemia (Shakya *et al.*, 2015)

2.4 Resiko infeksi pada hiperglikemia yang mengalami luka

Penderita hiperglikemia memiliki risiko yang sangat tinggi untuk mengalami infeksi. Penyebab dari risiko infeksi ini adalah karena adanya luka dan perawatan luka yang kurang tepat. Risiko infeksi ini juga disebabkan karena adanya ketidaknormalan neurologis yang bisa menimbulkan adanya proses inflamasi, sehingga akan menghambat kesadaran dan trauma serta predisposisi terhadap infeksi bakteri dan jamur.

Proses inflamasi ini terbagi ada 2 fase yaitu fase awal (hemostasis) dan fase inflamasi akhir. Pada inflamasi awal (hemostasis) saat jaringan luka mengalami pendarahan, reaksi tubuh pertama sekali yaitu berusaha untuk menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang mengarah ke agregasi platelet dan formasi slot vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi hemostasis. Saat reaksi hemostasis akan terjadi karena darah yang keluar dari kulit yang terluka akan memicu kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, hal ini akan menyebabkan pengeluaran platelet atau dikenal juga dengan trombosit dengan mengekspresi glikoprotein pada membran sel, sehingga trombosit dapat

beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (clotting). Massa ini akan mengisi cekungan luka dan membentuk matriks provisional sebagai scaffold untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi (Landén, Li and Ståhle, 2016).

Akibat agregasi trombosit, pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi selama 5 sampai dengan 10 menit, lalu mengakibatkan terjadinya hipoksia, peningkatan glikolisis dan penurunan pH yang akan direspon dengan terjadinya vasodilatasi, dan akan terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka yang telah membentuk scaffold tadi. Migrasi sel leukosit dan trombosit juga dipicu oleh aktivasi associated kinase membrane meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion Ca^{2+} dan mengaktifkan kolagenase dan elastase, juga merangsang migrasi sel tersebut ke matriks provisional yang telah terbentuk. Setelah sampai di matriks provisional, sel trombosit mengalami degranulasi, mengeluarkan sitokin-sitokin dan mengaktifkan jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menstimulasi sel-sel netrofil bermigrasi ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi (Landén, Li and Ståhle, 2016).

Sitokin yang di sekresi sel trombosit berfungsi untuk mensekresi faktor-faktor inflamasi dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan yang potensial seperti Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Interleukin-1 (IL-1), Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), Epidermal Growth Factor (EGF), dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), sitokin dan kemokin. Mediator tersebut sangat diperlukan pada memicu adanya penyembuhan luka (Werner and Richard, 2003).

Netrofil, limfosit dan makrofag merupakan sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsi utama dari sel tersebut yaitu, melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda-benda asing. Agen kemotaktik seperti produk bakteri, yaitu DAMP (Damage Associated Molecules Pattern) dan PAMP (Pathogen Spesific Associated Molecules Pattern), complement factor, histamin, prostaglandin, dan leukotriene. Agen tersebut akan ditangkap oleh reseptor TLRs (toll like receptor) dan merangsang aktivasi jalur signalling intraseluler yaitu jalur $NF\kappa\beta$ dan MAPK. Ketika jalur ini diaktifkan akan menghasilkan ekspresi gen yang terdiri dari sitokin dan kemokin pro-inflamasi

yang menstimulasi leukosit untuk ekstrasvasasi keluar dari sel endotel ke matriks provisional (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019).

Proses inflamasi akhir dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari ke-5 pasca trauma. Tujuan utama fase ini yaitu menyingkirkan jaringan yang mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gutner GC, 2007). Setelah hemostasis tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan bakteri. Dengan adanya neutrophil tersebut maka dimulai respon peradangan yang ditandai dengan cardinal symptoms, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan functio laesa.

Pada hari ke tiga luka, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag masuk ke dalam luka melalui mediasi monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati akan berubah menjadi makrofag efferositosis (M2) yang mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13 (Landén, Li and Ståhle, 2016). Makrofag mensekresi proteinase yang digunakan untuk mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan penting untuk membuang material asing, merangsang pergerakan sel, dan mengatur pergantian ECM.

Lalu makrofag akan menggantikan peran polimorfonuklear sebagai sel dominan. Platelet dan faktor-faktor lainnya menarik monosit dari pembuluh darah. Ketika monosit mencapai lokasi luka, maka ia akan dimatangkan menjadi makrofag (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019).

TNF- α adalah salah satu sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh makrofag tipe 1 yang berfungsi merangsang sel inflamasi, fibroblast dan epitel. Proses penyembuhan luka memerlukan peranan dari mediator proinflamasi seperti Tumor Necrotic factor (TNF α) ini. Semakin tinggi kadar TNF- α pada luka, menandakan proses inflamasi yang sedang berlangsung. Sebuah penelitian yang membandingkan antara tikus yang tidak terluka dan tikus yang terluka pada hari ke-3 dan ke-4 diukur kadar TNF- α nya dengan ELISA, didapatkan rentang kadar TNF- α pada tikus normal sebesar 0,81 pada hari ke-3, dan kadar TNF- α tertinggi

didapatkan pada hari ke-3 pasca trauma. Pada proses luka terjadi kenaikan kadar TNF- α . Kenaikan kadar TNF- α dapat menginduksi keluarnya molekul adhesi endotel yaitu intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) yang akan menambah melekatnya neutrofil pada sel endotel sebelum masuk ke dalam ruang ekstrasvaskuler atau ruang intrasel. Produk peradangan lainnya akan menyebabkan kemotaksis netrofil menuju jaringan yang cedera (Haq FF, 2016).

Albumin merupakan acute-phase protein yang regulasinya menurun selama tahap inflamasi (Hobizal and Wukich, 2012). Inflamasi berhubungan dengan gangguan vaskular. Peningkatan permeabilitas vaskular menyebabkan kebocoran albumin sehingga menjadi hipoalbuminemia. Dengan demikian terapi albumin dengan fungsinya dalam mempertahankan permeabilitas vaskular diperkirakan memiliki peran dalam proses penyembuhan luka.

2.5 *Channa striata*

Ikan gabus atau dikenal dengan *Ophiocephalus striatus* atau *Channa striatus* merupakan jenis ikan air tawar, termasuk jenis ikan karnivora. Ikan ini banyak ditemukan di negara tropis dan subtropis seperti Amerika Selatan, Afrika, Asia termasuk Indonesia, Malaysia. Di Indonesia, ikan ini banyak terdapat di daerah Sulawesi, Jawa, Sumatera, Bali, Lombok, Flores, Ambon, dan Maluku dengan nama yang berbeda-beda. (Mat Jais AM, 2007)

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan salah satu bahan pangan sumber albumin yang potensial. Aplikasi ekstrak ikan gabus dalam diet secara nyata dapat meningkatkan kadar albumin serum pada kasus-kasus hipoalbuminemia dan mempercepat proses penyembuhan luka. Dari aplikasi tersebut diduga ekstrak ikan gabus mengandung komponen gizi yang terkait dengan proses sintesis jaringan dan antioksidan, sehingga memungkinkan untuk dimanfaatkan sebagai stabilisator albumin, SGOT dan SGPT. (A.Oka, 2016)

Masyarakat mulai banyak mengonsumsi ikan gabus, karena mereka telah mengetahui kandungan gizi yang terdapat dalam ikan gabus yang sangat tinggi dan banyak manfaatnya. Ikan gabus banyak mengandung protein, albumin, asam lemak, asam amino, vitamin serta mineral yang sangat baik. Dilihat dari

kandungan proteinnya, ikan gabus memiliki kandungan protein yang lebih tinggi serta komposisi asam amino yang cukup lengkap dibandingkan jenis ikan lain.

Menurut Asfar Muh. et al (2014), kandungan protein pada ikan gabus adalah 13,9%. Asam amino non esensial penting pada ikan gabus seperti asam glutamate (14,253%), arginin (8,675%), dan asam aspartat (9,571%) relatif tinggi. Ketiga asam amino non esensial tersebut sangat penting dalam membantu penyembuhan luka. (Asfar *et al.*, 2014)

Tabel 2.2. Kandungan nutrisi ikan gabus

Kandungan	Satuan	Kadar
Protein	%	13.9
Asam amino		
Phenylalanine	g/100 AA	4.734
Isoleucine	g/100 AA	5.032
Leucine	g/100 AA	8.490
Methionine	g/100 AA	3.318
Valine	g/100 AA	5.128
Threonine	g/100 AA	5.039
Lysine	g/100 AA	9.072
Histidine	g/100 AA	2.857
Aspartic	g/100 AA	9.571
Glutamic	g/100 AA	14.153
Alanine	g/100 AA	5.871
Proline	g/100 AA	3.618
Arginine	g/100 AA	8.675
Serine	g/100 AA	4.642
Glycine	g/100 AA	4.815
Cysteine	g/100 AA	0.930
Tyrosine	g/100 AA	4.100
Lemak	%	5.9
Asam Lemak (AL)		
C16:0 asam Palmitic	% dari total AL	30.39

C18:0 asam stearat	% dari total AL	15.18
C16:1 asam palmitat	% dari total AL	2.98
C18:1 Asam oleat	% dari total AL	12.04
C18:2 Asam linolieat	% dari total AL	8.34
C20:4 Asam Arachidonat	% dari total AL	19.02
C22:6 Asam dokosaheksaenoat	% dari total AL	15.18
Total Abu	%	0.77
Mineral		
Na (Natrium)	mg/kg	346
K (Kalium)	mg/kg	2195
Ca (kalsium)	mg/kg	290
Mg (Magnesium)	mg/kg	215
Fe (Zat Besi)	mg/kg	6.4
Zn (Zink/Seng)	mg/kg	5.1
Mn (Mangan)	mg/kg	0.88
Cu (Tembaga)	mg/kg	1.3
P (Pospor)	mg/kg	1240

Ikan gabus ini juga kaya akan asam lemak esensial yaitu omega 6 dan omega 3. Omega 6 khususnya asam arakidonat merupakan asam lemak proinflamasi. Kandungan asam arakidonat pada ikan gabus nampaknya berhubungan dengan potensi ikan gabus dalam mempercepat penyembuhan luka. Asam arakidonat merupakan prekursor prostaglandin yang dapat menginduksi agregasi platelet dan adhesi platelet pada jaringan endotel yang mengawali reaksi pembekuan darah pada luka sehingga dapat membantu mempercepat penyembuhan luka. (Mat Jais AM, 2007)(Gam, Leow and Baie, 2005)

Omega 3 merupakan asam lemak yang bersifat anti inflamasi terutama bila dikonsumsi dalam kadar yang tinggi yaitu > 10% dari total lemak dibandingkan dengan omega 6, namun sebaliknya bila dikonsumsi dalam kadar yang rendah < 10% dari total lemak, omega 3 tidak bersifat immunosupresif bahkan dapat meningkatkan respon imun diantaranya proliferasi limfosit, aktivitas sel *natural killer* (NK), aktivasi makrofag, IL-1, IL-2, TNF- α dan reaksi hipersensitivitas tipe lambat.

Kurang lebih 17 asam amino yang telah berhasil diidentifikasi pada ikan gabus. Asam-asam amino utama yang diidentifikasi adalah asam glutamat, glisin, leusin, asam aspartat, prolin, alanine dan arginine. Asam-asam amino yang ada

pada ikan gabus ini terbanyak merupakan asam-asam amino yang diperlukan dalam meregulasi pembentukan sistem imun. (Dahlan-Daud *et al.*, 2010)

Adanya kandungan glisin pada ikan gabus merupakan komponen penting dalam sintesis kolagen dan secara sinergis bersamaan amino lain seperti glutamat (berperan pada fase inflamasi dan proliferasi), arginine (modulasi fungsi imun dan fungsi endotel), isoleusin, fenilalanin, prolin, alanin, dan serin dapat membentuk polipeptida yang mendorong perbaikan jaringan dan proses penyembuhan luka (Dahlan-Daud *et al.*, 2010). Huang *et al.*, 2001 telah melaporkan adanya asam lipoamino yang disebut arakidonoglisin yang dapat menekan edema dan nyeri.

Ekstrak ikan gabus mengandung arginin dan glutamat yang cukup banyak. Glutamin disintesis dari glutamat melalui glutamine sintetase adalah prekursor glutation, sebuah tripeptide terdiri dari glutamat, glisin, dan sistein, dengan kapasitas antioksidan intraseluler. Glutamin diyakini merupakan sumber energi bagi sel yang mengalami replikasi cepat seperti eritrosit dan limfosit juga memperbaiki fungsi GALT gastrointestinal associated lymphoid tissue dengan cara meredam beberapa jalur peradangan seperti NF-kB, kinase protein, penghambatan ekspresi peningkatan iNOS serta bertindak sebagai regulator negatif penting untuk rangsangan inflamasi, penghambatan fosforilasi dan degradasi I κ B α sebuah penghambatan protein yang terikat pada NF-kB, menghindari translasi ke nukleus. Arginin merupakan prekursor poliamin untuk sintesis kolagen dalam penyembuhan luka dan juga akan merangsang pengeluaran hormon anabolik. Peranan arginin terhadap sistem imunitas tubuh terutama diperantarai oleh pembentukan nitric oxide. (Awan *et al.*, 2014)

Ikan gabus selain dikenal sebagai sumber asam amino dan asam lemak yang cukup lengkap, juga mengandung beberapa vitamin dan mineral diantaranya vitamin A, B, D dan E dan mineral yaitu seng, magnesium, kalsium dan fosfor (Mat Jais AM, 2007). Vitamin dan mineral yang terkandung pada ikan gabus ini juga berperan dalam proses penyembuhan luka, terutama komponen seng (Zn). Zn berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi sel-sel, mempercepat proses penyembuhan luka, mengatur ekspresi dalam limfosit dan protein, memperbaiki nafsu makan dan stabilisasi berat badan. (A.Oka, 2016)

Pada awalnya ikan gabus lebih dikenal memiliki manfaat terutama untuk dapat mempercepat penyembuhan luka serta mampu menaikkan kadar albumin. Kadar albumin yang rendah terutama pada keadaan malnutrisi, kelaparan, dan keadaan patologi pada pencernaan sehubungan dengan penyerapan protein (Hasan and Indra, 2008). Ekstrak ikan gabus tinggi albumin mempunyai kandungan albumin hampir 63%, Albumin mengikat berbagai jenis molekul dan dinamakan "spons " atau "tramp steamer" di sirkulasi karena kemampuannya untuk mengikat ion logam, asam lemak, obat-obatan dan juga hormon. (Awan *et al.*, 2014)

Sekarang ini setelah banyak dilakukan penelitian terhadap ikan gabus dan sudah banyak ditemukan manfaat lain, selain dapat mempercepat penyembuhan luka. Zakaria et al, 2008 melakukan percobaan pada tikus mengenai manfaat ikan gabus mendapatkan ekstrak mukus ikan gabus memiliki aktivitas antinosisseptik, antiinflamasi, dan antiperetik. Wei Oy et al, 2010 pada studi *in vitro* mendapatkan ekstrak ikan gabus berpotensi menjadi sumber agen antimikrobial untuk pathogen pada manusia dan ikan. Selain itu, ikan gabus juga memiliki aktivitas untuk menghambat agregasi platelet dan anti fungal. (Mat Jais AM, 2007)

Meskipun banyak manfaat dari ikan gabus namun ikan ini masih kurang disukai untuk dikonsumsi oleh masyarakat karena bentuknya yang menakutkan seperti ular dan berbau amis. Sekarang ini, telah dikembangkan ekstrak ikan gabus baik dalam bentuk cair maupun kapsul sehingga masih tetap dapat dikonsumsi dan mendapatkan manfaat dari ikan gabus. (Taslim, 2009)

2.5.1 Ekstrak *Channa striata*

Jumlah albumin yang diekstrak dan diambil dari daging ikan dipengaruhi oleh suhu ekstraksi, kualitas daging ikan, pengurangan ukuran daging dan pelarut ekstraksi. Sebagai senyawa polar, albumin membutuhkan pelarut polar untuk melarutkannya. Suhu yang digunakan selama ekstraksi memudahkan pembukaan struktur albumin sehingga diperlukan penggunaan suhu yang tepat pada protein. Nugroho (2013) menjelaskan bahwa pemanasan mempengaruhi permeabilitas dinding sel sehingga mempercepat pelepasan plasma sel. Pemanasan pada suhu

tinggi akan menyebabkan protein membeku sehingga sulit untuk diekstraksi (Fatma, Taslim and Nurilmala, 2020).

Ekstrak *Channa Striata* (ikan gabus) saat ini telah banyak diproduksi, namun dengan adanya teknologi *Freeze Dryer* maka membuat ekstrak ini terjamin kualitas dan komposisi albumin yang dikandungnya, serta dikemas dalam bentuk kapsul sehingga lebih mudah dikonsumsi.

Tabel 2.3. Perbandingan kandungan nutrisi kapsul ekstrak *Channa striata* (Pujimin) dan kapsul ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus®)

Parameter	Ekstrak <i>Channa striata</i> (Pujimin)	Ekstrak <i>Channa striata</i> (Pujimin Plus®)	Unit
Kadar Protein	70	78.99	%
Albumin	21	39.34	%
Aspartat	54960	62191	Ppm
Glutamat	103485	109447	Ppm
Serin	28856	35678	Ppm
Glisin	42477	51839	Ppm
Histidin	17813	23596	Ppm
Arginin	57509	59775	Ppm
Threonin	36752	43552	Ppm
Alanin	44513	43525	Ppm
Prolin	29149	28364	Ppm
Valin	38844	39261	Ppm
Tirosin	24216	36890	ppm
Isoleusin	34781	35792	ppm
Leusin	59897	64527	ppm
Phenilalanin	29266	46993	ppm
Lisin	70604	72948	ppm
Sistin	135	2581	ppm
Metionin	26633	29967	ppm
Zink	16,2	29	ppm
Besi	6,3	43	ppm
Magnesium	301,8	1041	ppm
Kalsium	1219	4112	ppm

Pada tabel 2.3 diatas, dapat dilihat bahwa kandungan kadar protein, albumin, asam amino dan mineral pada kapsul ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus[®]) lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak *Channa striata* (Pujimin).

2.5.2 Studi Mengenai Ekstrak *Channa striata*

Beberapa studi menunjukkan bahwa *Channa striata* berperan sebagai anti inflamasi dapat digunakan sebagai terapi adjuvan untuk memperbaiki inflamasi kronis, terutama DM2. Aktivitas penyembuhan oleh sel T regulator menurunkan jumlah relative sel makrofag dan sitokin-sitokin pro-inflamasi TNF- α , IFN- γ , dan IL-6 dan menghambat NF-kB pada sel CD4, CD8, dan sel makrofag. (Dwijayanti *et al.*, 2015)

Dari berbagai studi, didapatkan bahwa ekstrak *Channa striata* mempunyai peran imunologis (Dwijayanti *et al.*, 2015), diantaranya:

1. Meningkatkan jumlah dari sel T-reg (regulator)
Peningkatan secara signifikan jumlah sel T-reg pada tikus diabetes, dan didapatkan bahwa jumlah sel T-reg pada tikus diabetes secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan tikus non-diabetes.
2. Menurunkan jumlah sel makrofag (CD68+)
Terdapat peningkatan jumlah sel makrofag pada pasien DM tipe 2, terutama pada jaringan pankreas. Hal ini terjadi karena sel makrofag memiliki peranan penting terhadap proses inflamasi kronik sebagai pembentuk sitokin pro-inflamasi. Pada penelitian dengan tikus, didapatkan peningkatan sel makrofag secara signifikan dibandingkan dengan tikus non-diabetes.
3. Menurunkan jumlah sitokin pro-inflamasi TNF- α , IFN- γ , dan IL-6.
Sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh sel imun merupakan salah satu dari mediator inflamasi kronik di pankreas yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas. Sitokin pro-inflamasi ini termasuk TNF- α , IFN- γ and IL-6. Pada uji in-vivo, terdapat penurunan jumlah TNF- α yang diproduksi oleh sel T CD4+ pada model tikus DM setelah diberikan ekstrak ikan gabus selama 14 hari. Terdapat peningkatan TNF- α yang diproduksi oleh sel T CD4+ pada model tikus DM dibandingkan dengan tikus non-DM.

4. Menurunkan jumlah sitokin IFN- γ yang diproduksi sel T CD4+
Studi menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah sitokin IFN- γ dan IL-6 yang diproduksi sel T CD4+ pada model tikus DM dibandingkan dengan tikus non-DM.
5. Menurunkan kadar NF- κ B pada sel limfosit T dan sel makrofag
Sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh sel imun diperantarai oleh NF- κ B, suatu faktor transkripsi sitokin pro-inflamasi. Pada studi, didapatkan terdapat peningkatan signifikan NF- κ B pada sel T dan sel makrofag pada tikus diabetes.
6. Meningkatkan jumlah kemokin SDF-1
Studi yang dilakukan oleh Andi dkk, 2015 menunjukkan bahwa suplementasi ekstrak *Channa striata* meningkatkan jumlah kemokin SDF-1 pada populasi non-diabetes.
7. Menurunkan kadar malondialdehid (MDA)
Studi yang dilakukan oleh Retnoningsih, 2015 menunjukkan bahwa suplementasi ekstrak *Channa striata* menurunkan kadar MDA sebagai marker radikal bebas pada populasi pasien stroke iskemik.

Inflamasi atau peradangan adalah upaya tubuh untuk perlindungan diri tujuannya adalah untuk menghilangkan rangsangan berbahaya termasuk sel-sel yang rusak, nyeri, atau patogen dan memulai proses penyembuhan. (A.Oka, 2016)

Hidayanty, 2007 membuktikan bahwa ikan gabus memiliki kadar protein dan albumin yang tinggi yang dapat meningkatkan kadar albumin pasien pascaoperasi yang dirawat di Bagian Bedah melalui pemberian kapsul ekstrak ikan gabus selama 10 hari. (A.Oka, 2016)

Ada beberapa penelitian yang menggunakan ekstrak ikan gabus yang mengandung albumin untuk penyembuhan luka. Diantaranya menurut Awan Syuma Adhy et al., 2014 menyatakan bahwa suplementasi ekstrak ikan gabus tinggi albumin dapat meningkatkan albumin dan mampu menurunkan kadar MDA serum pada pasien luka bakar grade II luas 20%-30%. Menurut Fajri Umi Nur et al., 2018 menyatakan bahwa ekstrak *channa striata* dapat mempercepat

penyembuhan luka pasca SC. Sedangkan menurut Alauddin Ariq et al., 2016 menyatakan bahwa ekstrak ikan gabus dengan dosis 14,75 g/kg BB memiliki efek penyembuhan tercepat terhadap luka sayat pada tikus putih jantan galur wistar dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 3,68 g/kg BB dan kelompok dosis 7,37 g/kg BB.

Penelitian menurut Oka Irmayanti. A, 2016, menunjukkan bahwa ada hubungan antara pemberian ekstrak ikan gabus dengan penurunan kadar IL-6 pada ibu nifas dengan rupture perineum derajat II di RSDKIA Siti fatimah Makassar artinya bahwa dengan mengkonsumsi ekstrak ikan gabus maka dapat menurunkan kadar IL-6 sehingga ada pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap penyembuhan luka. (A.Oka, 2016)

Hasil Penelitian Taslim, dkk 2005 menunjukkan bahwa pemberian ikan gabus sebanyak 100 ml setiap hari selama 10 hari telah dapat meningkatkan kadar albumin dan protein total pasien. Hal ini tampaknya diikuti oleh peningkatan status gizi dan konsumsi pada kelompok intervensi. Rata-rata besar peningkatan kadar albumin yang terlihat dalam penelitian ini sebesar 0.6 g/dl dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Taslim et al, 2005)

Selain itu, ada juga penelitian yang dilakukan oleh Taslim et al, 2014 mengenai pengaruh pemberian kapsul konsentrat ikan gabus pada pasien pasca bedah di RSU. DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar, menunjukkan bahwa pemberian kapsul ikan gabus selama 10 hari dapat meningkatkan kadar albumin sebesar 0,7 g/dl, asupan energi, protein, lemak, karbohidrat dan zinc masing-masing sebesar 653,8 kal, 25,2 g, 22,8 g, 89,5 g, dan 2,7 mg. Proses penyembuhan luka dilihat berdasarkan ada tidaknya tanda-tanda infeksi (pus, jaringan nekrotik) selama 10 hari intervensi baik pada kelompok intervensi maupun kelompok kontrol. Berdasarkan proses penyembuhan luka, terjadi kecepatan penyembuhan 4 hari lebih cepat pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut disebabkan karena dengan pemberian kapsul konsentrat ikan gabus dapat meningkatkan albumin. Peningkatan kadar albumin dapat dihubungkan adanya perbaikan sistem imunitas, perbaikan jaringan/sel yang rusak akibat infeksi. Albumin akan mensuplai asam amino untuk sintesis protein aktif

cytokine seperti C-reaktive protein, protein phase akut, dan lain-lain, yang dibutuhkan pada pembentukan makrofag pada sistem fagositosis serta pembentukan antibodi, dimana dapat membantu proses penyembuhan luka. (Taslim et al, 2014)

2.6 Albumin

Pemeriksaan status nutrisi menggunakan indikator laboratorium penting digunakan untuk membantu tatalaksana pasien. Kadar albumin serum umumnya sering digunakan dalam menentukan MEP pada pasien. Albumin merupakan jenis protein viseral yang paling banyak ditemukan dalam tubuh. Albumin disintesis oleh hati, sehingga kadarnya di dalam tubuh dapat merefleksikan kondisi sintesis protein tubuh secara keseluruhan. Kadar serum albumin memiliki relevansi klinis yang baik, meskipun kadarnya dapat bervariasi pada pasien, bergantung pada kondisi keparahan penyakit (Onodera,1984). Kadar albumin menunjukkan kadar protein dalam tubuh. Albumin membentuk lebih dari 50% total protein dalam darah. Perlu diingat bahwa produksi albumin berkaitan dengan metabolisme di hati dan suplai asam amino yang adekuat. (Said, Taslim and Bahar, 2013)

Perubahan kadar albumin serum yang bermakna klinis berupa penurunan kadar albumin (hipoalbuminemia). Perubahan ini dapat disebabkan oleh sintesis yang kurang (disfungsi hati, diet yang kurang), perluasan kompartmen sebaran (kebocoran kapiler, sepsis, atau renjatan), “kehilangan” ke ruang ketiga respons fase akut dan kehamilan. Pengaruh penyebaran (distribusi) lebih besar daripada sintesis, dan bila seseorang tidak makan maka kadar albumin baru akan menurun sampai di bawah batas normal setelah seminggu. (Taslim et al, 2014)

Albumin serum yang rendah merupakan pertanda yang tidak spesifik dari penyakit. Rendahnya kadar albumin serum menunjukkan suatu kemunduran dan peningkatannya menunjukkan suatu perbaikan. Kadar yang sangat rendah dari albumin terlihat dengan kurangnya pengeluaran. Albumin serum akan menurun bila menjadi sakit, dan kembali normal pada saat pasien membaik kondisinya. (Taslim et al, 2014)

Dalam penyembuhan luka diperlukan komponen yang mendukung dari dalam tubuh yaitu protein (Christanti, Putri and Agustina, 2016). Pembentukan limfosit, leukosit, fagosit, monosit, dan makrofag (yang semuanya merupakan sel-sel sistem imun) terutama tersusun atas protein, dan sel-sel tersebut sangat diperlukan untuk memulai respon inflamasi yang baik pada proses penyembuhan luka. Selain itu, protein dalam bentuk asam amino berperan dalam neovaskularisasi, proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan remodeling luka. Deplesi kadar protein akan menyebabkan penurunan kolagen, memperlambat proses penyembuhan. Deplesi protein menghambat penyembuhan luka dengan memperlambat fase inflamasi, inhibisi fibroblasia, sintesis kolagen dan proteoglican, dan neoangiogenesis (fase proliferasi), serta dengan menghambat remodeling luka. Intake protein yang adekuat dibutuhkan bagi penyembuhan luka yang sempurna (Said, Taslim and Bahar, 2016). Dan protein yang banyak berperan dalam hal tersebut adalah protein plasma. Albumin dalam plasma darah 3,4- 5,4 g/dl sedangkan globulin hanya 2 - 3,5 g/dl (Fauci et al., 2008). Waktu paruh albumin dalam plasma berkisar antara 8-20 hari sehingga diperlukan waktu setidaknya 7-10 hari untuk mencapai kadar albumin plasma normal kembali (Syamsiatun and Siswati, 2015). Penurunan kadar albumin dapat dicegah dengan pemberian albumin dari luar tubuh, mengingat sintesis albumin dalam tubuh sangat sedikit (Harper et al., 1996).

Albumin merupakan plasma protein tubuh yang jumlahnya separuh dari total protein di tubuh sebesar 7,2 – 9 g/dl. Sebagai plasma protein peran albumin yang mengandung asam amino itu demikian vital mulai dari penyusun sel, antibodi, enzim, hingga hormon (A.Oka, 2016). Albumin terdiri dari rantai polipeptida tunggal dengan berat molekul 66,4 kDa dan terdiri dari 585 asam amino. Pada molekul albumin terdapat 17 ikatan disulfida yang menghubungkan asam amino yang mengandung sulfur. Fungsi albumin antara lain:

- a. Mempertahankan tekanan onkotik plasma agar tidak terjadi asites
- b. Membantu metabolisme dan transportasi berbagai obat-obatan dan senyawa endogen dalam tubuh terutama substansi lipofilik (fungsi metabolit,

- pengikatan zat dan transport carrier)
- c. Anti-inflamasi
 - d. Membantu keseimbangan asam basa karena banyak memiliki anoda bermuatan listrik
 - e. Antioksidan dengan cara menghambat produksi radikal bebas eksogen oleh leukosit polimorfonuklear
 - f. Mempertahankan integritas mikrovaskuler sehingga dapat mencegah masuknya kuman-kuman usus ke dalam pembuluh darah, agar tidak terjadi peritonitis bakterialis spontan
 - g. Memiliki efek antikoagulan dalam kapasitas kecil melalui banyak gugus bermuatan negatif yang dapat mengikat gugus bermuatan positif pada antitrombin III (heparin like effect)
 - h. Inhibisi agregasi trombosit

Sintesa albumin hanya terjadi di hati dengan kecepatan 12-25 gram/hari. Laju produksi albumin ini bervariasi dipengaruhi oleh penyakit dan laju nutrisi, karena albumin hanya dibentuk pada lingkungan osmotik, hormonal dan nutrisi yang cocok. Tekanan osmotik koloid cairan interstisial yang membasahi hepatosit merupakan regulator sintesis albumin yang cocok. (Hasan and Indra, 2008)

Albumin memiliki fungsi untuk meregulasi tekanan osmotik, menjaga keseimbangan cairan di plasma darah untuk menjaga status volume, transportasi elemen kurang larut dalam air seperti asam lemak bebas, kalsium, besi, dan elemen obat. Hal ini juga dapat disinergikan dengan preparat mineral Zinc yang berperan penting terhadap perkembangan sel dan regenerasi sel pada proses penyembuhan luka. (Mustafa, Widodo and Kristianto, 2012)

Albumin mempengaruhi tingkat dan kualitas penyembuhan luka, berperan dalam proses pengembangan jaringan granulasi dan proses pembentukan kolagen. Kolagen adalah protein utama yang menyusun komponen matrik ekstraseluler dan merupakan protein yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh manusia. Kolagen tersusun atas triple helix dari tiga rantai α polipeptida. Albumin bertugas

mengatur tekanan osmotik di dalam darah dan membentuk hampir 50% protein plasma. Protein diperlukan dalam proses penyembuhan luka dan kekurangan protein dapat memperlambat proses penyembuhan luka. Peningkatan kebutuhan protein saat luka diperlukan untuk proses inflamasi, imunitas, dan perkembangan jaringan granulasi. (Gray and Cooper, 2001)

2.7 Efek Albumin dalam Ekstrak *Channa striata* Terhadap Inflamasi

Proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh zat-zat yang terkandung dalam sediaan yang diberikan, terutama zat aktif yang mempunyai kemampuan untuk mempercepat penyembuhan dengan merangsang pertumbuhan sel-sel baru pada kulit menjadi lebih cepat. Albumin yang terkandung dalam ekstrak ikan gabus memiliki peran dalam membantu proses penyembuhan luka. (Alauddin Ariq, Mohamad Andrie, 2016)

Albumin memegang peranan penting dalam proses regenerasi dan perbaikan sel sekaligus sebagai agen pembentuk ikatan antar sel. Selain itu albumin membantu memberi sinyal pada sistem imunitas akan adanya serangan kerusakan sel. Itu sebabnya albumin juga erat kaitannya dengan pembentukan sel darah putih sebagai garda utama sistem imunitas. Ketika terjadi hipoalbumin, tubuh akan mudah mengalami edema sehingga meningkatkan efek inflamasi. (A.Oka, 2016)

Kandungan albumin dalam ikan gabus berperan sebagai antiinflamasi dengan menghambat pembentukan sitokin proinflamasi yaitu TNF- α dan IFN- γ . Sitokin proinflamasi berperan sebagai mediator aktifnya enzim COX-2, iNOS dan perekrutan leukosit PMN. Penghambatan perekrutan leukosit PMN dapat mencegah pelepasan ROS, RNS dan protease spesifik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. (Maharani Nurul, 2017)

Mekanisme albumin pada penyembuhan luka dimana pada tahapan proses inflamasi albumin berperan dalam mengatur tekanan osmotik di dalam darah dan merupakan hampir 50% protein plasma (Murray et al., 2009). Pada saat terjadi luka pada suatu jaringan kulit, kulit akan menunjukkan tanda inflamasi atau peradangan dimana benda asing dari luar tubuh dapat masuk melalui luka yang terbuka seperti luka sayat, masuknya benda asing ini memicu gangguan tekanan

hidrostatik dimana cairan intrasel akan masuk kedalam sel karena adanya perbedaan atau ketidakseimbangan konsentrasi didalam dan diluar sel melalui jalur osmotik sehingga menyebabkan sel mengalami edema atau pembengkakan. Kondisi ini memerlukan nutrisi albumin yang dapat menjaga tekanan osmotik didalam dan diluar sel, sehingga edema yang terjadi tidak bertambah parah. (Putri Ariza Abu Bakar, Yuliet, 2016)

Penyembuhan luka ini mengalami proses tahapan yaitu fase inflamasi berlangsung selama 1 sampai 4 hari. Fase inflamasi akan segera dimulai setelah terjadinya luka dan akan berlangsung selama 1 sampai 4 hari. Ada dua proses utama yang terjadi selama fase ini yaitu hemostatis dan fagositosis. Hemostatis (penghentian pendarahan) diakibatkan oleh vasokonstriksi dari pembuluh darah yang lebih besar pada area yang terpengaruh, penarikan kembali dari pembuluh-pembuluh darah yang luka, deposisi/endapan dari fibrin (jaringan penghubung), dan pembentukan gumpalan beku darah pada area tersebut. Gumpalan beku darah, terbentuk dari platelet darah (piringan kecil tanpa warna dari protoplasma yang ditemukan pada darah), menetapkan matriks dari fibrin yang akan menjadi kerangka kerja untuk perbaikan sel-sel. Suatu keropeng juga terbentuk pada permukaan luka. Yang terdiri dari gumpalan-gumpalan serta jaringan-jaringan yang mati. Keropeng berguna untuk membantu hemostasis dan mencegah terjadinya kontaminasi pada luka oleh mikroorganisme. Dibawah keropeng, sel-sel epitelial bermigrasi ke dalam luka melalui pinggiran luka. (A.Oka, 2016)

Ekstrak ikan gabus merupakan sumber yang baik dari nutrisi penting terutama albumin dan Zn, memiliki antioksidan yang menekan produksi radikal bebas dan peningkatan serum albumin berkorelasi positif untuk proses penyembuhan luka. Ekstrak Ikan gabus mengandung albumin dan protein dosis tinggi serta senyawa-senyawa penting dan mineral terutama Zn & Fe diharapkan dapat menjadi alternatif yang ekonomis untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Albumin diperlukan tubuh manusia setiap hari, terutama dalam proses penyembuhan luka. Ekstrak ikan gabus berpengaruh secara signifikan terhadap kecepatan kesembuhan luka pada semua objek dengan gejala inflamasi dan kondisi luka yang lebih cepat. Sejalan dengan penelitian Noer Khalid yaitu

ekstrak ikan gabus berpengaruh secara signifikan terhadap kecepatan penyembuhan luka pasca operasi bedah laparatomi pada kucing. (A.Oka, 2016)

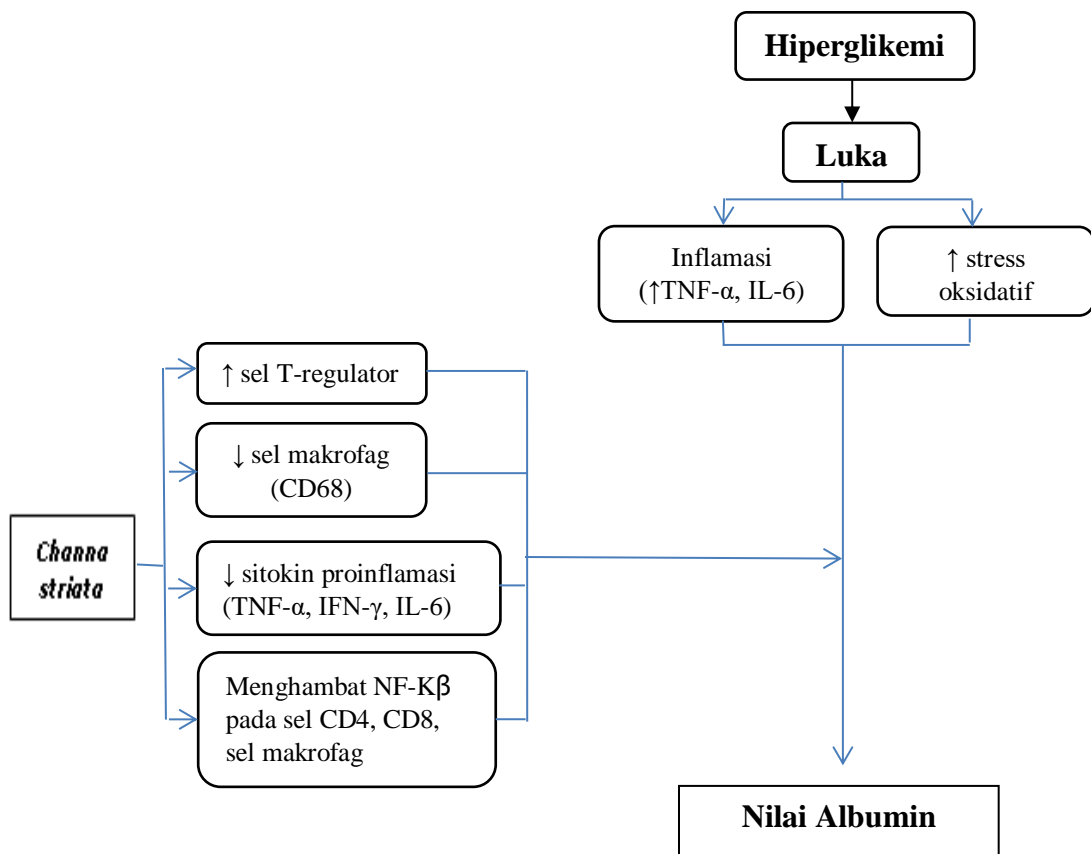
2.8 Kebutuhan Nutrien pada Tikus Wistar (*Rattus novergicus*)

Tikus merupakan hewan yang banyak dipilih sebagai hewan coba. Tikus yang sering digunakan adalah tikus putih (*Rattus* sp.) karena telah diketahui sifat sifatnya dan mudah dipelihara (Malole dan Pramono, 1989). Selain itu, penggunaan tikus sebagai hewan percobaan juga didasari atas pertimbangan ekonomis dan kemampuan hidup tikus hanya 2-3 tahun dengan lama reproduksi 1 tahun (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Pakan yang diberikan pada tikus umumnya tersusun dari komposisi alami dan mudah diperoleh dari sumber daya komersial. Namun demikian, pakan yang diberikan pada tikus sebaiknya mengandung nutrien dalam komposisi yang tepat. Kebutuhan kalori harian tikus adalah 10-15 kkal/hari dan pakan standarnya telah tersedia dengan komposisi 65-70% karbohidrat, 20-25% protein dan 5-12% lemak dan total kalorinya adalah 2900 kkal/kg. (Brito-Casillas, Melián and Wägner, 2016) Pakan yang diberikan pada tikus harus mengandung asam amino esensial seperti Arginin, Isoleusin, Leusin, Methionin, Fenilalanin, Treonin, Tryptofan, dan Valine (Wolfenshon and Lloyd, 2013).

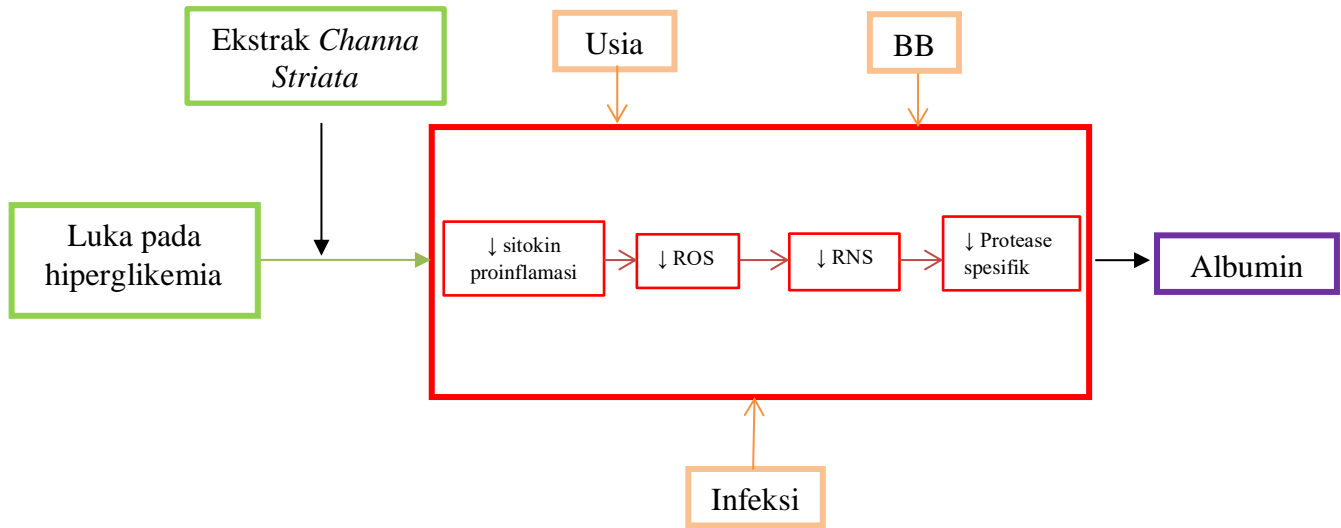
BAB III
KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

