

DISERTASI

**PENGARUH TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK (TOHB)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA BAKAR TERMAL
DAN HUBUNGANNYA DENGAN ICAM-1**

*The Effects of Hiperbaric Oxygen Therapy on Thermal Burn Healing and
Its Relationship with ICAM-1*

MENDY JUNIATY HATIBIE
NIM P02003140040



**PROGRAM S3 ILMU KEDOKTERAN
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



PENGARUH TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK (TOHB) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA BAKAR TERMAL DAN HUBUNGANNYA DENGAN ICAM-1

*The Effects of Hiperbaric Oxygen Therapy on Thermal Burn Healing and
Its Relationship with ICAM-1*

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

**MENDY JUNIATY HATIBIE
NIM P02003140040**

Kepada

**PROGRAM S3 ILMU KEDOKTERAN
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



DISERTASI


**PENGARUH TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK (TOHB)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA BAKAR TERMAL DAN
HUBUNGANNYA DENGAN ICAM-1**

Disusun dan diajukan oleh

MENDY JUNIATY HATIBIE
Nomor Pokok P02003140040

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 16 April 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat,


Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS (K)
Promotor


Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK (K)
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,


Dr. dr. Fonny Josh, SpBP-RE(K)
Ko-Promotor

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK (K) 
Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed



SUSUNAN TIM PENELITIAN

Promotor : Prof. DR. dr. Andi Asadul Islam, SpBS(K)

Kopromotor : Prof. dr. Mochammad Hatta, PhD, SpMK(K)

DR. dr. Fonny Josh, SpBP-RE(K)

Penilai : Drs. Indra Bachtiar, Msi, PhD

DR. dr. Djoko Widodo, SpBS(K)

DR. dr. Ibrahim Labeda, SpB(KBD)

Prof. dr. Rosdiana Natsir, PhD, SpBiok

DR. dr. Ilham Jaya Pattelongi, Mkes

DR. dr. Khaeruddin Djawad, SpKK(K)



PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Mendy Juniaty Hatibie

Nomor Mahasiswa : P0200314040

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 6 Maret 2019

Yang menyatakan,

Mendy Juniaty Hatibie



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa bahwa hanya atas restu dan karuniaNya lah disertasi penelitian ini berhasil penulis selesaikan.

Luka bakar adalah cedera yang cukup sering terjadi, baik dalam lingkungan pekerjaan maupun sebagai akibat kecelakaan rumah tangga. Pada pasien luka bakar yang cukup luas atau dalam, meskipun nyawa pasien dapat diselamatkan, tetapi cacat yang di akibatkan menyebabkan gangguan dalam aktifitas sehari – hari termasuk bersosialisasi. Perawatan pasien luka bakar cukup lama dan memerlukan biaya yang cukup mahal, hal ini belum termasuk biaya untuk rehabilitasi. Melalui penelitian ini, penulis mencoba mengetengahkan sebuah prosedur sebagai terapi tambahan untuk mengatasi komplikasi kecacatan akibat perawatan luka bakar yang cukup lama. Hasil penelitian ini telah menunjukkan sebuah terapi tambahan yang memberikan efek yang cukup menjanjikan sehingga harapan penulis hasil penelitian ini bisa membantu mengurangi masa perawatan di rumah sakit dan kecacatan pada pasien luka bakar dapat dikurangi.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini , saya dengan tulus menyampaikan ucapan terimakasih kepada : Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu MA selaku Rektor Universitas Hassanudin, Prof. Dr. Dr. Andi Asadul Islam, SpBS(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS (periode 2014 – 2018). Prof. Dr. Budu, PhD, M.Med selaku Dekan Fakultas Kedokteran (2018 – sekarang), Mochamad Hatta PhD.Sp.MK(K) , selaku Ketua Program Studi S3



Kedokteran UNHAS (periode 2014-2018), Dr. Agussalim Bukhari, MSc., PhD., Sp.GK sebagai Ketua Program Studi S3 Kedokteran UNHAS (periode 2018 – sekarang) yang telah memberi saya kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada **Prof. DR. dr. Andi Asadul Islam, SpBS(K)**, sebagai promotor yang dengan penuh perhatian dan kearifan senantiasa memotivasi, membuka wawasan, membimbing, mendorong dan meluangkan waktu di tengah kesibukan bagi penulis sejak penelitian pendahuluan hingga pada penulisan disertasi ini.

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya dengan tulus hati juga disampaikan kepada **Prof. dr. Mochamad Hatta PhD, Sp.MK(K)**., sebagai ko-promotor yang telah dengan penuh perhatian sebagai orangtua dengan penuh kesabaran memberi semangat, motivasi, ide, merangkul dan membantu saya sejak awal penelitian hingga selesainya disertasi ini.

Terimakasih sebesar-besarnya juga disampaikan kepada **DR.dr. Fonny Josh, SpBP-RE(K)**, sebagai ko-promotor yang telah banyak meluangkan waktu dalam membimbing, perhatian, masukkan yang tulus sehingga selesainya disertasi ini.

Ucapan terimakasih sebesar-besarnya disampaikan juga kepada para penguji: **DR. Dr .Ilhamjaya Patellongi M.Kes., Drs. Indra Bachtiar, MSi, PhD., DR. dr. Ibrahim Labeda, SpB-KBD., Prof. dr. Rosdiana Natzir, PhD. Sp.Biok., Joko Widodo, SpBS(K)., DR. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K).**

Yang terpenting dari semua keberhasilan ini adalah karena dukungan dari cinta **dr. Maximillian Christian Oley, SpBS(K)** dan anakku **Matthew**



Christian Oley yang telah memberi pengorbanan waktu, pengertian dan senantiasa mendorong saya untuk tetap semangat dalam menyelesaikan penelitian ini.

Pada kesempatan berbahagia ini saya juga menyampaikan penghargaan dan terima kasih setinggi-tingginya kepada **semua penderita** yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini, termasuk keluarga dan kerabat penderita. Besar harapan saya hasil penelitian ini kelak menjadi sumbangsih yang bermanfaat bagi kepentingan penderita.

Saya juga menyampaikan banyak terima kasih kepada pimpinan, rekan sejawat dan seluruh jajaran dari **RS Siloam Manado dan RSUP Prof RD Kandou** Manado yang telah membantu dan mensupport saya dalam penelitian ini. Terimakasih banyak juga kepada semua sahabat senasib sepenenderitaan **Kelompok S3 UPH Siloam Manado** atas dukungan dan kerjasama team yang baik sekali selama ini.

Ucapan terima kasih dan penghargaan juga disampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sampaikan satu demi satu yang telah dengan tulus dan segenap hati membantu saya sejak awal hingga akhir dari proses pendidikan dan penelitian ini.

Mendy Juniaty Hatibie



ABSTRAK

MENDY JUNIATY HATIBIE. *Pengaruh Terapi Oksigen Hiperbarik (TOHB) terhadap penyembuhan luka bakar termal, hubungannya dengan ekspresi mRNA gen ICAM-1 dan kadar ICAM-1 dalam serum* (dibimbing oleh Andi Asadul Islam, Mochammad Hatta dan Fonny Josh)

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh terapi oksigen hiperbarik (TOHB) dan hubungannya dengan ekspresi mRNA gen ICAM-1 dan kadar ICAM-1 dalam serum pada 20 penderita dengan luka bakar termal. Hasil penelitian dinilai dengan waktu terjadinya epitelialisasi komplrit dan berat ringannya komplikasi yang timbul dengan menggunakan *modified Vancouver Scar Scale*.

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif secara selektif yang melibatkan penderita luka bakar termal superfisial dermal hingga *full thickness* dengan luas luka bakar ≥ 20 sampai $\leq 60\%$. Penderita dipilih secara acak menjadi dua kelompok dengan dan tanpa diberikan terapi oksigen hiperbarik. Pengukuran ekspresi gen ICAM-1 dan kadar ICAM-1 serum menggunakan *enzyme-linked immune sorbent assay* (ELISA) dan *polymerase chain reaction* (RT-PCR). Hasil variabel yang berbeda ini dibandingkan pada dua kelompok pada saat penderita datang pertama kali dan setelah pemberian TOHB pada kelompok dengan perlakuan.

Pada kelompok TOHB, ekspresi mRNA ICAM-1 dan kadar ICAM-1 serum menurun secara bermakna ($p < 0,05$). Ada korelasi yang sangat bermakna antara TOHB dengan terjadinya komplikasi ($p < 0,05$) dan lama rawat inap ($p < 0,05$). Data yang diperoleh menunjukkan meningkatnya frekuensi TOHB menurunkan kadar ICAM-1 serum secara bermakna ($p < 0,05$). Terdapat korelasi yang bermakna antara luas luka bakar dengan ekspresi mRNA gen ICAM-1 ($p < 0,05$), hematokrit ($p < 0,05$) dan hemoglobin ($p < 0,05$). Didapatkan juga korelasi yang bermakna antara ekspresi mRNA gen ICAM-1 dengan kadar ICAM-1 serum ($p < 0,001$), berkorelasi lemah dengan kadar hematokrit ($r = -0,392$ dengan $p = 0,043$) dan kadar trombosit ($r = -0,397$ dengan $p < 0,016$). Data tersebut menunjukkan bahwa tindakan hiperbarik oksigen menurunkan ekspresi mRNA gen ICAM-1 dan kadar ICAM-1 serum serta mengurangi terjadinya komplikasi dan lama rawat inap.

Kata kunci : penyembuhan luka bakar, terapi oksigen hiperbarik, ICAM-1, komplikasi, lama rawat



ABSTRACT

MENDY HATIBIE. *The Effects of Hiperbaric OxygenTherapy(HBOT) on Thermal Burn Healing and Its Relationship with ICAM-1*(supervised by Andi Asadul Islam, Mochammad Hatta and Fonny Josh)

The research aim to investigate the effect of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) on 20 patients thermal burn and its relation with mRNA gene ICAM-1 expression and ICAM-1 soluble level. The outcome result was base on time of completed epithelialization and complication according to *modified Vancouver Scar Scale*.

The research used the non randomized prospective study involving the patients with superficial dermal thickness to full thickness thermal burn with ≥ 20 to $\leq 60\%$ of total body surface. Patients were randomly divided into two groups with and without being given hyperbaric oxygen therapy. The measurement of mRNA ICAM-1 gene expression and ICAM-1 serum level using menggunakan *enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA)* and *polymerase chain reaction (RT-PCR)*. The results of different variables were compared on both groups when the patients first come and after Hyprbaric Oxygen Therapy given on HBOT group.

On the HBOT group, mRNA gene ICAM-1 expression and ICAM-1 soluble level decrease significantly ($p,0,05$). There is very significant correlation between HBOT with complications($p,0,05$) and length of stay at hospital ($p<0,05$). The result also showing significant correlation between lowering ICAM-1 soluble level and increasing of HBOT session $p<0,05$. There is significantly correlation between burn size and mRNA gene ICAM-1 expression ($p<0,05$), haematocrit ($p<0,05$) and haemoglobin ($p<0,05$). The result also showing significant correlation between mRNA gene ICAM-1 expression and ICAM-1 soluble level ($p<0,001$), weak correlation with haematocrit level ($r=-0,392$ with $p=0,043$) and pletelet level ($r=-0,397$ with $p<0,016$). The data obtain from the research indicate that HBOT reducing mRNA gene ICAM-1 expression, ICAM-1 soluble level, complications and length of stay at hospital.

Keyword : burn healing, Hyperbaric oxygen therapy, epitelialization, length of stay



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SUSUNAN TIM PENELITI	iv
PERNYATAAN KEASLIAN	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	10
1.3.1 Tujuan Umum	10
1.3.2 Tujuan Khusus	10
1.4 Manfaat Penelitian	11
1.4.1 Manfaat dari Aspek Pengembangan Ilmu	11
1.4.2 Manfaat dari Aspek Klinis	11
1.4.3 Manfaat dari Aspek Ekonomi dan Sosial	11
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
2.1 Struktur Kulit	12
2.1.1 Epidermis	12
2.1.2 Dermis	13
2.2 Luka Bakar Termal	15
2.2.1 Definisi	15
2.2.2 Patomekanisme	15
2.2.3 Patofisiologi	16
2.2.3.1 Respon lokal	16
2.2.3.2 Respon sistemik	18
2.2.3.3 Efek sistemik	21
Derajat Luka Bakar	23
2.2.4.1 Luka Bakar Derajat Satu	24



2.2.4.2 Luka Bakar Derajat Dua Superfisial	25
2.2.4.3 Luka Bakar Derajat Dua Dalam	28
2.2.4.4 Luka Bakar Derajat Tiga	28
2.2.5 Luas Luka Bakar	30
2.2.6 Diagnosis	30
2.2.7 Proses Penyembuhan Luka	30
2.2.8 Faktor yang Memengaruhi Penyembuhan Luka	34
2.2.8.1 Oksigenasi	34
2.2.8.2 Infeksi	34
2.2.8.3 Komplikasi dan Pembentukan Skar	35
2.2.8.4 Penilaian Skar Dengan VSS	37
2.3 Terapi Oksigen Hiperbarik	40
2.3.1 Hukum-Hukum Gas	44
2.3.1.1 Hukum Gas Boyle	45
2.3.1.2 Hukum Dalton	46
2.3.1.3 Hukum Henry	48
2.3.1.4 Hukum Charles	49
2.3.2 Jenis Bejana Hiperbarik	52
2.3.2.1 Bejana Hiperbarik Monoplace	53
2.3.2.2 Bejana Hiperbarik Multiplace	53
2.3.2 Indikasi dan Kontraindikasi Terapi Oksigen Hiperbarik	54
2.3.3.1 Indikasi Terapi Oksigen Hiperbarik	54
2.3.3.2 Kontraindikasi TOHB	57
2.3.3.2.1 Kontraindikasi Absolut	57
2.3.3.2.2 Kontraindikasi Relatif	59
2.3.4 Proses TOHB	60
2.3.4.1 TOHB pada Bejana Monoplace	61
2.3.4.2 TOHB pada Bejana Multiplace	62
2.3.5 Hubungan TOHB dan Infeksi	63
2.3.6 Hubungan TOHB dan Penyembuhan Luka Bakar Termal	67
2.3.6.1 Angiogenesis	67
2.3.6.2 Kontraksi Vaskuler	67
2.3.6.3 Inhibisi	68
2.3.6.4 Hubungan TOHB dan Penyembuhan Luka Bakar Termal	68
2.3.6.5 Meningkatkan aktifitas leukosit	68
2.3.6.6 Memblokade toksin-toksin <i>Clostridium alpha-toxins</i>	68
2.3.6.7 Sinergisasi	68
2.3.6.8 Mengurangi Edema Jaringan	68
2.3.6.9 Hambatan kerusakan Jaringan	70
2.3.6.10 Hambatan konversi luka bakar derajat ringan	70
2.3.6.11 Efek Pada Cedera	70
Hubungan Biologis ICAM-1	71
Hubungan Antara ICAM-1 dan Luka Bakar Termal	75



2.4.2 Hubungan Antara Penyembuhan Luka Bakar Termal dan TOHB	77
BAB III KERANGKA TEORI	
3.1 Kerangka Teori	83
BAB IV KERANGKA KONSEP	
4.1 Kerangka Konsep	84
4.2 Penjelasan Kerangka Konsep	85
4.3 Definisi Operasional	85
4.3.1 Luka Bakar Termal	85
4.3.2 Trauma Termal	85
4.3.3 TOHB	85
4.3.4 Bejana Hiperbarik	85
4.3.5 ICAM-1	86
4.3.6 Kadar ICAM-1 serum	86
4.3.7 Epitelialisasi	86
4.4 Hipotesis Penelitian	87
BAB V METODE PENELITIAN	
5.1 Desain Penelitian	88
5.2 Waktu dan Tempat Penelitian	88
5.3 Populasi Penelitian	89
5.3.1 Populasi Target	89
5.3.2 Populasi Terjangkau	89
5.4 Sampel Penelitian	89
5.4.1 Kriteria Sampel	89
5.4.1.1 Kriteria Inklusi	89
5.4.1.2 Kriteria Eksklusi	90
5.4.1.3 Kriteria Drop Out	90
5.4.2 Teknik Sampling	91
5.4.3 Besar Sampel	91
5.5 Perawatan Penderita	91
5.6 Cara Kerja	91
5.7 Analisa Laboratorium	93
5.7.1 Ekstraksi Nucleic Acid	93
5.7.2 Analisan produk PCR dengan elektroforesis	94
5.7.3 Cara kerja Realtime PCR untuk menentukan profil ekspresi mRNA	94
5.7.4 Perhitungan kurva kalibrasi dengan CT	96
5.7.5 Cara kerja enzim ELISA untuk menentukan kadar protein gen target serum	98
5.8 Alur Penelitian	99
5.8.1 Pengolahan dan analisis data	100
5.8.2 Instrumen Pengumpul Data	100
5.9.1.1 Rencana Pengolahan dan Analisa Data	100
5.9.1.2 Etika Penelitian	101



BAB VI HASIL PENELITIAN	
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	103
BAB VII PEMBAHASAN	
7.1 Karakteristik Subyek Penelitian	114
7.2 Hubungan TOHB dengan Derajat Epitelialisasi	115
7.3 Hubungan TOHB dengan derajat komplikasi	115
7.4 Hubungan TOHB dengan lama rawat pasien luka bakar termal	119
7.5 Efek TOHB terhadap ekspresi mRNA gen ICAM-1 dan kadar ICAM-1 serum	120
7.6 Efek jumlah tindakan hiperbarik terhadap ekspresi mRNA gen ICAM-1 dan kadar ICAM-1 serum pada kelompok hiperbarik	121
7.7 Korelasi luas luka bakar dengan kadar hematokrit, hemoglobin, leukosit, kadar ICAM-1 serum dan ekspresi mRNA gen ICAM-1	122
7.8 Hubungan luas luka bakar dengan ekspresi mRNA gen ICAM-1 dan kadar ICAM-1 serum	123
7.9 Korelasi ekspresi mRNA gen ICAM-1 dengan kadar hematokrit, hemoglobin, leukosit, ICAM-1 serum dan trombosit	124
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN	
8.1 Kesimpulan	125
8.2 Saran	126
KEPUSTAKAAN	127



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik kedalaman luka bakar	27
Tabel 2. mVSS (modified Vancouver Scar Scale)	39
Tabel 3. Perbandingan Jumlah Kuman pada hari ke-5 dan hari ke-10 pada kelompok perlakuan tanpa TOHB dan kelompok perlakuan dengan TOHB	59
Tabel 4. Karakteristik sampel	103
Tabel 5. Hubungan tindakan hiperbarik dengan derajat epitelisasi penyembuhan Luka Bakar Termal	99
Tabel 6. Hubungan Tindakan Hiperbarik dengan Derajat Komplikasi Penyembuhan Luka Bakar Termal	105
Tabel 7. Hubungan tindakan TOHB dengan lama rawat penderita luka bakar termal	105
Tabel 8. Efek hiperbarik terhadap ekspresi mRNA gen ICAM 1 dan kadar ICAM 1 serum	106
Tabel 9. Efek Jumlah tindakan hiperbarik terhadap ekspresi mRNA gen ICAM 1 Dan kadar ICAM 1 serum pada kelompok hiperbarik	107
Tabel 10. Korelasi luas luka bakar dengan kadar hematocrit, Hb, Leukosit, ICM 1 serum Dan ekspresi mRNA gen ICAM 1	110
Tabel 11. Hubungan Luas Luka Bakar dengan ekspresi mRNA gen ICAM 1 dan kadar ICAM 1 serum	111
Tabel 12. Korelasi ekspresi mRNA gen ICAM 1 dengan kadar Hematokrit, Hb, Leukosit, ICAM 1 serum, dan kadar trombosit	112



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lapisan Kulit	14
Gambar 2. Zona luka bakar menurut Jackson	17
Gambar 3. Derajat kedalaman luka bakar	25
Gambar 4. Proses Penyembuhan Luka	31
Gambar 5. Faktor yang memengaruhi penyembuhan luka	34
Gambar 6. Manifestasi Klinis dan Proses Biologis dalam pembentukan Skar	36
Gambar 7. Proses difusi oksigen Pada keadaan normal	41
Gambar 8. Terjadinya Kloting Pada Kondisi Iskemik Jaringan	41
Gambar 9. Proses Difusi Oksigen Ke Jaringan Yang Mengalami Iskemik Pada Saat Terapi Oksigen Hiperbarik	42
Gambar 10. Bejana Hiperbarik Monoplace di RSUP Prof dr.R.D Kandou Manado	62
Gambar 11. Bejana Hiperbarik Multiplace di RS Siloam Manado	63
Gambar 12. Pengaruh TOHB pada proses penyembuhan luka bakar	68
Gambar 13. Lokasi Gen ICAM-1	72
Gambar 14. Ikatan Leukosit dengan sel endotel melalui ligan ICAM	73
Gambar 15. Proses Inflamasi pada Luka Bakar	74
Gambar 16. Proses Migrasi Transendotel Leukosit melalui pelekatan ICAM-1 dan Integrin pada permukaan leukosit	77
Gambar 17. Grafik Boxplot perubahan kadar ICAM 1 serum sebagai efek jumlah Tindakan hiperbarik	108
Gambar 18. Grafik Boxplot perubahan kadar ekspresi mRNA gen ICAM 1 sebagai Efek tindakan hiperbarik	109
Gambar 19. Grafik tebaran korelasi ekspresi mRNA Gen ICAM-1 dengan kadar ICAM 1 Serum	119



BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang Masalah

Luka bakar adalah masalah kesehatan dengan jumlah kematian mencapai 180.000 jiwa setiap tahunnya. Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), hampir dua pertiga kasus kematian pada negara-negara dengan pendapatan kapita rendah atau menengah, terutama wilayah Afrika dan Asia Pasifik (WHO, 2018).

Data di Indonesia, menurut data riset epidemiologi tahun 2011-2012 jumlah pasien yang di rawat di Unit Luka Bakar Rumah Sakit Ciptomangunkusumo sebanyak 275 orang (Kusumastuti et al, 2013).

Pada negara – negara maju, angka kematian akibat luka bakar dapat ditekan, tetapi luka bakar yang tidak mematikan menyebabkan morbiditas, perawatan yang lama di rumah sakit, kecacatan dan keterbatasan dalam beraktifitas dan bersosialisasi. Selain itu,luka bakar juga menyebabkan tingginya pembiayaan pada pasien – pasien tersebut. Pada tahun 2000, biaya perawatan pasien luka bakar di Amerika Serikat mencapai 211 juta dolar, di Norwegia mencapai 10,5 juta euro dan di

Belanda diperkirakan 26,6 juta dollar dipergunakan untuk biaya perawatan di rumah sakit. Biaya tidak langsung juga berdampak akibat



pasien - pasien akibat luka bakar yang kehilangan pekerjaan, menjalani perawatan lama akibat kecacatan, trauma emosional, dan pentingnya komitmen keluarga dalam merawat mereka (WHO, 2018 ; Cianci et al, 2015).

Terdapat beberapa faktor yang meningkatkan resiko terjadinya luka bakar dimana penduduk di negara – negara dengan social ekonomi yang rendah lebih tinggi resikonya dibandingkan negara – negara yang sudah maju. Beberapa faktor lainnya yang juga berpengaruh, seperti : pekerjaan yang berhubungan dengan api, kemiskinan, ketergantungan pada alkohol; tidak menyimpan bahan – bahan yang mudah meledak di tempat yang aman; terdapatnya kondisi kesehatan penyerta seperti epilepsi, neuropati perifer dan kemiskinan (La Borde, 2004; Silverstein et al, 2007).

Sebagian besar insiden luka bakar diakibatkan kecelakaan rumah tangga, dengan lama rawat di rumah sakit berkisar 12 hari dengan penambahan rata – rata 8 hari bila terdapat komplikasi (Taylor et al, 2016). Pneumonia adalah komplikasi yang paling sering ditemukan dengan frekuensi berkisar 6,1% pada pasien luka bakar akibat api atau ledakan. Komplikasi lainnya berupa : selulitis, kegagalan pernapasan, infeksi saluran kencing, infeksi luka hingga sepsis . Pada pasien – pasien

pat bertahan hidup, perkiraan lama perawatan di rumah sakit sedikit dengan satu hari per persen luas luka bakar. Sebagai



contoh, 60% luas luka bakar membutuhkan waktu perawatan sekitar 60 hari (Cianci, 2014).

Penanganan luka bakar adalah untuk mengurangi terjadinya edema, memepertahankan sedapat mungkin viabilitas jaringan pada zona statis, melindungi mikrovaskular dan meningkatkan daya tahan tubuh pasien. Tujuan utama adalah keselamatan pasien, penyembuhan luka bakar secepat mungkin, meminimalisasi kemungkinan terbentuknya parut dan pengurangan biaya perawatan. Hasil yang maksimal adalah pemulihan, secepat mungkin, seperti pada keadaan sebelum terjadinya luka bakar (Burd et.al, 2005).

Respons metabolik pada luka bakar kompleks termasuk terjadinya asidosis metabolik dan hiperventilasi. Keadaan luka bakar itu sendiri kompleks dengan cedera dinamik yang dikarakteristik oleh adanya zona koagulasi yang di kelilingi oleh area stasis dan eritema pada tepi – tepi luka. Terjadinya edema berlangsung segera pada area terjadinya trauma termal sebagai akibat sekunder dari peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan tekanan onkotik, peningkatan tekanan onkotik interstitial serta perubahan pada ruang interstitial dan kerusakan limfatik di sekitarnya. Perubahan juga terjadi pada mikrovaskular di tempat lain, termasuk agregasi eritrosit, perlengketan leukosit pada dinding vena dan tromboemboli platelet (Arturson, 1990; Demling, 2005).



erusakan jaringan pada trauma termal ditentukan oleh beberapa termasuk kegagalan jaringan sekitarnya mensuplai oksigen dan

nutrisi ke sel – sel di bagian tepi luka bakar. Sirkulasi yang terhalang di bagian bawah area trauma membuat suasana luka menjadi kering sebagai akibat trombosis atau obstruksi kapiler. Kekeringan di sekitar luka terutama pada bagian yang dalam tidak dapat di hindarkan meskipun dengan pemberian perawatan topikal.

Netrofil adalah sumber utama oksidan yang bersama - sama dengan mediator lainnya (prostaglandin, kinin dan histamin) pada mekanisme terjadinya iskemia atau trauma reperfusi. Selama periode awal hemodinamik, reduksi edema berperan penting dalam perubahan kedalaman luka bakar dari mid dermal ke dermal (Demling, 2003).

Infeksi adalah penyebab tersering kematian pada luka bakar. Resiko terjadinya infeksi meningkat seiring hilangnya pertahanan kulit terhadap inavasi bakteri, terdapatnya substrat ideal pada area luka untuk perkembangan bakteri, dan aliran mikrovaskular yang mengalami gangguan atau terhambat sehingga elemen - elemen humoral dan selular tidak dapat menjangkau area trauma. Sistem imun juga dipengaruhi , terlihat dari menurunnya level imunoglobulin dan terhambatnya fungsi leukosit polimorfonuklear (PMN), termasuk gangguan pada kemotaksis, fagositosis dan membatasi kemampuan untuk membunuh kuman. Jelaslah penurunan fungsi – fungsi ini meningkatkan morbiditas dan

s (Alexander et al, 1970; Alexander et al,1972; Dennog et al, Kothfuss et al, 2001). Beberapa pasien dengan polimorfisme



spesifik tumor pada *tumor necrosis factor* (TNF- α) dengan gen penanda bakteri tertentu cenderung memiliki insiden sepsis yang lebih tinggi dibandingkan pasien –pasien cedera termal lainnya (Barber et al, 2004).

Regenerasi pada proses penyembuhan luka bakar termal tidak dapat berlangsung dengan baik apabila keseimbangan yang diperlukan tidak tercapai, bahkan menyebabkan proses tersebut mundur. Proses penyembuhan yang berkepanjangan dapat menyebabkan terjadinya parut luas (Finlay et al, 2017). Parut hipertrofik didapatkan pada 4% pasien luka bakar termal yang memerlukan waktu selama 10 hari untuk sembuh, 14% pada pasien yang memerlukan waktu 14 hari untuk sembuh, 28% pada pasien yang memerlukan waktu 21 hari untuk sembuh dan lebih dari 40% pada pasien yang sembuh setelah lebih dari 21 hari (Deitch et al, 1970).

Terapi oksigen hiperbarik, yang selanjutnya disingkat TOHB pertama kali oleh Behnke 1930 digunakan untuk rekompresi (mengembalikan tekanan) para penyelam untuk menghilangkan simptom penyakit dekompresi (Caisson's Disease) setelah menyelam. Pemakaian Oksigen Hiperbarik dikembangkan sebagai komplemen terhadap efek radiasi pada perawatan kanker oleh Churchill Davidson pada tahun 1950 selain dikenal sebagai perawatan penunjang selama pembedahan jantung, perawatan gas gangrene klostridial, dan perawatan terhadap

an karbon monoksida. Oksigen hiperbarik mulai dikenal untuk ng penyembuhan luka pada tahun 1965 pada korban luka akibat



ledakan pada tambang minyak dengan keracunan karbon monoksida diketahui dengan penggunaan oksigen hiperbarik, penyembuhan terjadi lebih cepat (Thom et al, 2011).

TOHB dilakukan pada suatu bejana hiperbarik (*Hyperbaric chambers*) yang dibedakan menjadi 2 yaitu : *multiplace* dan *monoplace*. *Multiplace* chamber dapat digunakan untuk beberapa penderita pada waktu yang bersamaan, sedangkan pada *monoplace* digunakan untuk pengobatan satu orang penderita saja.

Menurut National Fire Protection Association (NFPA) Amerika Serikat klasifikasi bejana hiperbarik berdasarkan daya tampung dan syarat yang berlaku terbagi atas tiga jenis, yaitu kelas A untuk manusia, untuk beberapa penderita; kelas B untuk manusia, hanya untuk satu penderita dan kelas C untuk hewan. Di dalam ruangan, chamber penderita dapat melakukan aktivitas apa saja seperti mendengarkan musik, membaca. Untuk penelitian, hewan coba pun dimasukkan kedalam chamber yang mempunyai efek immunosupresif (Greene AK, et al, 2007).

TOHB memiliki mekanisme dengan memodulasi nitrit oksida (NO) pada sel endotel. Pada sel endotel ini TOHB juga meningkatkan

nitric vaskuler endotel growth factor (VEGF). Melalui siklus Krebs peningkatan NADH yang memicu peningkatan fibroblast. Fibroblast



yang diperlukan untuk sintesis proteoglikan dan bersama dengan VEGF akan memacu kolagen sintesis pada proses remodeling, salah satu tahapan dalam penyembuhan luka. Mekanisme tersebut berhubungan dengan salah satu manfaat utama TOHB yaitu untuk penyembuhan luka. Pada luka terdapat bagian tubuh yang mengalami edema dan infeksi. Di bagian edema ini terdapat radikal bebas dalam jumlah yang besar. Daerah edema ini mengalami kondisi hipo-oksigen karena hipoperfusi. Peningkatan fibroblast sebagaimana telah disinggung sebelumnya akan mendorong terjadinya vasodilatasi pada daerah edema tersebut. Jadilah kondisi daerah luka tersebut menjadi hipervaskular, hiperseluler dan hiperoksia. Dengan pemaparan oksigen tekanan tinggi, terjadi peningkatan IFN- γ , i-NOS dan VEGF. IFN- γ menyebabkan TH-1 meningkat yang berpengaruh pada B-cell sehingga terjadi peningkatan Ig-G. Dengan meningkatnya Ig-G, efek fagositosis leukosit juga akan meningkat. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada luka, HBOT berfungsi menurunkan infeksi dan edema (Khalil, AA., et al, 2006).

Pada luka bakar derajat 2 dan 3 terdapat zona koagulasi di bagian tengah yang merupakan daerah yang terpapar dengan trauma termal paling lama dan dekat. Zona koagulasi dikelilingi oleh zona statis dan di luar zona statis terdapat daerah perbatasan berwarna kemerahan yang disebut zona hiperemis. Oklusi pembuluh darah kapiler akan terjadi pada

koagulasi dalam waktu 10 – 48 jam pertama, diikuti nekrosis secara bertahap. Pada zona statis terjadi hemokonsentrasi, edema muncul secara cepat bukan hanya



di daerah yang terkena trauma thermal, tetapi pada daerah sehat yg jauh berada jauh dari daerah trauma. Terjadi proses iskemik yang progresif, di mana trombosit beragregasi, leukosit beradhesi ke dinding pembuluh darah. Proses iskemik ini berlangsung dalam beberapa hari pertama setelah trauma dan kerusakan jaringan ini dapat terlihat dari ketidakmampuan jaringan disekitar luka bakar thermal untuk menyediakan oksigen. Beberapa penelitian klinis menunjukkan waktu penyembuhan yang lebih cepat, berkurangnya jumlah cairan resusitasi, menurunnya kebutuhan terhadap tindakan *grafting* dan menurunnya angka kematian pada pasien-pasien luka bakar yang mendapat terapi oksigen hiperbarik (Dauwe P., et al, 2014).

Dalam proses adhesi leukosit ke dinding pembuluh darah, terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi diantaranya pengaktifan ICAM-1 atau *intercellular adhesive molecule* yang dipandang berperan penting dalam kelangsungan aliran mikrovaskular. Peranan ICAM-1 dalam proses adhesi leukosit melalui peningkatan leukosit pada permukaannya sehingga menyebabkan leukosit terikat dengan ICAM-1 dan memfasilitasi perpindahan leukosit ke jaringan paraseluler (Buras et al,2000).

ICAM-1 berperan dalam terjadinya ekstravasasi leukosit yang timbul sebagai respons inflamasi. Neutrofil merupakan sel pertama yang

berinteraksi dengan endotel pada inflamasi dan bergerak keluar vaskuler.

Ekstravasasi neutrofil dapat dibagi dalam 4 tahap : menggulir, aktivasi



oleh rangsangan kemoatraktan, menempel / adhesi dan migrasi transedotel. ICAM-1 tidak ditemukan pada sel endotel dalam keadaan normal. Jumlahnya meningkat pada sel endotel yang diaktifkan oleh TNF- α , IL-1 atau endotoksin (Bratawidjaya,K,G, Rengganis I, 2014).

Penelitian yang dilakukan secara *in vitro* (Buras J.A, et al, 2000) menemukan bukti bahwa kadar ekspresi ICAM-1 dapat diturunkan dengan pemberian hiperbarik oksigen. Terdapat penurunan perlekatan PMN (*polymorphonuclear leucocyte*) ke endotel dan peningkatan diameter pembuluh mikrosirkulasi. Pemberian oksigen hiperbarik juga menurunkan perlekatan leukosit pada penelitian *in vitro reperfusion injury* hepar serta meningkatkan aliran darah pada pembuluh darah mikro post iskemik (Chen et al, 1998).

Penelitian ini dimaksudkan untuk melakukan evaluasi pengaruh TOHB terhadap ekspresi mRNA gen ICAM-1 dan kadar serum ICAM-1 dalam proses penyembuhan luka bakar termal.

1.2.Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian ini adalah : Apakah tindakan
ada luka bakar termal dapat mempercepat penyembuhan luka,



mengurangi kecacatan dan bagaimana mekanismenya melalui peran ICAM-1 ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Diketuainya efek tindakan TOHB pada luka bakar termal dalam mempercepat penyembuhan luka, mengurangi kecacatan dan mekanismenya melalui peran ICAM-1.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Membuktikan bahwa tindakan TOHB dapat mempercepat epitelisasi pada pasien luka bakar termal

1.3.2.2. Membuktikan bahwa tindakan TOHB dapat mengurangi derajat komplikasi pada pasien luka bakar termal

1.3.2.3. Membuktikan bahwa tindakan TOHB dapat mengurangi lama rawat pasien luka bakar termal

1.3.2.4. Membuktikan bahwa tindakan TOHB dapat menurunkan produksi dan kadar ICAM-1 serum pada pasien luka bakar termal

1.3.2.5. Membuktikan bahwa luka bakar memicu produksi ICAM-1 dan meningkatkan kadar ICAM-1 serum

1.3.2.6. Membuktikan bahwa ICAM-1 meningkatkan permeabilitas pembuluh darah (menurunkan Hematokrit dan Hb).



1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat dari aspek pengembangan ilmu

Menjelaskan efek pemberian Terapi Oksigen Hiperbarik (TOHB) terhadap penyembuhan luka bakar dan mekanismenya sebagai inhibitor terjadinya peningkatan kadar ICAM-1 serum pada luka bakar termal serta kaitannya dengan ekspresi mRNA gen ICAM 1.

1.4.2. Manfaat dari aspek klinis

Menemukan terapi tambahan pada perawatan luka bakar termal yang mempercepat penyembuhan dan memperkecil komplikasi.

1.4.3. Manfaat dari aspek ekonomi dan social

Mengurangi biaya perawatan dengan mengurangi lama rawat inap dan meminimalisir gangguan fungsi.



BAB II

Tinjauan Kepustakaan

2.1. Struktur Kulit

Kulit merupakan organ pembungkus seluruh permukaan tubuh dengan berat sekitar 16% dari total berat badan dan memiliki luas sekitar 1,5-1,9 meter persegi. Secara fisiologis kulit berfungsi sebagai pertahanan tubuh dari berbagai kondisi lingkungan, sebagai penyaring infeksi, mengontrol suhu tubuh dan menjaga atau mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit. Lapisan kulit berasal dari dua lapisan yang berbeda, lapisan luar adalah epidermis yang merupakan lapisan epitel berasal dari ektoderm sedangkan dermis merupakan lapisan dalam berasal dari mesoderm. Dibawah dermis terdapat lapisan hypodermis atau jaringan subkutis yang banyak mengandung sel-sel lemak, lapisan ini sudah tidak termasuk dalam bagian kulit.

2.1.1. Epidermis

Lapisan epidermis terdiri dari epitel berlapis gepeng bertanduk, mengandung sel melanosit, langerhans dan merkel. Tebalnya bervariasi tergantung dari lokasi dari bagian tubuh, yang paling tebal terdapat pada telapak tangan dan kaki. Epidermis terdiri dari lima lapisan :

Stratum basale



Terdapat aktifitas mitosis dan bertanggung jawab dalam pembaharuan sel-sel epidermis secara konstan. Epidermis diperbarui setiap 15-30 hari dengan rata-rata 19 hari, hal ini tergantung letak, usia, dan faktor lainnya.

2. Stratum spinosum mengandung banyak berkas-berkas filamen yang disebut tonofibril, berfungsi dalam mempertahankan kohesi sel dan melindungi terhadap efek abrasi.

3. Stratum granulosum

Terdiri dari 3-5 lapisan sel polygonal gepeng dengan inti ditengah dan sitoplasma yang mengandung protein kaya akan histidin.

4. Stratum lusidum

Terdapat pada kulit tebal.

5. Stratum korneosum

Mengandung sel tanduk pipih tanpa inti dengan sitoplasma mengandung skleroprotein filamentosa disebut keratin.

2.1.2.Dermis

Terdiri dari jaringan ikat yang menyokong dan menghubungkan epidermis dengan jaringan subkutis. Tebalnya berbeda-beda, yang paling tebal pada telapak kaki sekitar tiga millimeter. Dermis terdiri dari dua lapisan yaitu:

1. Lapisan papiler : tipis mengandung jaringan ikat jarang

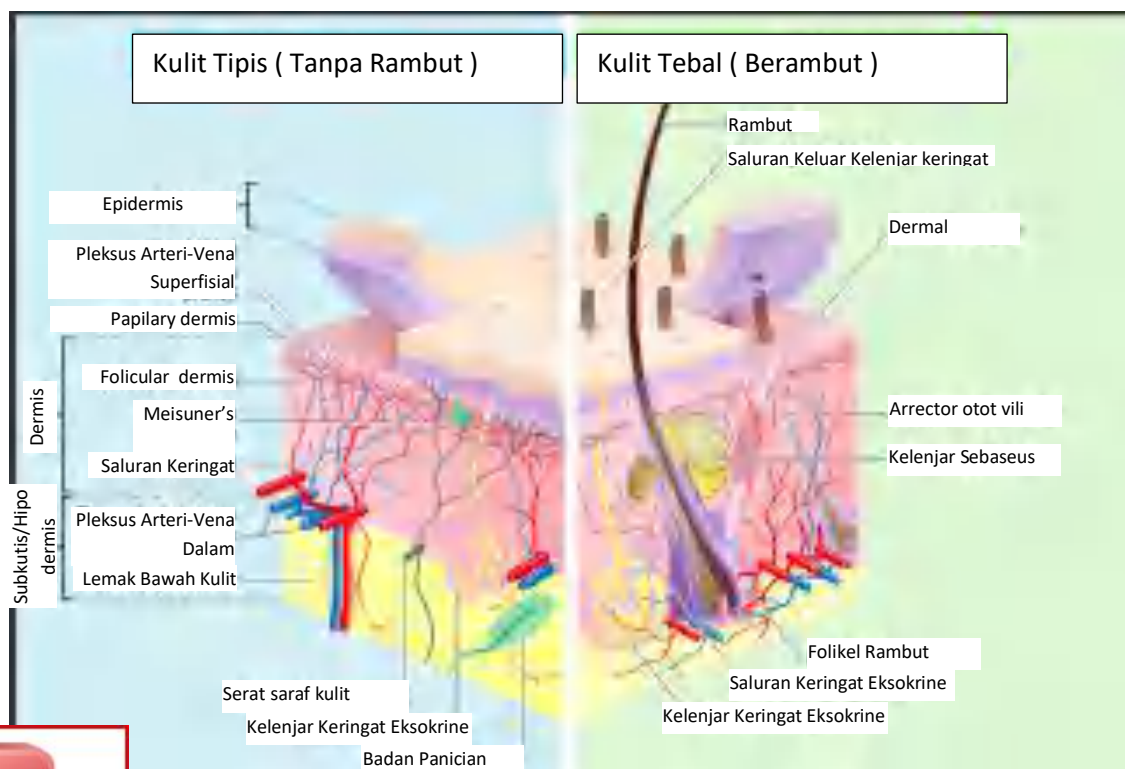
lapisan retikuler : tebal terdiri dari jaringan ikat padat



Serabut kolagen menebal dan sintesa kolagen berkurang dengan bertambahnya usia. Pada usia lanjut kolagen saling bersilang dalam jumlah besar dan elastin berkurang menyebabkan kulit menjadi kehilangan kelemasannya dan tampak jadi keriput. Dermis mempunyai banyak jaringan pembuluh darah dan beberapa derivate epidermis yaitu folikel rambut, kelenjar sebacea dan kelenjar keringat. Kualitas kulit tergantung banyak tidaknya derivat epidermis di dalam dermis.

2.1.2.1.Subkutis

Merupakan lapisan dibawah dermis yang terdiri dari lapisan lemak. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah ditubuh dan keadaan nutrisi individu.



1. Lapisan kulit



Arteri yang memberi nutrisi pada kulit terletak antara lapisan papiler dan retikuler dermis dan antara dermis dengan jaringan subkutis. Pada epidermis tidak terdapat pembuluh darah tapi mendapat nutrient dari dermis melalui membran epidermis (Sudjarmiko Gentur 2007; Friedstat J. et al; Brown et al, 2004).

2.2.Luka Bakar Termal

2.2.1.Definisi

Luka bakar adalah rusak atau hilangnya jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber panas seperti kobaran api di tubuh (*flame*), jilatan api ke tubuh (*flash*), terkena air panas (*scald*), tersentuh benda panas (kontak panas) (Moenadjat, 2001).

2.2.2.Patomekanisme luka akibat cedera thermal

Luka bakar adalah sejenis cedera pada kulit atau jaringan yang disebabkan oleh panas, listrik, zat kimia, gesekan, atau radiasi. Luka bakar yang hanya mengenai kulit bagian luar dikenal sebagai luka bakar superfisial atau derajat I. Bila cedera menembus beberapa lapisan di bawahnya, hal ini disebut luka bakar sebagian lapisan kulit atau derajat II. Pada Luka bakar yang mengenai seluruh lapisan kulit atau derajat III, meluas ke seluruh lapisan kulit. Sedangkan luka bakar derajat IV



melibatkan cedera ke jaringan yang lebih dalam, seperti otot atau tulang (Garner, WL., et al, 2000)

Luka bakar yang luas seringkali membutuhkan banyak cairan intravena karena respon peradangan selanjutnya akan mengakibatkan kebocoran cairan kapiler yang signifikan dan edema. Komplikasi paling umum dari luka bakar adalah infeksi.

Meskipun luka bakar yang luas bisa berakibat fatal, perawatan modern yang dikembangkan sejak tahun 1960 telah meningkatkan hasil penanganan secara signifikan, terutama pada anak dan remaja. Secara global, sekitar 11 juta orang dengan luka bakar akan mencari perawatan medis, dan 300.000 orang meninggal karena luka bakar setiap tahunnya. Di Amerika Serikat, sekitar 4% dari pasien yang dirawat di pusat perawatan luka bakar meninggal karena luka bakar. Hasil jangka panjang dari perawatan luka bakar berhubungan erat dengan ukuran luka bakar dan usia orang yang mengalami luka bakar tersebut (Armour AD., et al, 200)

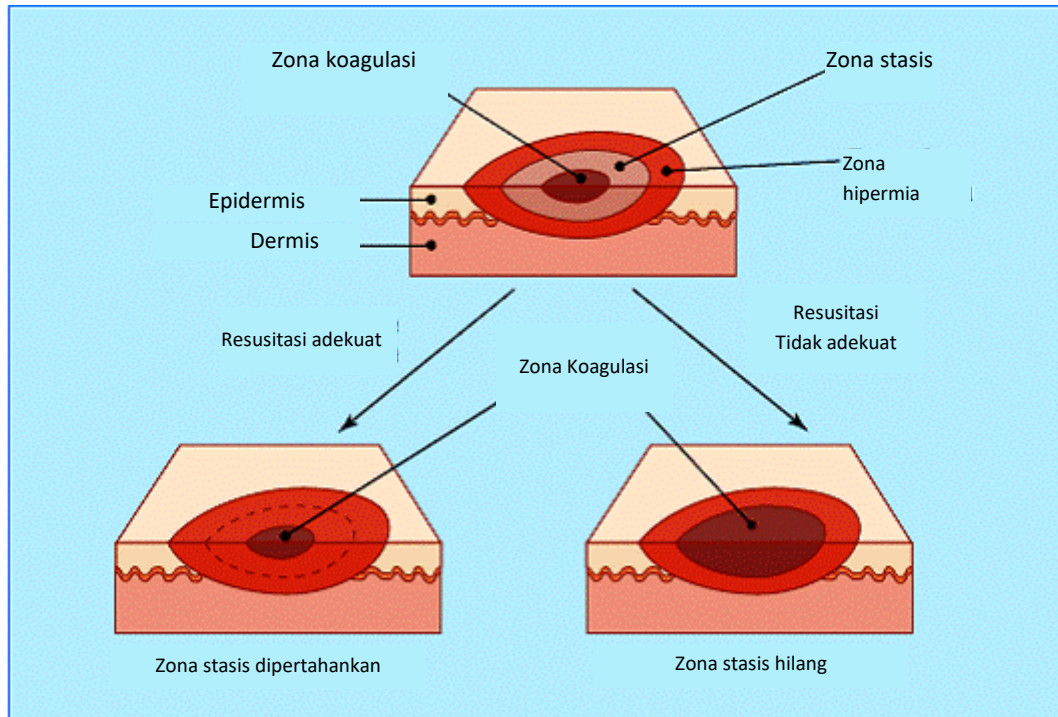
2.2.3.Patofisiologi

2.2.3.1.Respon lokal

Pada daerah yang paling dekat sumber termal (atau penyebab panas tidak dapat dikonduksi secara cepat dan baik, sehingga koagulasi protein sel, selanjutnya terjadi kematian sel yang



berlangsung cepat. Daerah ini disebut zona koagulasi atau zona nekrosis (gambar 2).



Gambar 2. Zona luka bakar menurut Jackson

Disekitar zona koagulasi adalah daerah dengan kerusakan tidak seberat zona pertama namun sirkulasi di daerah tersebut mengalami kerusakan diikuti gangguan mikrosirkulasi. Dengan terhambatnya mikrosirkulasi, daerah ini disebut zona stasis. Bila tidak ditatalaksana dengan baik, maka daerah yang cukup luas ini akan mengalami nekrosis saat dilepaskan mediator-mediator inflamasi sebagai respon terhadap jaringan yang rusak. Secara klinis, hal ini disebut sebagai degradasi luka (bertambah dalamnya luka bakar). Dalam 3-5 hari pasca luka bakar, luka

lainnya terlihat vital akan tampak nekrotik (Janis, JE, et al, 2010).



Di sekitar zona statis adalah suatu daerah dimana jaringan melepaskan mediator-mediator inflamasi yang menyebabkan dilatasi pembuluh darah. Daerah ini terlihat kemerahan dan disebut zona hiperemia. Dengan kembalinya respon vaskular yang bersifat hiperdinamik, daerah ini akan kembali normal.

Pada luka bakar yang mencakup luas melebihi 10% pada anak atau 20% pada dewasa, zona hyperemia sangat mungkin terjadi di seluruh tubuh. Kondisi ketiga zona ini berbeda pada setiap luka bakar. Kadang zona statis mencapai kedalaman dermis namun disertai gangguan vaskular yang progresif pada zona nekrosis sehingga hal ini menyebabkan luka bakar dalam. Hal ini umumnya dijumpai pada orang tua dan pasien-pasien luka bakar dengan perawatan luka yang tidak tepat. Dengan demikian waktu dan penatalaksanaan tindakan emergensi yang efektif sangat berperan pada proses penyembuhan luka (Chen L., et al, 2006).

2.2.3.2.Respon sistemik

2.2.3.2.1.Permeabilitas kapiler dalam keadaan normal

Suatu zat dapat melintas dinding pembuluh kapiler melalui tiga cara: difusi, filtrasi, dan transpor molekul

Partikel berukuran sangat kecil misalnya oksigen, karbondioksida dan glukosa akan melintasi dinding pembuluh kapiler (membran) dengan



mudah dan berhubungan dengan konsentrasi zat bersangkutan (dari arah konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah).

b. Filtrasi adalah suatu mekanisme perpindahan air dan zat lainnya. Sejumlah air terfiltrasi melalui kapiler tergantung pada daya dorong menembus dinding kapiler. Daya yang menyebabkan pergerakan air tersebut dijelaskan pada hukum Starling.

c. Transpor molekul besar sangat minim dimengerti. Transpor mungkin berlangsung melalui ruang yang terbentuk di antara sel-sel endotel. Umumnya pembuluh kapiler memiliki karakteristik ini (mudah ditembus oleh suatu molekul) sehingga disebut semipermeabel (permeabel terhadap air dan partikel kecil seperti Na dan Cl, namun relative impermeabel terhadap molekul besar misalnya albumin). Namun faktanya 50%-100% serum albumin melintas kapiler dan kembali ke sirkulasi melalui sistem limfatik dalam sehari.

Variasi normal filtrasi dimungkinkan terjadi karena peran beberapa faktor dinding kapiler (misalnya, pembuluh kapiler di ginjal lebih banyak dapat dilintasi air, dibandingkan pembuluh kapiler pada otot) sebagai faktor yang dapat dijelaskan pada hukum Starling. Tekanan hidrostatik pada pembuluh kapiler tergantung pada tekanan darah yang mengalir dan tekanan yang menahan (*resistance*) darah untuk keluar (masing-masing dikendalikan oleh sfingter pre- dan post-kapiler). Pada keadaan normal,

h kapiler dilalui oleh sirkulasi darah secara aktif, dengan interval panjang aliran yang rendah diikuti tekanan yang rendah. Tekanan



osmotik koloid plasma yang terutama dipengaruhi konsentrasi albumin sedangkan tekanan osmotik koloid cairan interstitium dipengaruhi albumin dan substansi dasar yang terdapat di antara sel-sel (Chen L., et al, 2004).

2.2.3.2.2.Peningkatan Permeabilitas Kapiler

Perubahan ini terjadi karena dilepaskannya mediator-mediator inflamasi oleh sel-sel endotel yang rusak, trombosit dan eritrosit.

1) Vasodilatasi merupakan suatu respon vaskular utama pada proses inflamasi dan menyebabkan:

a. Peningkatan tekanan hidrostatis di kapiler

b. Terbukanya semua pembuluh kapiler yang meningkatkan area permukaan membran kapiler dan terbentuknya celah di antara sel-sel endotel.

c. Meregangnya dinding kapiler yang meningkatkan area permukaan membran kapiler dan terbentuknya celah diantara sel-sel endotel.

d. Berkumpulnya darah di pembuluh vena kecil.

2) Terjadi peningkatan permeabilitas membran kapiler yang nyata. Hal ini menyebabkan peningkatan transpor zat melalui tiga mekanisme, yaitu difusi, filtrasi dan transpor molekul. Namun mekanisme ketiga yang tampaknya dipengaruhi, kemudian diikuti meningkatnya perpindahan albumin ke ruang interstisium melintas membran kapiler (kebocoran).

Perubahan cairan disertai albumin ke ruang interstitium mengalami difusi menyebabkan edema.



3) kerusakan jaringan akibat paparan terhadap sumber termal menyebabkan terurainya substansi dasar intersele. Hal ini mempercepat peningkatan tekanan osmotik koloid di ruang interstisium yang dapat diamati secara eksperimental. Efek lainnya dari luka bakar substansi dasar intersele adalah terurainya molekul yang diduga berperan menyebabkan ekspansi ruang diikuti penurunan tekanan hidrostatik (Chen X., et al, 2003).

2.2.3.3. Efek Sistemik

Pada luka bakar dijumpai perubahan pada semua organ sistem yang nyata. Bagaimanapun, pada luka bakar dengan luas <20% efek dimaksud tidak terlalu bermakna.

Perubahan ini terjadi karena dilepaskannya mediator inflamasi dan rangsang neural, yang menyebabkan perubahan dalam pengendalian fungsi tubuh akibat reaksi langsung terhadap mediator di sirkulasi.

1) Efek langsung yang nyata pada sirkulasi. Hipovolemia terjadi karena kebocoran cairan dan protein ke jaringan interstisium. Albumin mengalami kebocoran akibat peningkatan permeabilitas kapiler di daerah luka bakar. Pada luka bakar dengan luas >20%, seluruh sirkulasi sistemik dipengaruhi dengan akibat peningkatan permeabilitas kapiler sistemik. Koreksi hipovolemia merupakan tindakan *life saving* pada jam pertama luka bakar



2) Pada luka bakar berlangsung kondisi hipermetabolik yang disebabkan sekresi hormon stress seperti kortison, katekolamin dan glukagon disertai supresi (atau resistensi) hormon anabolik (*growth hormone*, insulin dan steroid) dan mekanisme saraf yang menyebabkan katabolisme dan mengakibatkan penguraian protein otot. Perubahan-perubahan ini dapat diamati secara klinis dengan adanya takikardia, hipertermia, dan balans protein negatif.

3) Imunosupresi akibat depresi berbagai mekanisme imun, baik seluler maupun humoral. Hal ini menjelaskan mengapa infeksi merupakan faktor penyebab tingginya mortalitas pada luka bakar.

4) Sebagai bagian dari respon terhadap trauma dan syok, fungsi barrier usus terganggu demikian nyata, diikuti translokasi bakteri. Kejadian ini dapat dihindari dan dicegah dengan penerapan pemberian nutrisi enteral dini.

5) Paru kerap mengalami perubahan inflamatorik yaitu *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) meski tanpa cedera inhalasi.

6) Perubahan sistemik yang melibatkan gangguan pertumbuhan terjadi dan dapat dijumpai selama beberapa bulan hingga beberapa tahun pasca luka bakar setelah penyembuhan luka. Respon yang dijumpai berupa disposisi lemak, gangguan pertumbuhan masa otot, berkurangnya mineralisasi tulang dan terhambatnya pertumbuhan longitudinal tubuh.

Kecepatan pertumbuhan kembali normal dalam waktu 1-3 tahun, pertumbuhan normal secara keseluruhan tidak pernah tercapai.



Pada luka bakar yang luas (lebih dari 30% dari total area permukaan tubuh), akan terdapat suatu respon peradangan yang signifikan. Keadaan ini menyebabkan meningkatnya kebocoran cairan dari pembuluh kapiler, dan kemudian menyebabkan pembengkakan jaringan edema. Hal ini selanjutnya menyebabkan hilangnya volume darah secara keseluruhan, dan kehilangan plasma yang signifikan dari darah yang tersisa, sehingga menyebabkan darah menjadi lebih kental. Terhambatnya aliran darah ke organ seperti misalnya ginjal dan saluran cerna dapat mengakibatkan gagal ginjal dan tukak lambung (Chen L., et al, 2006).

Meningkatnya kadar katekolamin dan kortisol dapat menyebabkan keadaan hipermetabolik yang dapat berlangsung bertahun-tahun. Keadaan ini berhubungan dengan meningkatnya curah jantung, metabolisme, denyut jantung cepat, dan buruknya fungsi imun (Chen L., et al, 2003).

2.2.4. Derajat luka bakar

Pada suhu lebih tinggi dari 44 °C (111 °F), protein mulai kehilangan bentuk tiga dimensinya dan mulai terurai. Keadaan ini menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan. Kebanyakan efek kesehatan langsung dari luka bakar adalah gangguan sekunder terhadap fungsi kulit yang

Efek-efek ini meliputi gangguan sensasi kulit, kemampuan untuk menahan keluarnya air melalui evaporasi, dan kemampuan untuk kontrol suhu tubuh. Gangguan pada membran sel menyebabkan sel



kehilangan kalium yang keluar dari sel dan mengisi ruang di luar sel sehingga sel tersebut mengikat air dan natrium.

Tergantung kedalamannya, dibedakan luka bakar superfisial, sedang dan dalam atau luka bakar derajat 1, derajat 2 dan derajat 3 (tabel 1). Di klinis, umumnya dijumpai dalam bentuk gabungan (Moenadjat Y., 2009).

2.2.4.1. Luka bakar derajat 1

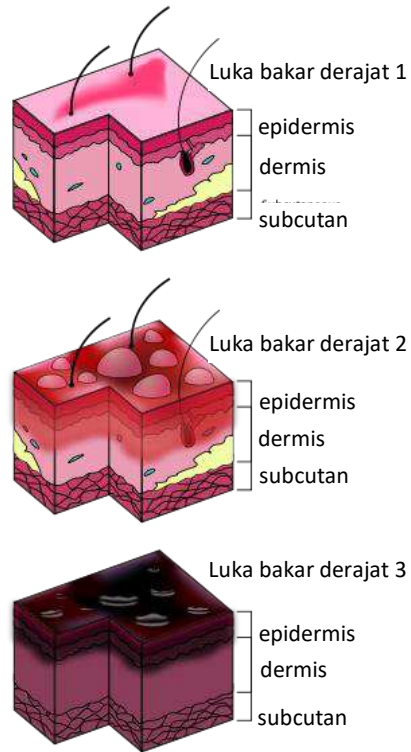
Disebut juga luka bakar dangkal. Merupakan bentuk luka bakar yang memiliki potensi mengalami proses epitelialisasi spontan. Termasuk ke dalam kategori ini adalah luka bakar epidermal dan dermal bagian superfisial.

Luka bakar ini hanya melibatkan lapis epidermis. Penyebab tersering adalah paparan sinar matahari atau *flash injury minor* (percikan api). Lapis permukaan mengalami kerusakan dan proses penyembuhan berlangsung melalui regenerasi epidermis yang berasal dari lamina basalis. Dengan adanya produksi mediator inflamasi, didapatkan hyperemia yang menyebabkan luka yang kemerahan dan nyeri. Adanya eritema, kerap sulit dinilai pada seorang yang berwarna kulit gelap. Luka bakar jenis ini mengalami epitelialisasi dalam waktu singkat (dalam 7 hari) tanpa parut maupun perubahan warna. Kadang diperlukan perawatan di rumah sakit untuk manajemen nyeri.



eritema (luka bakar derajat satu) tidak diperhitungkan pada luas luka bakar. Untuk membedakan eritema (luka bakar derajat

satu) dengan luka bakar superfisial (derajat dua superfisial) adalah sulit dalam beberapa jam pertama pasca luka bakar (gambar 3).



Gambar 3. Derajat kedalaman luka bakar

2.2.4.2. Luka bakar derajat dua superfisial

Disebut juga luka bakar dermal-superfisial, mengenai epidermis dan lapis dermis bagian superfisial, yaitu dermal papillae. Ciri khas luka bakar jenis ini yaitu lepuh (blister, bula). Lapis kulit di atas bula (non-vital) terlepas dari lapis dermis (vital). Karena edema, menyebabkan terlepasnya epidermis dari lapisan dermis dan proses eksudasi

akumulasi cairan dan mendorong epidermis, lapisan mengalami kematian. Cairan tersebut selanjutnya akan menyebabkan kerusakan dermis berlanjut sehingga luka bertambah



dalam. Terpaparnya dermal papillae memberikan warna merah muda dan karena ujung–ujung saraf sensorik terpapar, maka hal ini diikuti nyeri yang sangat.,

Dengan suasana kondusif, epitel akan menyebar dari struktur adneksa kulit (folikel rambut, kelenjar sebacea dan kelenjar keringat) dan menutupi dermis (proses epitelialisasi). Proses tersebut berlangsung dalam waktu maksimal 14 hari dengan bekas luka yang menunjukkan perbedaan warna, tidak ada skar yang dibentuk pada luka bakar dermal-superfisial ini.

Bila proses epitelialisasi mengalami keterlambatan, hal ini menunjukkan bahwa kedalaman luka lebih dalam dibandingkan saat diagnosis ditegakkan atau luka bakar mengalami infeksi saat dalam perawatan.



Tabel 1. Karakteristik kedalaman luka bakar

	Epidermal superfisial Derajat 1	Dermal superfisial (parsial) Derajat 2	Mid dermal (parsial) Derajat 2 dalam	Deep dermal (parsial) Derajat 2 dalam	Dermal Derajat 3
Patologi	Hanya epidermis	Epidermis, dermis bagian atas, sebagian besar struktur adneksa intak		Epidermis, dan sebagian dari dermis hanya struktur adneksa dalam yang intak	Epidermis, dermis dan semua struktur adneksa rusak
Tampilan	Kering dan merah tanpa bulae, pucat saat ditekan.	Merah muda pucat, bulae kecil, pucat saat ditekan.		Kemerahan atau pucat pada bagian dermis yang dalam dimana bulae sudah pecah.	Putih, hangus, tanpa bulae, tanpa <i>capillary refill</i> .
Sensasi	Mungkin nyeri	Sensasi meningkat Amat nyeri dan lembut.		Sensasi berkurang.	Tanpa sensasi.
Sirkulasi	Normal, meningkat	Hiperemis, <i>capillary refill</i> kembali dengan cepat.		Capillary refill lambat	-
Warna	Merah hangat	Merah muda		Putih/ merah muda pucat/ merah pucat	Putih/ hangus/ hitam
Bulae	Tidak ada atau timbul beberapa hari kemudian, deskuamasi.	Ya ada dalam beberapa jam setelah trauma		Timbul awal biasanya bulae besar yang pecah dengan cepat dan berair.	Epidermis dan dermis rusak, tanpa pembentukan bulae.
Waktu Penyembuhan	Dalam 7 hari	7-14 hari		Lebih dari 21 hari	Tidak sembuh spontan
	Tanpa skar	Warna sama dengan defek. Kemungkinan timbulnya hipertrofik skar kecil.		Kemungkinan timbulnya hipertrofik skar besar (lebih 80%).	Kontraksi luka Sembuh dengan <i>secondary intention</i> .



2.2.4.3. Luka bakar derajat dua dalam

Disebut juga luka bakar mid-demal. Sebagaimana namanya, melibatkan kedalaman diantara luka bakar superficial dan luka bakar dalam. Lebih cepat mengalami epitelialisasi dibandingkan luka bakar dalam (luka bakar derajat 3). Secara klinis, terlihat adanya variasi derajat kerusakan pleksus dermal. Trombosis kapiler dan keterlambatan pengisian kapiler disertai edema dan pembentukan bula dapat diamati pada jaringan yang berwarna merah muda lebih gelap dibandingkan luka bakar derajat dua superfisial.

2.2.4.4. Luka bakar derajat 3

Disebut juga luka bakar dalam, lebih berat dibandingkan dua jenis luka bakar yang dijelaskan sebelumnya. Proses epitelialisasi spontan tidak terjadi, atau terjadi dalam waktu relative panjang dengan skar yang nyata. Luka bakar ini terdiri dari dermal-dalam dan seluruh ketebalan kulit.

2.2.4.4.1. Luka bakar dermal-dalam

Pada luka bakar derma-dalam mungkin dapat dijumpai bula, namun di dasar bula ditunjukkan karakteristik luka bakar dalam, reticulum dermis menunjukkan warna merah berbercak. Hal ini disebabkan karena ekstrasvasasi hemoglobin dari sel-sel darah merah yang rusak dan keluar dari pembuluh darah. Pertanda khas pada luka bakar ini adalah suatu tampilan yang disebut fenomena hilangnya capillary blush. Ini

menunjukkan kerusakan pleksus dermal. Ujung-ujung saraf dilapis dermis



juga mengalami nasib yang sama, karenanya akan diikuti hilang sensasi terutama saat dilakukan uji pinprick.

2.2.4.4.2. Seluruh ketebalan kulit (*full thickness burns*)

Full thickness burns menyebabkan kerusakan lapis epidermis dan dermis dan dapat menyebabkan kerusakan struktur jaringan yang lebih dalam. Pada penampilan klinik dijumpai kulit berwarna putih (*dense white, waxy, dan charred appearance*). Ujung saraf sensorik di dermis rusak sehingga hilang sensasi. Kulit yang mengalami koagulasi menunjukkan konsistensi seperti kulit ini disebut eskar.

2.2.5. Luas luka bakar

Ukuran luka bakar ditentukan berdasarkan persentase dari luas permukaan tubuh (LPB) yang terkena luka bakar sebagian atau seluruh lapisan kulit. Luka bakar derajat satu hanya menunjukkan warna merah dan tidak melepuh tidak termasuk kedalam perkiraan ini. Kebanyakan luka bakar (70%) mengenai kurang dari 10% LPB.

Terdapat beberapa cara untuk menentukan LPB, didalamnya termasuk “aturan sembilan”, table Lund dan Browder, serta perkiraan berdasarkan ukuran telapak tangan seseorang. “Aturan Sembilan” sangat mudah diingat tetapi hanya akurat untuk orang yang berusia lebih dari 16 tahun. Estimasi yang lebih akurat akan diperoleh bila menggunakan table Lund dan Browder, yang juga mempertimbangkan berbagai proporsi

tubuh pada orang dewasa dan anak-anak. Ukuran telapak tangan yang (termasuk telapak dan jari) mendekati 1% dari LPBnya.



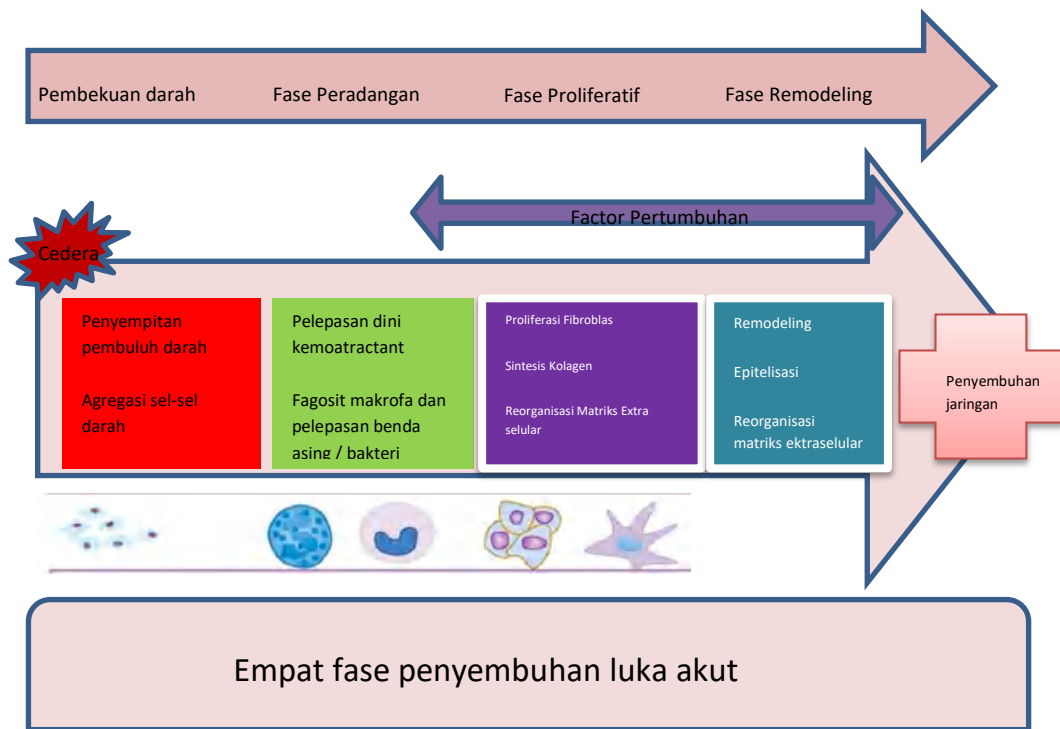
2.2.6. Diagnosis

Luka bakar dapat diklasifikasikan berdasarkan kedalaman, mekanisme cedera, luasan dan cedera lain yang diakibatkan oleh luka bakar tersebut. Klasifikasi yang paling umum digunakan adalah yang berdasarkan kedalaman luka bakar. Kedalaman dari luka bakar biasanya ditentukan berdasarkan pemeriksaan, walaupun kadang dapat juga dilakukan pemeriksaan biopsi. Biasanya sangat sulit untuk menentukan kedalaman luka bakar hanya dengan satu kali pemeriksaan sehingga perlu dilakukan pemeriksaan ulang dalam beberapa hari. Pada pasien dengan keluhan sakit kepala atau pusing dan menderita luka bakar karena api, harus dipertimbangkan keracunan karbon monoksida.

2.2.7. Proses Penyembuhan Luka

Berdasarkan klasifikasi lama penyembuhan biasa dibedakan menjadi dua yaitu: akut dan kronis. Luka dikatakan akut jika penyembuhan yang terjadi dalam jangka waktu 2-3 minggu. Sedangkan luka kronis adalah segala jenis luka yang tidak tanda-tanda untuk sembuh dalam jangka lebih dari 4-6 minggu (Moenadjat, 2009). Luka dikatakan mengalami proses penyembuhan jika mengalami proses fase respon inflamasi akut terhadap cedera, fase destruktif, fase proliferasif, dan fase maturasi (gambar 4). Kemudian disertai dengan berkurangnya luas luka, jumlah eksudat berkurang, jaringan luka semakin membaik.





Gambar 4. Proses penyembuhan Luka

Tubuh secara normal akan merespon terhadap luka melalui proses peradangan yang dikarakteristikkan dengan lima tanda utama yaitu bengkak, kemerahan, panas, nyeri dan kerusakan fungsi. Proses penyembuhannya mencakup beberapa fase yaitu:

a. Fase Infamasi

Fase ini terjadi segera setelah luka dan berakhir 3-4 hari. Dua proses utama terjadi pada fase ini yaitu hemostasis dan fagositosis. Hemostasis (penghentian perdarahan) akibat vasokonstriksi pembuluh darah besar di daerah luka, retraksi pembuluh darah, endapan fibrin

(jaringan) dan pembentukan bekuan darah di daerah luka. Scab (keropeng) juga dibentuk dipermukaan luka. Scab membantu



hemostasis dan mencegah kontaminasi luka oleh mikroorganisme. Dibawah *scab epithelial* sel berpindah dari luka ke tepi. Sel epitel membantu sebagai barrier antara tubuh dengan lingkungan dan mencegah masuknya mikroorganismse. Suplai darah yang meningkat ke jaringan membawa bahan-bahan dan nutrisi yang diperlukan pada proses penyembuhan.

Pada akhirnya daerah luka tampak merah dan sedikit bengkak. Selama sel berpindah lekosit (terutama neutropil) berpindah ke daerah interstitial. Tempat ini ditempati oleh makrofag yang keluar dari monosit selama lebih kurang 24 jam setelah cedera/luka. Makrofag ini menelan mikroorganisme dan sel debris melalui proses yang disebut fagositosis. Makrofag juga mengeluarkan faktor angiogenesis (AGF) yang merangsang pembentukan ujung epitel diakhir pembuluh darah. Makrofag dan AGF bersama-sama mempercepat proses penyembuhan. Respon inflamatori ini sangat penting bagi proses penyembuhan. Repsons segera setelah terjadinya trauma akan terjadi pembekuan darah untuk mencegah kehilangan darah. Karakteristik fase ini adalah *tumor, rubor, calor, functiolaesa*. Lama fase ini bisa singkat bila tidak terjadi infeksi.

b. Fase Proliferatif

Fase kedua ini berlangsung dari hari ke-4 atau 5 sampai hari ke-21. Granulasi terdiri dari kombinasi *fibroblas, sel inflamasi*, pembuluh



darah yang baru, *fibronectin and hyularonic acid*. *Fibroblas* (menghubungkan sel-sel jaringan) yang berpindah ke daerah luka mulai 24 jam pertama setelah terjadi luka. Diawali dengan mensintesis kolagen dan substansi dasar yang disebut *proteoglikan* kira-kira 5 hari setelah terjadi luka. Kolagen adalah substansi protein yang menambah tegangan permukaan dari luka. Jumlah kolagen yang meningkat menambah kekuatan permukaan luka sehingga kecil kemungkinan luka terbuka. Kapilarisasi dan epitelisasi tumbuh melintasi luka, meningkatkan aliran darah yang memberikan oksigen dan nutrisi yang diperlukan bagi penyembuhan.

c. Fase Maturasi

Fase maturasi dimulai hari ke-21 dan berakhir 1-2 tahun. *Fibroblas* terus mensintesis kolagen. Kolagen menyalin dirinya, menyatukan dalam struktur yang lebih kuat. Bekas luka menjadi kecil, kehilangan elastisitas dan meninggalkan garis putih. Dalam fase ini terdapat remodeling luka yang merupakan hasil dari peningkatan jaringan kolagen, pemecahan kolagen yang berlebih dan regresi vaskularitas luka. Terbentuknya kolagen yang baru yang mengubah bentuk luka serta peningkatan kekuatan jaringan. Terbentuknya jaringan parut 50-80% sama kuatnya dengan jaringan sebelumnya. Kemudian terdapat pengurangan secara bertahap pada aktivitas selular dan vaskularisasi jaringan yang mengalami

n.



2.2.8.Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Penyembuhan Luka

2.2.8.1.Oksigenasi

Penurunan oksigen arteri pada mengganggu sintesa kolagen dan pembentukan epitel, memperlambat penyembuhan luka. Mengurangi kadar hemoglobin (anemia), menurunkan pengiriman oksigen ke jaringan dan mempengaruhi perbaikan jaringan (gambar 5).



Gambar 5. Faktor – faktor yang dapat memengaruhi penyembuhan luka

2.2.8.2.Infeksi

Bakteri merupakan sumber paling umum yang menyebabkan terjadinya infeksi. Infeksi menghambat penyembuhan dengan memperpanjang fase inflamasi, dan memproduksi zat kimia serta enzim yang dapat merusak jaringan (Delaune & Ladner, 2002). Resiko infeksi

besar jika luka mengandung jaringan nekrotik, terdapat benda asing



dan suplai darah serta pertahanan jaringan berkurang (Perry & Potter, 2005).

2.2.8.3. Komplikasi dan Pembentukan Skar

Pada hari kedua sampai ketiga setelah terjadinya luka, terjadi proses inflamasi yang merangsang monosit dan makrofag ke dalam sirkulasi dan memulai fase proliferasi. Makrofag-makrofag awal akan memfagosit netrofil-netrofil apoptosis dan membersihkan debris. Dalam lima sampai tujuh hari setelah luka, makrofag berperan dalam proses anti inflamasi untuk membentuk kembali jaringan. Sekresi faktor-faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* dan *transforming growth factor* (TGF)- β memungkinkan makrofag menstimulasi migrasi dan aktivasi fibroblast (Singer et al, 1999; Baum et al, 2005; Gurtner et al, 2008).

Fase proliferasi dalam penyembuhan luka dimulai pada 48 jam sampai 10 hari setelah trauma. Hal ini ditandai oleh jaringan granulasi dengan pembentukan matriks ekstraselular sementara yang terdiri dari matriks ekstraselular bervaskularisasi yang dibentuk oleh sel-sel endotel dan fibroblas. Pembentukan jaringan granulasi memfasilitasi reepitelisasi melalui migrasi dan proliferasi yang dimulai beberapa jam setelah trauma (Raja et al, 2007). Migrasi fibroblas mensekresi pembentukan matriks

ular baru yang terdiri dari glukosa minoglikan, proteo glikan, dan

Dalam waktu yang bersamaan miofibroblas merangsang



kontraksi luka sehingga mengurangi ukuran luka dengan jalan mendekatkan tepi-tepi luka. Selanjutnya terjadi migrasi sel-sel endotel yang di mediasi oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang diproduksi oleh makrofag dan fibroblas. Angiogenesis yang juga baru terbentuk menyebabkan warna merah pada skar yang imatur (Sindrilaru et al, 2013). Meskipun deposit kolagen melalui miofibroblas dan fibroblas pada minggu ketiga setelah trauma pada saat ini kekuatan luka masih minimum. Kekuatan luka akan mencapai 80% dari kulit normal setelah tiga sampai empat bulan. Fase remodeling sebagai fase akhir dari penyembuhan luka dimulai setelah 14 sampai 21 hari setelah trauma dan bisa berlangsung sampai lebih dari satu tahun (Gurtner et al, 2008).



Gambar 6. Manifestasi klinis dan proses biologis dalam pembentukan skar. Eritema, panas, dan edema berlangsung 0-6 hari disebabkan oleh degranulasi platelet dan infiltrasi leukosit. Kontraktur sendi berlangsung 3-6 bulan dan disebabkan oleh adanya matriks *metalloproteinase* perubahan komposisi matriks ekstraselular dan peningkatan miofibroblas pada daerah luka. Setelah sembilan bulan timbul rasa gatal dan nyeri yang disebabkan oleh neuropati serabu-serabut halus dan pelepasan histamine (Gambar 6).

Reorganisasi matriks ekstraselular oleh matriks metalloproteinase dan kolagenase bersamaan dengan berkurangnya vaskularitas dan selularitas jaringan skar. Meskipun penyembuhan luka secara normal mengikuti fase-fase tersebut tetapi derajat pembentukan skar berlangsung secara kontinu dalam waktu yang cukup lama. Pembentukan skar patologi (hipertrofik) akibat penutupan luka yang tegang atau infeksi. Hipertrofik skar ditandai dengan skar yang tumbuh meninggi lebar tetapi masih dalam batas area terjadinya trauma dan mengalami fase pertumbuhan yang cepat pada enam bulan pertama dengan periode regresi dengan waktu 1-3 tahun (Alster et al, 1997).

2.2.8.4. Penilaian skar dengan menggunakan Vancouver Scar Scale

Skar yang diakibatkan luka bakar menyebabkan gangguan fisik, psikis, estetik dan sosial (Wang et al, 2008; Williams et al, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Laurens et al, 2012 memperkirakan pada



32-77% pasien dengan luka bakar terjadi pembentukan skar patologis. Gangguan berupa rasa gatal dan nyeri kronis, gangguan sensoris dan gangguan berkeringat dan termoregulasi. Jadi terdapat dampak secara patofisiologi sistemik pada luka bakar yang menyebabkan komplikasi pada psikologi dan sosial. Hubungan antara terjadinya skar dan gangguan kepercayaan diri termasuk stress pasca trauma dan keterbatasan dalam melakukan interaksi sosial telah banyak diteliti (valder et al, 2009; Williams et al, 2012; Laurens et al, 2012; Martin L, 2017).

Perawatan luka bakar terfokus pada keberhasilan hidup dan mortalitas pada korban luka bakar untuk meminimalisir skar sehingga gangguan fisik, estetik dan psikologis setelah trauma dapat dikurangi. Baik tindakan konservatif maupun operatif bertujuan membantu proses penyembuhan luka. Faktor-faktor ini secara signifikan berdampak pada pembentukan skar dan kualitas penyembuhan luka (Deitch et al, 1983; Ganggemi et al, 2010). Waktu penyembuhan ditentukan oleh keadaan pasien, beratnya luka bakar dan penanganan luka bakar itu sendiri. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa bertambahnya masa penyembuhan luka lebih dari 21 hari meningkatkan resiko terjadinya hipertrofik skar.

Untuk menilai berat ringannya skar diperlukan cara pengukuran
sudah, murah dan hanya memerlukan pelatihan minimal untuk



aplikasi diantaranya *Vancouver Scar Scale*. Beberapa hal yang dinilai pada sistem skar ini meliputi :

- Warna: eritema dan pigmentasi yang tampak pada permukaan skar
- Dimensi: meliputi permukaan, ketebalan dan volume
- Tekstur: tekstur permukaan atau kasar tidaknya skar mempunyai efek signifikan baik pada pasien maupun observer.
- Biomekanik: termasuk kontur dan elastisitas. Kekakuan dan pengerasan dari skar merupakan akibat sintesis kolagen yang meningkat dan tidak adanya elastin pada lapisan dermal. Hal ini dapat menyebabkan gangguan pada fungsi kulit terutama bila skar berlokasi disekitar sendi.
- Gangguan patofisiologi: termasuk tekanan oksigen transkutaneus, hilangnya cairan transepidermal dan fungsi kelembapan.
- Nyeri (sensasi) : nyeri sering dipakai sebagai parameter pada skar.

Pigmentasi	Warna	Konsistensi	Tinggi
0 = normal	0 = normal	0 = normal	0 = normal
1 = hipo-pigmentasi	1 = merah muda	1 = lembut	1 = >0-1 mm
2 = mix pigmentasi	2 = merah	2 = lentur	2 = > 1-2 mm
3 = hiperpigmentasi	3 = ungu	3 = padat	3 = > 2-4 mm
		4 = berbentuk <i>band</i>	4 = > 4 mm
		5 = kontraktur	

Tabel 2. mVSS (*modified Vancouver Scar Scale*)



2.3.Terapi Oksigen Hiperbarik

Terapi Oksigen Hiperbarik (TOHB) merupakan terapi medis yang memiliki dasar ilmu kedokteran dan terbukti secara klinis dengan cara pemberian oksigen murni kepada peserta terapi Hiperbarik yang berada didalam ruangan bertekanan tinggi dengan tujuan meningkatkan kadar oksigen dalam darah, plasma dan jaringan. Dasar terapi hiperbarik sedikit banyak mengandung prinsip fisika. Teori Toricelli ini yang mendasari terapi TOHB,dimana digunakan untuk menentukan tekanan udara 1 atm adalah 760 mmHg. Kandungan komposisi unsur-unsur udara yang terkandung di alam ini mengandung Nitrogen (N₂) 78 persen dan Oksigen (O₂) 21 persen (Nakada T.,et al 2006).

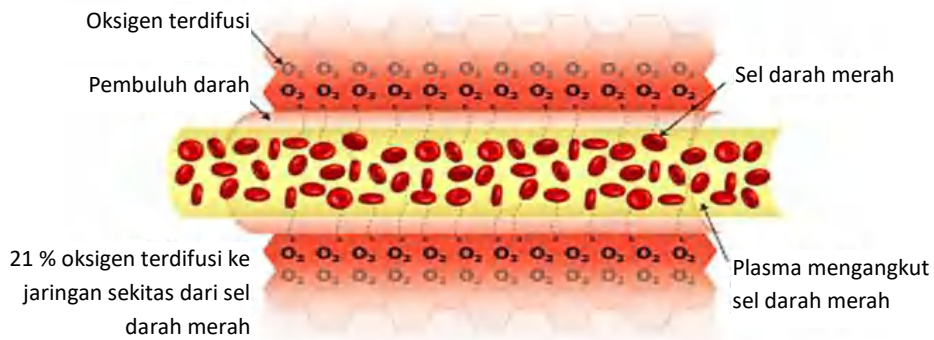
Efek yang didapatkan dari terapi TOHB ada dua yang pertama efek mekanik dan kedua efek fisiologis. Efek fisiologis dapat dijelaskan melalui mekanisme oksigen yang terlarut plasma. Pengangkutan oksigen ke jaringan meningkat seiring dengan peningkatan oksigen terlarut dalam plasma (gambar 7).

Prinsip yang dianut secara fisiologis adalah bahwa tidak adanya O₂ pada tingkat seluler akan menyebabkan gangguan kehidupan pada semua organisme. Oksigen yang berada di sekeliling tubuh manusia

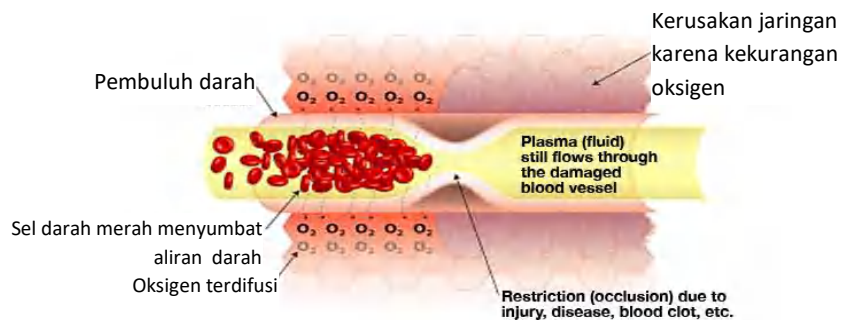
ke dalam tubuh melalui cara pertukaran gas. Fase-fase respirasi pertukaran gas terdiri dari fase ventilasi, transportasi, utilisasi dan



difusi. Dengan kondisi tekanan oksigen yang tinggi, diharapkan matriks seluler yang menopang kehidupan suatu organisme mendapatkan kondisi yang optimal (gambar 7-9).

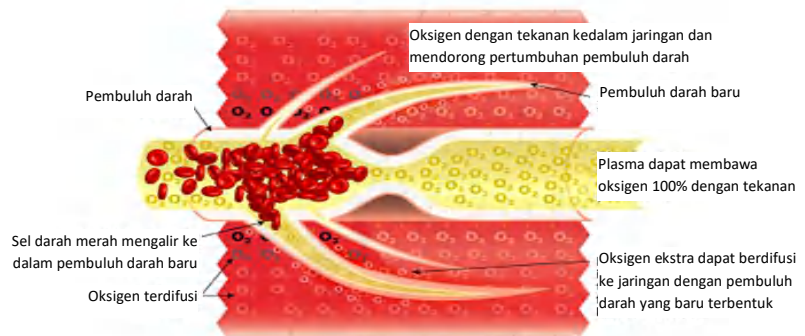


Gambar 7. Proses difusi oksigen pada keadaan normal



Gambar 8. Terjadinya hambatan (*clotting*) pada kondisi iskemik jaringan





Gambar 9. Proses difusi Oksigen ke jaringan yang mengalami iskemik pada saat pemberian terapi oksigen hiperbarik (TOHB)

Dosis perawatan oksigen Hiperbarik yaitu dengan memberikan tekanan 100% oksigen yang lebih besar dari tekanan oksigen murni secara terus menerus pada tubuh, dengan tekanan sebesar 2 atmosfer absolut (ATA) sampai 3 ATA. Untuk perawatan luka khusus bagi kecelakaan penyelaman, kasus yang menggunakan hiperbarik oksigen pertama kali, membutuhkan tekanan 100% oksigen selama 90 menit pada kedalaman 45 feet of sea water (fsw) – 13.7m of sea water (msw) or 1.38 bar atau sesuai dengan 2,36 (ATA). Dosis yang digunakan pada perawatan TOHB tidak boleh lebih dari 3 ATA karena tidak aman untuk pasien dengan status debil selain berkaitan dengan lamanya perawatan yang dibutuhkan, juga dikatakan bahwa tekanan di atas 2,5 ATA (Thom S.R.,2011).



Adapun cara TOHB pada prinsipnya adalah diawali dengan pemberian O₂ 100%, tekanan 2–3 Atm . Tahap selanjutnya dilanjutkan dengan pengobatan *decompression sickness*. Maka akan terjadi kerusakan jaringan, penyembuhan luka, hipoksia sekitar luka. Kondisi ini akan memicu meningkatnya fibroblast, sintesa kolagen, rasio RNA/DNA, peningkatan leukosit, serta angiogenesis yang menyebabkan neovaskularisasi jaringan luka. Kemudian akan terjadi peningkatan dan perbaikan aliran darah mikrovaskular. Densitas kapiler meningkat sehingga daerah yang mengalami iskemia akan mengalami reperfusi. Sebagai respon, akan terjadi peningkatan NO hingga 4–5 kali dengan diiringi pemberian oksigen hiperbarik 2-3 ATA selama 2 jam. Hasilnya pun cukup memuaskan, yaitu penyembuhan jaringan luka. Terapi ini paling banyak dilakukan pada pasien dengan diabetes mellitus dimana memiliki luka yang sukar sembuh karena buruknya perfusi perifer dan oksigenasi jaringan di distal (Benjamin A., et al, 2006).

Pada kebanyakan perawatan, waktu setiap sesi TOHB adalah 90 menit sampai 120 menit sekali sampai dua kali dalam sehari disesuaikan dengan kondisi jaringan serta perawatan yang diperlukan. Biasanya sebagai terapi dibutuhkan 10 sesi perawatan (untuk kebugaran tubuh dan kecantikan) atau lebih sesuai dengan kondisi.



Terapi TOHB menggunakan unsur media nafas Oksigen (O₂) murni
) persen. Terapi TOHB ini juga berdasarkan teori fisika dasar dari

hukum-hukum Dalton, Boyle, Charles dan Henry (Kato, H., et al, 2014). Terapi oksigen hiperbarik adalah terapi medis di bidang kedokteran, yang memiliki dasar keilmuan kedokteran (*Evident Base Medicine*) dan telah terbukti secara klinis dengan cara menghirup oksigen murni didalam suatu ruangan bertekanan tinggi.

2.3.1. Hukum-hukum Gas

Udara atmosfir yang kita hirup mengandung komponen-komponen berikut:

- 78% Nitrogen (N₂)
- 21% Oksigen (O₂)
- 0,93 Argon (Ar)
- 0,04% Carbon dioxide (CO₂)
- Gas-gas mulia (Ne, He, dsb).

Gas yang umumnya digunakan untuk tujuan penyelaman adalah :

- Udara (bebas kotoran)
- Campuran Oksigen (O₂)
- Campuran O₂ dan Helium (He), kadang-kadang + N₂

Hukum-hukum gas yang berlaku terhadap gas-gas di dalam rongga tubuh seperti paru-paru, saluran yang menghubungkan hidung dengan

, serta gas-gas didalam larutan. Adalah Hukum Boyle, Dalton, dan Hukum Charles.



2.3.1.1. HUKUM BOYLE

Hukum ini menegaskan hubungan antara tekanan dan volume dari suatu kumpulan gas akan berbanding terbalik dengan tekanan absolut yaitu : $V = 1/p$

Jadi: $PV = K$ atau $P_1V_1 = P_2V_2$ dimana $P =$ tekanan

$V =$ volume

$K =$ konstan

Ini berarti bahwa bilamana tekanan meningkat, volume dari suatu kumpulan gas akan berkurang dan sebaliknya. Selama tekanan sebanding dengan kedalaman, maka volume juga tergantung pada kedalaman. Bila tekanan menjadi 2 kali lebih besar, volume akan menjadi setengah volume semula. Hubungan ini berlaku terhadap semua gas-gas di dalam ruangan-ruangan tubuh sewaktu penyelam masuk ke dalam air maupun naik ke permukaan.

Seorang penyelam yang menghirup nafas penuh di permukaan akan merasakan paru-parunya semakin lama semakin tertekan oleh air di sekelilingnya sewaktu ia turun.

Semua gas yang berada di dalam rongga tubuh akan terpengaruh oleh hubungan tekanan volume ini. Dalam hal mengenai telinga bagian tengah, tekanan air yang berperan di dalam tubuh akan dihantarkan oleh cairan tubuh ke rongga udara di dalam telinga bagian tengah. Jika tekanan meningkat volume akan berkurang, karena telinga bagian



tengah ada di dalam rongga tulang yang kaku, rongga yang sebelumnya terisi oleh udara akan diisi oleh jaringan-jaringan yang membengkak, berdarah dan menonjol ke dalam gendang telinga. Rangkaian kejadian yang menjurus ke perusakan jaringan dapat dicegah dengan menyeimbangkan telinga. Udara ditiupkan ke dalam saluran Eustachius dari tenggorokan untuk menjaga agar volume gas yang ada di telinga bagian tengah tetap konstan, sehingga tekanannya menyamai tekanan air. Proses serupa dapat terjadi di dalam rongga-rongga sinus akan tetapi disini dapat diseimbangkan sendiri (self equalising) dalam keadaan normal, karena rongga sinus punya hubungan terbuka dengan rongga hidung.

Perubahan terbesar volume gas yang mengikuti perubahan-perubahan air terjadi dekat permukaan. Sebagai contoh, 1 liter gas dipermukaan akan menyusut sampai $\frac{1}{2}$ liter pada 10 meter (1 ATA sampai 2 ATA). Dari 4 ATA sampai 5 ATA, hanya akan kembali sebesar 5% yaitu, dari $\frac{1}{4}$ sampai $\frac{1}{5}$ liter. Ini menerangkan kenapa tidak mungkin menghindari resiko-resiko pada penyelaman dangkal.

2.3.1.2. HUKUM DALTON

Hukum ini berhubungan dengan udara (suatu campuran Nitrogen dan Oksigen) dan dengan pernafasan gas campuran. Dinyatakan bahwa tekanan dari suatu campuran gas adalah jumlah dari tekanan dari tiap gas yang membentuk campuran tersebut, jika gas itu



secara menyeluruh meningkat, tekanan partial dari tiap-tiap gaspun akan meningkat.

Karena udara adalah suatu campuran yang terdiri dari kurang lebih 80% N₂ dan 20% O₂ maka udara di permukaan terdiri dari :

$$N_2 = 80\% \text{ dari } 1 \text{ ATA (760 mm Hg)} = 0,8 \text{ ATA (608 mm Hg)}$$

$$O_2 = 20\% \text{ dari } 1 \text{ ATA (760 mm Hg)} = 0,2 \text{ ATA (152 mm Hg)}$$

Tekanan partial dari suatu gas di dalam campuran diperoleh dengan mengkalikan persentasi gas dengan tekanan total. Dengan kedalaman, peningkatan tekanan partial yang terjadi adalah sebagai berikut :

$$\text{Permukaan} = (1\text{ATA}) = 0,8 \text{ ATA } N_2 + 0,2 \text{ ATA } O_2 \text{ (PP } O_2 = 20\% \times 1 \text{ ATA)}$$

$$10 \text{ meter} = (2 \text{ ATA}) = 1,6 \text{ ATA } N_2 + 0,4 \text{ ATA } O_2 \text{ (PP } O_2 = 20\% \times 2 \text{ ATA)}$$

$$30 \text{ meter} = (3 \text{ ATA}) = 3,2 \text{ ATA } N_2 + 0,8 \text{ ATA } O_2 \text{ (PP } O_2 = 20\% \times 4 \text{ ATA)}$$

$$40 \text{ meter} = (5 \text{ ATA}) = 4,0 \text{ ATA } N_2 + 1,0 \text{ ATA } O_2 \text{ (PP } O_2 = 20\% \times 5 \text{ ATA)}$$

Dari data diatas terlihat bahwa pada kedalaman 40 meter (tekanan 5 ATA), penyelam yang bernafas dengan udara biasa akan menghirup oksigen dengan tekanan partial yang sama (1,0 ATA) seperti bila ia sedang menghirup 100% O₂ di permukaan air.



ukum ini penting untuk mengetahui efek toksik pernafasan pada an, penyakit dekompresi dan penggunaan oksigen maupun

campuran-campuran gas untuk tujuan pengobatan. Sebagai contoh, seorang penyelam yang menghirup suatu campuran 60%/40% Oksigen dan Nitrogen resikonya menderita keracunan oksigen terjadi pada kedalaman sekitar 30 meter (4 ATA).

Tekanan partial oksigen (PO₂) $60/100 \times 4 \text{ ATA} = 2,4 \text{ ATA}$ (Toksik)

Tekanan partial Nitrogen (PN₂) $4/100 \times 4 = 1,6 \text{ ATA}$

Jumlah tekanan $2,4 + 1,6 = 4 \text{ ATA}$

2.3.1.3. HUKUM HENRY

Ini berhubungan dengan penyerapan gas di dalam cairan. Dinyatakan bahwa pada suhu tertentu jumlah gas yang terlarut di dalam suatu cairan berbanding lurus dengan tekanan partial dari gas tersebut di atas cairan.

Di permukaan laut (1 ATA) dalam tubuh manusia terdapat kira-kira 1 liter larutan Nitrogen. Bila seorang penyelam turun sampai kedalaman 10 meter (2 ATA) tekanan partial dari Nitrogen yang dihirup menjadi 2 kali lipat dan akhirnya nitrogen yang terlarut dalam jaringan juga akan 2 kali lipat (2 liter). Waktu hingga terjadi keseimbangan tergantung pada daya larut gas di dalam jaringan dan pada kecepatan suplai gas ke jaringan oleh darah.

pengaruh fisiologis dari hukum ini terhadap seorang penyelam untuk penyakit dekompresi, keracunan gas dan pembiusan gas (inert gas narcosis).



Bilamana tekanan yang terdapat dalam larutan terlalu cepat berkurang, gas keluar dari larutan dalam bentuk gelembung-gelembung gas. Pada penyelam, pelepasan gelembung-gelembung ini dapat menyumbat pembuluh darah atau merusak jaringan-jaringan menyebabkan pelbagai pengaruh dari penyakit dekompresi atau bends. Penyelam dapat melihat pengaruh yang sama pada karbon dioksida di dalam larutan. Bila ia membuka botol bir dengan tiba-tiba, maka akan terlihat gelembung-gelembung gas yang naik ke permukaan botol.

2.3.1.4. HUKUM CHARLES

Ini menyangkut hubungan antar suhu, volume dan tekanan. Dinyatakan bahwa bila tekanan tetap konstan, volume dari sejumlah gas tertentu adalah berbanding lurus dengan suhu absolut.

Hukum ini ada hubungannya dengan kompresi dan dekompresi dari gas-gas dan pengaruhnya terhadap silinder, regulator, chamber dll, serta menerangkan bahwa perubahan tekanan dapat dilihat bilamana silinder yang berisi udara tekan terjemur dimatahari. Bila volume tetap konstan dan suhu meningkat, tekanan akan meningkat. Seseorang yang secara tidak sengaja melubangi suatu tabung semprot (spray can) dan melihatnya menghilang di udara, seperti sisa api di halaman terkena hujan, akan dapat melihat contoh yang baik sekali dari hukum ini. Hubungannya dengan tabung-tabung gas penyelam dapat dengan mudah

erti.



Terapi oksigen hiperbarik (TOHB) adalah terapi medis dimana pasien dalam suatu ruangan menghirup oksigen 100 persen pada tekanan tinggi (*hyperbaric chamber*). Kondisi lingkungan dalam TOHB bertekanan udara yang lebih besar dibandingkan dengan tekanan didalam jaringan tubuh (1 ATA). Keadaan ini dapat dialami oleh seseorang pada waktu menyelam atau di dalam ruang udara yang bertekanan tinggi (RUBT) baik yang dirancang baik untuk kasus penyelaman maupun pengobatan penyakit klinis. Efek mekanik meningkatnya tekanan lingkungan atau ambient yang memberikan manfaat penurunan volume gelembung gas atau udara seperti pada terapi penderita dekompresi akibat kecelakaan kerja penyelaman. Efek peningkatan tekanan parsial oksigen dalam darah dan jaringan yang memberikan manfaat terapeutik : bakterostatik pada infeksi kuman anaerob, detoksikasi pada keracunan karbon monoksida, sianida dan hidrogensulfida, reoksigenasi pada kasus iskemia akut, *crush injury*, *compartment syndrome*, maupun kasus iskemia kronis, luka yang tidak sembuh, nekrosis radiasi, persiapan *skin graft* dan luka bakar (Hutagalung, M., Perdanakusuma, D., 2006).

Tujuan dari Terapi Oksigen Hiperbarik adalah untuk meningkatkan jumlah oksigen yang akan diterima oleh jaringan dengan cara meningkatkan kadar oksigen yang dapat dibawa oleh darah. Pada kondisi seperti anemia, tubuh menerima oksigen dalam jumlah yang sedikit

kan kurangnya jumlah sel darah merah. TOHB akan atkan saturasi oksigen dalam darah sehingga akan memperbaiki



kadar normal gas darah secara sementara yang akhirnya akan meningkatkan kecukupan perfusi dari jaringan.

Pada saat TOHB dilaksanakan, oksigen dengan kadar 100% masuk ke dalam paru-paru dalam suasana tekanan atmosfer yang meningkat. Dengan meningkatnya tekanan, oksigen-pun akan larut ke dalam plasma, yang mana akan menjadikan darah dalam suasana hiperoksigenasi.

Meningkat plasma merupakan komponen terbesar dalam darah maka TOHB menjadikan aliran darah mampu untuk membawa oksigen lebih. Dengan bantuan dari sel darah merah yang kaya oksigen dan plasma yang telah mengalami hiperoksigenasi maka jaringan akan menerima oksigen lebih banyak dibandingkan dengan sirkulasi darah biasa. Plasma juga berkemampuan untuk “menyusup” ke dalam berbagai area pada tubuh, hal ini tentu akan memastikan bahwa jaringan yang kekurangan dan sedang mengalami kerusakan akan dapat diperfusi dengan baik.

Selain darah, plasma juga terdapat pada jaringan tubuh lainnya seperti cairan serebrospinal, kelenjar limfe, dan jaringan tulang. Dalam hal melawan infeksi, TOHB juga dapat menolong karena TOHB akan

meningkatkan kemampuan leukosit untuk membunuh bakteri.



2.3.2. Jenis Bejana Hiperbarik

Untuk menghantarkan oksigen ke dalam tubuh TOHB menggunakan suatu alat yang disebut dengan bejana (chamber). Untuk memastikan oksigen dapat diberikan dengan tepat maka bejana hiperbarik harus terbuat dari material berkualitas tinggi.

Pembuatan bejana hiperbarik harus dilakukan melalui suatu pemeriksaan kualitas yang menyeluruh dan penuh kehati-hatian sehingga bejana aman dan efektif untuk digunakan.

Bejana hiperbarik terdiri dari dua kelas, yaitu kelas A dan kelas B. Kelas A merupakan bejana hiperbarik dengan kapasitas lebih dari satu pasien (multiplace), bejana jenis ini bisa memiliki satu pintu (single lock) ataupun dua pintu (double lock). Kelas B merupakan bejana hiperbarik dengan kapasitas satu orang pasien (monoplace) dan hanya memiliki satu pintu.

Jenis bejana hiperbarik yang dipergunakan secara umum juga dapat dikelompokkan baik berdasarkan dari kondisi pasien, anjuran dokter hiperbarik, dan jumlah pasien yang diterapi. Pemilihan jenis hiperbarik yang akan dipilih haruslah mengutamakan kenyamanan pasien. Jika pasien memiliki klaustrofobia maka dianjurkan untuk digunakan bejana hiperbarik jenis multiplace.



2.3.2.1. Bejana Hiperbarik Monoplace

Bejana monoplace, sesuai dengan namanya, hanya dapat mengakomodir satu orang pasien. Bejana memiliki panjang sekitar 2 meter dan mengharuskan pasien untuk berbaring. Tidak ada benda medis yang diperbolehkan masuk ke dalam bejana pada saat terapi.

Bejana monoplace dapat ditekan baik menggunakan udara maupun dengan oksigen murni. Salah satu efek samping monoplace yang banyak ditemui adalah kejang akibat hiperoksia, terutama saat penekanan menggunakan oksigen murni.

Mengingat pasien berada dalam bejana seorang diri maka bejana jenis ini kurang cocok untuk pasien klaustrofobia. Pada saat TOHB dilaksanakan maka seorang petugas hiperbarik yang terlatih harus selalu hadir dan berkomunikasi dengan pasien untuk mencegah munculnya perasaan takut pada pasien, dan terutama untuk memantau jalannya terapi supaya efektif, efisien dan aman.

2.3.2.2. Bejana Hiperbarik Multiplace

Bila ada dua pasien atau lebih yang harus menjalani terapi oksigen hiperbarik secara bersamaan maka bejana multiplace merupakan pilihan terbaik karena bejana jenis ini dapat mengakomodir 12 pasien sekaligus, bahkan lebih. Seorang petugas hiperbarik yang terlatih akan berada

di dalam bejana untuk memonitor pasien secara langsung dan membantu jika ada keluhan.



Pasien dapat mengikuti terapi dalam posisi duduk, berbaring, bahkan berjalan ringan. Oksigen akan dialirkan melalui masker atau kerudung oksigen. Bejana multiplace dapat ditekan hingga 6 kali dari atmosfer permukaan laut.

2.3.3.Indikasi dan Kontraindikasi Terapi Oksigen Hiperbarik

2.3.3.1.Indikasi TOHB

Indikasi utama TOHB adalah untuk penyakit dekompresi yang diakibatkan kecelakaan penyelaman. Seiring dengan penelitian yang banyak dilakukan maka indikasi medis baru ditemukan dan hal ini menjadi hal yang menguntungkan bagi pasien TOHB. Berikut adalah indikasi utama untuk TOHB:

- Embolisme Gas atau Udara (Air or Gas Embolism)

Ini merupakan kondisi dimana gelembung udara masuk dan menyumbat pembuluh darah sehingga menimbulkan gangguan perfusi. TOHB akan mengecilkan ukuran gelembung emboli dan menarik keluar gelembung tersebut dari peredaran darah sebelum muncul kerusakan yang serius pada jaringan.



- Penyakit Dekompresi

Kondisi ini dialami oleh para penyelam yang tidak melakukan prosedur dekompresi (kembali ke permukaan laut) dengan benar. TOHB membantu untuk menormalisasi pertukaran gas dalam darah, khususnya nitrogen.

- Keracunan Karbonmonoksida (CO)

Hemoglobin memiliki afinitas yang sangat tinggi pada karbonmonoksida yang dapat menggantikan ikatan oksigen. TOHB akan membantu oksigen untuk dapat berikatan dengan hemoglobin kembali.

- Anemia Berat

TOHB dapat mengatasi anemia yang juga mungkin diakibatkan oleh perdarahan yang hebat.

- Abses Intrakranial

TOHB dapat menjamin jaringan intrakranial tercukupi asupan oksigennya. TOHB juga meningkatkan kemampuan sel darah putih untuk melawan abses.

- Keracunan Sianida

TOHB bekerja dengan cara yang sama seperti dalam mengatasi keracunan CO.



nekrosis Tulang dan Jaringan Lunak Akibat Efek Radiasi Lanjutan

Nekrosis terjadi diakibatkan jaringan mengalami hipoksia. TOHB akan mengirimkan oksigen ke jaringan yang nekrotik sehingga akan menimbulkan regenerasi sel.

- Venous, Arterial, dan Ulkus Akibat Tekanan

TOHB menjadikan area yang bermasalah tercukupi oksigenasinya sehingga penyembuhan luka akan dipercepat dan nekrosis dapat dicegah.

- Tuli Mendadak

TOHB menjamin kecukupan oksigen pada sirkulasi dalam telinga sehingga persyarafan dalam telinga yang bermasalah dapat beregenerasi dengan baik.

- Indikasi Lain

Trauma Kepala; Clostridial Myositis dan Myonecrosis (Gas Gangrene); Luka Diabetes pada Kaki (Diabetic Foot), Retinopati dan/atau Nefropati; Necrotizing Soft Tissue Infections; Luka Bakar; Infeksi Sinus atau Otak.

Meskipun TOHB aman dan non-invasif, harus tetap dipastikan bahwa diri pasien dalam kondisi fit untuk mengikuti terapi ini sehingga efek samping dapat dicegah. TOHB sendiri bukanlah pengganti permanen untuk obat-obatan rutin yang harus dikonsumsi. Dokter hiperbarik biasanya akan menyarankan pasien untuk mengikuti TOHB berbarengan

terapi medikamentosa.



2.3.3.2.Kontraindikasi TOHB

TOHB memerlukan tekanan tinggi yang melebihi tekanan atmosferik normal. Hal ini akan menciptakan tekanan pada jaringan yang mana dapat menjadi suatu kontraindikasi pada kondisi medis tertentu. Apabila pasien dinilai memiliki komplikasi tersebut maka pasien harus dikonsultasikan segera dengan dokter hiperbarik untuk mendapatkan rekomendasi TOHB.

Telah dilaporkan bahwa TOHB dapat memicu beberapa masalah yang berhubungan dengan kondisi medis. Oleh sebab itu, seorang ahli hiperbarik harus dengan hati-hati menilai kondisi pasiennya. Ia harus mempertimbangkan segala kemungkinan yang dapat membahayakan kondisi pasien.

2.3.3.2.1.Kontraindikasi Absolut

Pneumothorax yang tidak diterapi dan penyakit paru obstruksi kronik (PPOK/COPD) merupakan kontraindikasi absolut untuk TOHB. Pneumothorax adalah suatu kondisi dimana paru-paru berisi udara berlebih sehingga menimbulkan tegangan pada rongga paru. PPOK adalah suatu kondisi dimana ada sumbatan pada saluran udara baik disebabkan oleh cairan ataupun oleh saluran bronkiolus yang tersumbat.

Pada beberapa kasus kedua kondisi diatas dapat menimbulkan pneumothorax akibat regangan (tension pneumothorax) yang diakibatkan peningkatan secara tiba-tiba tekanan dalam paru-paru. Pasien asma sebaiknya berkonsultasi terlebih dahulu dengan dokter



hiperbarik mengingat adanya kemungkinan paru-parunya dapat mengalami terjadinya tension pneumothorax.

Seperti telah disebutkan, ada pasien dengan kemungkinan klaustrofobia yang mengalami kesulitan untuk berada dalam bejana hiperbarik. Pasien dapat diberi benzodiazepine untuk menenangkan selama terapi berlangsung ataupun jika memiliki riwayat kejang. Kewaspadaan medis harus diterapkan pada proses ini.

Lebih jauh lagi pasien sebaiknya menginformasikan kepada dokter hiperbarik tentang obat-obatan yang mereka konsumsi karena ada kemungkinan obat-obatan tersebut memiliki kontraindikasi dengan TOHB. Dokter sendiri dapat meminta pasien untuk menghentikan terapi atau mensyaratkan pasien untuk menghentikan obat-obatan yang dikonsumsinya beberapa hari menjelang terapi.

Jika pasien mengkonsumsi obat-obatan dibawah ini maka ia tidak dapat mengikuti TOHB:

- Doxorubicin (Adriamycin)
- Cisplatin
- Disulfiram (Antabuse)
- Mafenide Acetate (Sulfamylon)
- Bleomycin



Doxorubicin

2.3.3.2.2. Kontraindikasi Relatif

Selain kontraindikasi absolut terdapat juga kontraindikasi relatif yang artinya TOHB tetap diperbolehkan namun dengan pertimbangan khusus. Kondisi-kondisi medis berikut ini merupakan kontraindikasi relatif:

- PPOK dengan kondisi adanya udara yang terjebak
- Penyakit-penyakit jantung
- Pasien dengan riwayat operasi toraks
- Kanker ganas
- Demam tinggi
- ISPA
- Enfisema dengan retensi karbondioksida
- Barotrauma telinga tengah
- Disfungsi tuba eustachius
- Pacemaker; atau epidural pain pump

Studi menunjukkan bahwa TOHB relatif tidak memiliki efek samping bagi pasien dengan kehamilan. Meskipun tidak ada laporan tentang efek samping namun dokter dianjurkan untuk selalu waspada dalam memberikan dosis dan durasi TOHB pada pasien dengan kehamilan sehingga aman bagi ibu dan janin yang dikandungnya.



2.3.4. Proses TOHB

TOHB pada dasarnya tidak ada nyeri dan non-invasif. Namun demikian pasien tetap dapat merasakan sedikit ketidaknyamanan pada saat terapi berlangsung sehubungan dengan adanya peningkatan tekanan.

Untuk memastikan kenyamanan pasien dokter dapat mengizinkan pasien untuk bersikap santai, misal dengan mendengarkan musik, menonton siaran televisi, atau berbaring dengan nyaman di dalam bejana.

Suatu pendingin ruangan biasanya juga disertakan dalam bejana hiperbarik karena perubahan tekanan juga dapat merubah temperatur didalam bejana yang mana hal ini dapat menjadi penyebab rasa tidak nyaman bagi pasien. Bila pasien masih gelisah, pasien juga dapat diminta untuk beberapa kali bernafas dalam pada saat tidak adanya aliran oksigen yang terpasang (fase istirahat).

Terapi Oksigen Hiperbarik terdiri dari dua fase utama yaitu fase penekanan (kompresi) dan fase dekompresi. Tekanan yang digunakan bervariasi, antara 2,4 ATA hingga 6 ATA. Tekanan yang diberikan akan dibuang melalui bukaan katup pada fase dekompresi.

Perubahan-perubahan tekanan pada kedua fase ini dapat menimbulkan rasa tidak nyaman pada telinga. Pasien dapat merasakan

pada telinganya saat fase kompresi dan akan muncul sensasi "meletup" pada saat fase dekompresi.



Cara untuk menghilangkan ketidaknyamanan pada telinga ini dilakukan dengan menelan, menguap, atau melakukan maneuver valsava. Maneuver valsava adalah suatu usaha untuk membuang udara nafas melalui hidung namun pada saat yang sama lubang hidung dan mulut ditutup.

Proses kompresi dan dekompresi dapat disesuaikan kecepatannya berdasarkan kondisi dan toleransi pasien. Durasi TOHB dapat berlangsung dari satu jam hingga delapan jam tergantung indikasi terapi. Tim hiperbarik harus secara terus-menerus memantau kondisi pasien terhadap adanya kemungkinan efek samping pada tubuh pasien.

Untuk proses penyembuhan luka TOHB dapat berlangsung selama 2 jam per sesi. Untuk kondisi akut seperti keracunan monoksida TOHB dapat berlangsung hingga 4 jam; dan untuk terapi kecelakaan penyelaman dapat berlangsung hingga 8 jam.

2.3.4.1. TOHB Pada Bejana Monoplace

Pemberian oksigen menjadi lebih mudah dalam bejana jenis ini karena proses penekanannya sudah menggunakan oksigen sejak awal. Bejana ini memiliki meja dorong tempat pasien berbaring yang akan didorong masuk ke dalam tabung bejana.



Untuk mencegah ketakutan akibat ruang sempit atau klaustrofobia bejana ini terbuat dari bahan akrilik sehingga memungkinkan pasien

untuk dapat melihat kondisi diluar dan memungkinkan petugas hiperbarik memonitor pasien dengan ketat. Saat terapi berlangsung dapat terdengar bunyi desis dalam bejana yaitu pada saat oksigen masuk ke dalam bejana.



Gambar 10. Bejana Hiperbarik Monoplace di RSUP Prof dr. R.D Kandou, Manado

2.3.4.2. TOHB Pada Bejana Multiplace

Seperti telah disebutkan sebelumnya bejana multiplace dapat menggunakan kerudung ataupun masker untuk pemberian oksigennya.

Pasien akan menghirup oksigen 100% saat terapi berlangsung namun

ga disisipi oleh fase istirahat. Pada fase istirahat ini pasien akan menghirup udara biasa atau oksigen 21% sebagai pencegahan terjadinya



keracunan oksigen. Tidak seperti bejana monoplace dalam bejana ini pasien diperkenankan untuk duduk, berbaring, atau bahkan berjalan ringan.



Gambar 11. Bejana Hiperbarik Multiplace di RS Siloam, Manado

2.3.5. Hubungan TOHB dan infeksi

Magnotti et al pada tahun 2005 mendeskripsikan tentang evolusi dari translokasi bakteri pada cedera reperfusi iskemik saluran cerna setelah luka bakar termal sebagai pathogenesis dari *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS). Inflamasi sistemik *acute lung injury* (ALI) dan kegagalan organ multiple setelah luka bakar termal berat adalah penyebabnya tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Pada keadaan

fungsi mukosa intestinal adalah sebagai salah satu garis pertahanan utama lokal yang menghalangi bakteri saluran cerna kuman



komensal keluar dari lingkungannya. Setelah luka bakar termal berat, fungsi pertahanan intestinal ini menjadi terganggu menyebabkan perpindahan bakteri atau endotoksin yang dihasilkannya masuk ke dalam nodulimf dan jaringan sistemik, yang disebut sebagai trans lokasi bakteri. Pentingnya fungsi pertahanan intestinal ini karena kenyataan bahwa pada usus halus sisi distal dan kolon mengandung kurang lebih 10¹⁰ konsentrasi dari kuman anaerob dan 10⁵-10⁸ adalah kuman gram positif dan gram negatif aerobic, dengan kadar endotoksin yang cukup untuk menyebabkan kematian. Hilangnya fungsi dan reaksi inflamasi intestinal menyebabkan diproduksi faktor-faktor proinflamasi. Ini dapat menyebabkan sepsis yang selanjutnya menjadi MODS. Hipoperfusif splangnik sebagai akibat dari cedera reperfusi iskemik intestinal menjadi pencetus dilepaskannya faktor-faktor aktif ke dalam sistem limfatik mesenterium. Keuntungan dari penggunaan TOHB sejak awal pada pasien luka bakar menghasilkan perbaikan pada cedera reperfusi iskemik intestinal.

Penelitian yang dilakukan oleh Setiadi et al pada tahun 2015 menunjukkan kuman yang tumbuh pada luka bakar termal hewan coba didapatkan di dapatkan lebih banyak kuman gram negatif daripada gram positif dengan perbandingan 89 % : 11 %. Sedangkan jenis kuman yang ditemukan didominasi oleh kuman gram negatif seperti *Citrobacter freundii*

Citrobacter difersus (32%), *Proteus vulgaris* (13%), *Citrobacter*



mirabilis (10,5%) dan kuman gram positif seperti *Staphylococcus aureus* (10,5%). (tabel 2)

Hal ini sesuai dengan apa yang di kemukakan Moenadjat 2001, bahwa kolonisasi gram positif adalah yang paling banyak dalam 3-5 hari pasca luka bakar. Kuman gram negatif baru muncul pada hari 5-10 setelah cedera. Pada hari ke 3-5, luka didominasi oleh kuman gram positif yang berasal dari apendis kulit dan populasi kuman baru digantikan oleh kuman gram negatif setelah 5–10 hari.

Tabel 2. Perbandingan jumlah kuman hari ke-5 dengan ke-10 pada kelompok perlakuan tanpa TOHB dan kelompok perlakuan dengan TOHB.

No	Jumlah Kuman	Banyaknya Sampel		Presentase	
		Tanpa TOHB	Dengan TOHB	Tanpa TOHB	Dengan TOHB
1	Jumlah Kuman Meningkat	11	0	58%	0%
2	Jumlah Kuman Menurun	1	13	5%	69%
3	Jumlah Kuman Tetap	7	6	37%	31%
Total		19	19	100%	100%

Dari distribusi kuman yang ditemukan pada penelitian tersebut ternyata kuman yang tumbuh pada hasil biakan semuanya bersifat aerob

man yang bisa hidup dengan adanya oksigen. Jenis kuman ter merupakan kuman patogen yang hidup di lingkungan tanah, air luran pencernaan manusia dan hewan. *Citrobacter* dapat



menginfeksi saluran pernafasan, saluran pencernaan, darah dan tempat-tempat yang tidak steril pada tubuh manusia maupun hewan. Jenis kuman lain yang ditemukan adalah *proteus* dan *stafilococcus*. Jenis kuman *proteus* juga dapat menginfeksi saluran pernafasan dan pencernaan. Kuman *stafilococcus* dapat menjadi penyebab infeksi baik pada manusia maupun hewan, kuman ini dapat menginfeksi setiap jaringan ataupun alat tubuh termasuk kulit dengan tanda yang khas seperti peradangan, nekrosis dan pembentukan abses (Whalen et al, 2007; Wang et al).

TOHB dapat meningkatkan jumlah oksigen yang terlarut dalam darah, hal ini menyebabkan peningkatan oksigen yang dilepaskan pada daerah yang terlibat di sirkulasi plasma darah sehingga dapat mengurangi hipoperfusi pada daerah luka yang mengalami edema dan vasokonstriksi (Villanueva et al, 2006). Kuman aerob yang ditemukan pada penelitian tersebut ternyata jumlahnya menurun setelah diberikan TOHB. Hal ini dapat menerangkan bahwa TOHB juga dapat memberikan efek menurunkan jumlah kuman yang bersifat aerob, ini di karenakan TOHB selain memberikan efek meningkatkan perfusi oksigen ke daerah luka TOHB juga dapat berfungsi sebagai bakterisidal yaitu meningkatkan efek fagositosis dari PMN karena PMN membutuhkan oksigen untuk menjalankan fungsinya dalam hal fagositosis dan pemusnahan bakteri.

Data penelitian tersebut memberikan suatu gambaran bahwa

merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi dengan jumlah kuman pathogen. Hal ini dapat dilihat dengan



berkurangnya jumlah kuman setelah mendapat perlakuan terapi oksigen hiperbarik. Dengan demikian TOHB dapat menjadi salah satu faktor yang berperan dalam mengurangi infeksi pada luka bakar karena apabila kondisi luka terkontaminasi oleh kuman dalam jumlah relatif besar maka kemungkinan resiko infeksi juga makin besar.

Hal ini sesuai dengan Murphy et al, 2012 bahwa TOHB bekerja dengan meningkatkan tekanan O₂ pada jaringan sehingga gradient difusi oksigen kedalam jaringan akan meningkat. Dengan meningkatnya suplai oksigen dapat meningkatkan efek bakterisidal lekosit dimana netrofil dan PMNs membutuhkan oksigen untuk fagositosis dan pemusnahan bakteri. Apabila tekanan oksigen turun, efisiensi aksi bakterisidal PMNs menurun secara drastis sehingga resiko infeksi semakin tinggi.

2.3.6. Hubungan antara penyembuhan luka bakar termal dan TOHB

Selama TOHB proses yang terjadi adalah sebagai berikut :

2.3.6.1. Angiogenesis.

Berguna pada penanganan iskemik luka-luka kronis dan nekrosis pasca radiasi, memfasilitasi nutrisi ke jaringan. (Davis 1981; Knighton 1981)

2.3.6.2. Kontraksi vaskuler yang mengurangi transudasi cairan

dan terjadinya edema. Merupakan efek yang diperlukan pada



kasus-kasus *crush syndrome*, luka bakar dan cedera akut (Oriani et al 1996)

2.3.6.3. Inhibisi pertumbuhan bakteri aerobik (Brummelkamp 1961). Tekanan oksigen yang tinggi bersifat bakterisidal pada bakteri anaerob dan bakterius static pada kuman *Escherichia* dan *Pseudomonas* (Boehm et al 1976; Brown 1972).

2.3.6.4. Meningkatkan proliferasi fibroblast (Hunt et al 1972, gimbell et al 1999).

2.3.6.5. Meningkatkan aktifitas leukosit (Hunt 1988). Iskemik lokal mengakibatkan inflamasi dan mengurangi system pertahanan anti bakterial melalui sekresi netrofil. TOHB mengembalikan kemampuan untuk membunuh sekresi radikal bebas (Hunt 1988; Knighton 1986).

2.3.6.6. Memblokade toksin-toksin *Clostridium alpha-toxins* (Bakker 1988; Kaye 1967).

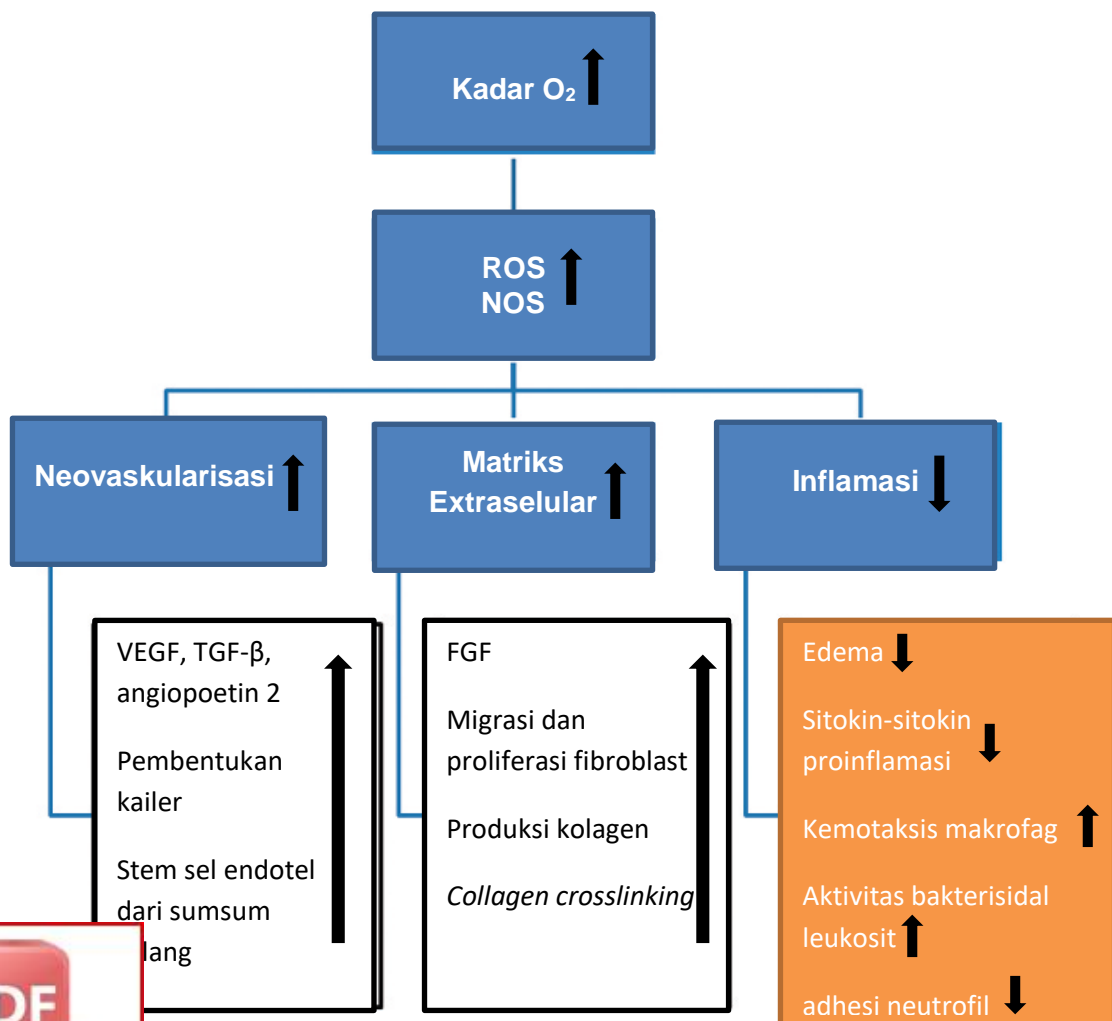
2.3.6.7. Sinergisasi aktivitas oksigen dengan antibiotik tertentu yang sangat diperlukan untuk transportasi transmembran. Antibiotik yang dimaksud adalah Fluoroquinolones, amphotericin B dan aminoglycosides (Park et al 1991).

2.3.6.8. Mengurangi edema jaringan. Edema jaringan pada luka bakar termal menyebabkan perpindahan cairan dalam tubuh dan

meningkatkan tekanan di dalam jaringan, mengganggu mikro sirkulasi dan pertukaran oksigen ikut terganggu. Perluasan kerusakan



jaringan akibat cedera termal adalah fenomena dinamik yang diakibatkan nekrosis jaringan dan gangguan vascular. Pada zona statis xerosis menyebabkan kekeringan dan pada zona hiperemi distribusi oksigen terganggu. Pemberian oksigen bertekanan memberikan efek terapeutik terhadap mekanisme tersebut. Kontraksi vaskular pada zona nekrotik menurunkan resiko meluasnya edema dan mengurangi kebutuhan cairan. Suplai oksigen memungkinkan untuk di distribusikan. Penelitian pada tikus memperlihatkan reduksi yang bermakna pada edema luka bakar yang luas setelah pemberian TOHB (Nylander 1984 (Gambar 12).



Gambar 12. Pengaruh TOHB pada proses penyembuhan luka bakar (Lam et al, 2017)

2.3.6.9.Hambatan kerusakan jaringan. Studi eksperimental pada hewan coba mengkonfirmasi peningkatan kadar ATP dan penurunan kadar laktat. Setelah pemberian TOHB terjadi penurunan aktivitas phosphorylase merupakan indikator sensitif dari kerusakan sel otot (Nylander 1986). Blesser et al 1973 mengamati pengurangan gejala syok pada luka bakar dan meningkatnya angka kemungkinan hidup 4 kali lebih tinggi pada hewan coba (dengan luas luka bakar 30%) dibanding dengan hewan yang tidak mendapat TOHB.

2.3.6.10.Hambatan konversi luka bakar derajat ringan. Germonpre et al 1996 menegaskan peran TOHB pada konversi nekrosis luka bakar derajat ringan. Pada area nekrosis, pemberian oksigen terhadap saturasi jaringan berhubungan dengan resusitasi cairan sebagai akibat dari *clamping shock* yang mengakibatkan komplikasi local sehingga meningkatkan terjadinya nekrosis. Radikal-radikal oksigen bebas, sitoken inflamasi dan kondisi hemodinamik jaringan turut berperan dalam proses ini. Studi eksperimental pada tikus dengan 5% luka bakar memperlihatkan penghambatan nekrosis luka setelah pemberian TOHB.



3.6.11.Efek pada cedera reperfusi iskemik. Aktivitas neutrophil
nding vaskuler mikrosirkulasi yang mengalami iskemik pada

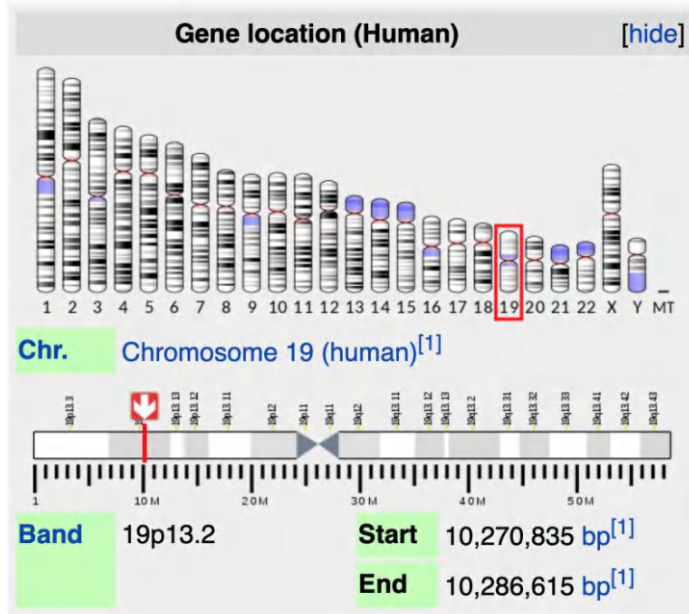
sindroma reperfusi ditandai dengan adanya *clamping shock*, destruksi jaringan. Cedera reperfusi terutama disebabkan oleh radikal-radikal oksigen bebas dari adhesi neutrofil pada dinding vaskuler mikrosirkulasi (Hallenbeck et al, 1990; Kilgore et al, 1993. Terdapat preferensi yang signifikan dari *intercellular adhesive molecule* (ICAM-1) melalui nitrogen oxide (NO) yang menstimulus neutrofil sehingga terjadi perlekatan neutrophil pada endotel. Menurut Buras et al 2000 efek TOHB pada sindroma reperfusi mengurangi pembentukan ICAM-1 yang dihasilkan oleh nitrogen oxide (NO).

2.4. Penanda biologis ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule*) gene K469E

ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*) juga dikenal dengan CD54 (*Cluster of Differentiation 54*), BB2, P3.58 merupakan protein pada manusia yang dikodekan oleh gen ICAM-1. Gen ini mengkode glikoprotein permukaan sel yang biasanya diekspresikan pada sel endotel dan sel-sel sistem imun. ICAM-1 berikatan dengan integrin tipe CD11a / CD18, atau CD11b / CD18. ICAM-1 termasuk dalam imunoglobulin yang termasuk dalam golongan protein superfamili seperti antibodi dan T-sel reseptor. ICAM-1 adalah protein transmembran yang memiliki domain amino-terminus ekstraseluler, sebuah domain transmembran tunggal, dan domain karboksi-terminus sitoplasma. Struktur ICAM-1 ditandai dengan

berat, dan domain ekstraseluler protein terdiri dari beberapa yang terbentuk oleh jembatan disulfida dalam protein.

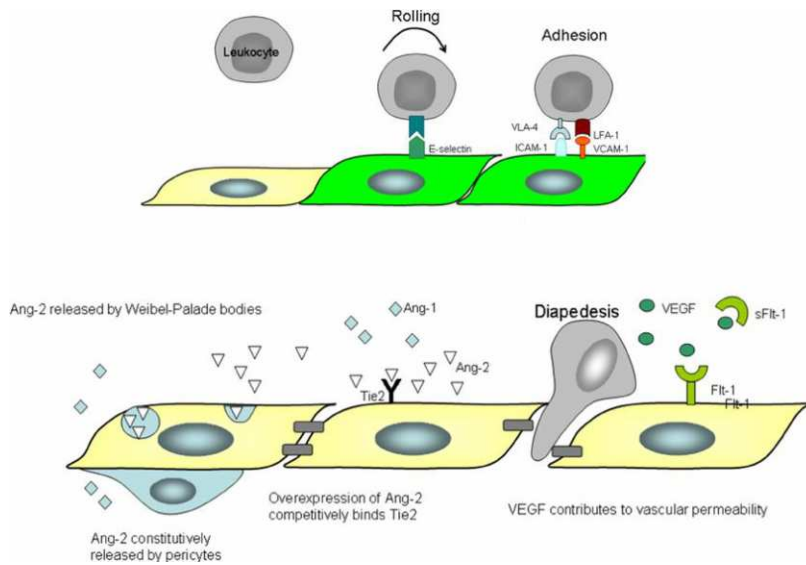




Gambar 13. Lokasi gen ICAM-1

Gen pembawa protein adalah jenis ICAM-1 yang berada dalam membran leukosit dan sel – sel endotel dalam konsentrasi yang rendah. Dengan stimulasi dari sitokin, konsentrasinya akan akan meningkat. ICAM-1 juga dapat di induksi oleh *interleukin-1* (IL-6) dan *tumor necrosis factor* (TNF) dan diekspresikan oleh vaskular endothelium, makrofag dan limfosit. ICAM-1 adalah ligan untuk LFA-1 (integrin), sebuah reseptor yang terdapat dalam leukosit. Pada saat teraktivasi, leukosit berikatan dengan sel – sel endotel melalui ICAM-1/ LFA-1 dan bermigrasi ke jaringan (gambar 13).

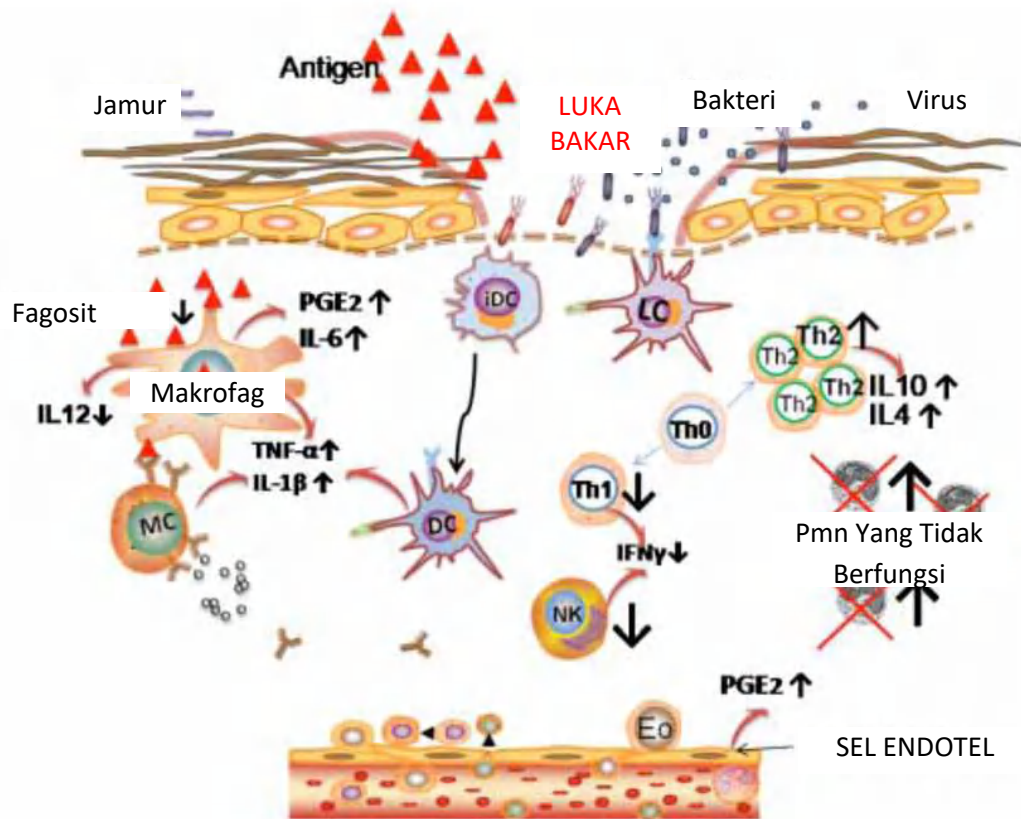




Gambar 14. Ikatan leukosit dengan sel endotel melalui ligan ICAM

ICAM-1 adalah protein transmembran antar endotel dan leukosi yang berperan penting dalam menjaga interaksi antar sel dan memfasilitasi migrasi leukosit. Ligasi ICAM-1 memproduksi efek proinflamasi termasuk datangnya leukosit inflamasi. ICAM-1 juga memiliki sisi yang berikatan dengan *macrophage adhesion ligand-1* (Mac-1), *leucocyte function associated antigen* (LF-1) dan fibrinogen. Ketiga protein ini berada pada sel-sel endotel dan leukosit dan ketiganya berikatan dengan ICAM-1 untuk memfasilitasi migrasi leukosit – leukosit melewati endotel vascular dalam proses ekstrasvasasi dan respons inflamasi. Karena fungsi berikatan ini ICAM-1 diketahui berperan dalam adhesi interselular.





Gambar 15. Proses inflamasi pada luka bakar

Penelitian yang dilakukan oleh Weisz et al, 1997 dan Benson et al, 2003 menunjukkan bahwa TOHB mengganggu sitokin proinflamasi. Efek terhadap makrofag mungkin menjadi dasar berkurangnya jumlah sitokin pro inflamasi pada keadaan stress (gambar. 12). Pada luka bakar termal di mana terjadi reaksi inflamasi yang mengakibatkan migrasi leukosit melewati endotel ke jaringan interstitial, pemberian TOHB diharapkan mengurangi jumlah sitokin sehingga lebih sedikit makrofag yang akan berikatan dengan ICAM-1.



2.4.1. Hubungan antara ICAM-1 dan luka bakar termal

Pada proses inflamasi yang terjadi akibat luka bakar terjadi peningkatan produksi sitokin-sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi ini akan merangsang produksi ICAM-1 melalui nitrogen oxide (NO) sel (De Caterina et al, Kube P et al). Molekul ICAM-1 ini akan melekat pada sel endotel dan merangsang leukosit untuk melakukan migrasi transendotelial dengan jalan mengikat leukosit melalui empat tahapan berikut (Springer T.A, 1994; Vestweber D, 2007) :

Tahap 1. *Attachment*

Perputaran dan pengikatan leukosit pada endotel, sehingga menambah lama kontak dengan dinding pembuluh darah.

Tahap 2. Aktivasi

Aktivasi integrin-integrin pada permukaan leukosit dan mempengaruhi migrasi leukosit. Integrin-integrin ini dalam bentuk inaktif, akan muncul dipermukaan leukosit melalui aktivasi signaling proses inflamasi. Hal ini menyebabkan kemungkinan terjadi adhesi melalui ligan-ligan tersebut menjadi lebih tinggi.

Tahap 3. *Firm Adhesion*

Terjadinya adhesi leukosit pada sel endotel melalui ikatan antara ligan dan

ICAM-1. Pada saat terjadi ikatan ini leukosit akan menyebar dan melal-lahan bermigrasi melalui endotel. Beberapa penelitian



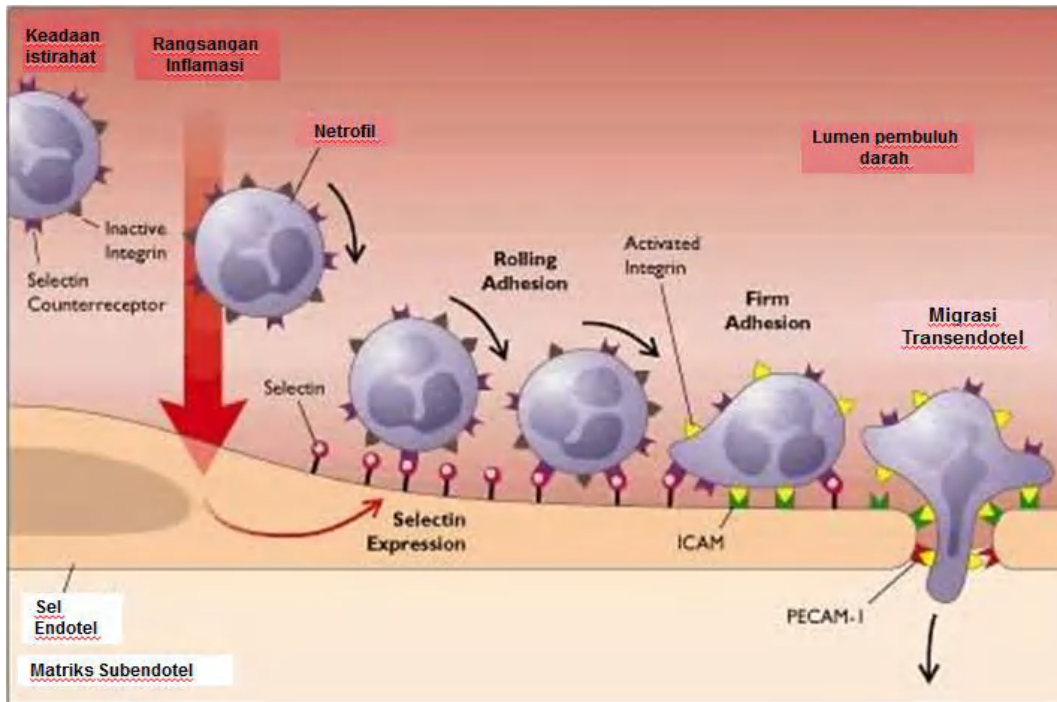
memperlihatkan pentingnya peran ICAM-1 dalam proses migrasi sel (Greenwood et al, 1995; Lehmann et al, 2003).

Tahap 4. Transmigrasi

Leukosit bermigrasi melalui sawar sel endotel menuju ruang sub endotelial. Perpindahan leukosit ini juga diikuti perpindahan platelet. Adhesi leukosit terhadap endotel melalui ICAM-1 meningkatkan Ca^{2+} intraselular. Aktivasi akibat ikatan ini memfasilitasi transmigrasi sel-sel yang lain dan cairan melalui rute paraselular dan transelular (Carman et al, 2004).

Pada luka bakar edema terjadi akibat perpindahan cairan dari intravascular ke interstisial melalui proses migrasi transendotelial. Edema mengakibatkan gangguan pada mikro sirkulasi yang selanjutnya mengganggu pertukaran oksigen. Kerusakan jaringan lebih jauh akibat luka bakar dermal adalah fenomena dinamik yang ditandai nekrosis jaringan dan gangguan vaskular. Pada zona statis pada luka bakar selain kekeringan sebagai akibat terjadinya nekrosis, distribusi oksigen pada zona hiperemis terganggu. (Gambar 13)





Gambar 16. Proses migrasi transendotel leukosit melalui pelekatan ICAM-1 dan integrin pada permukaan leukosit.

2.4.2. Hubungan antara penyembuhan luka bakar termal dan TOHB

Penelitian pada binatang maupun data klinis pada manusia memperlihatkan manfaat TOHB. Penelitian oleh sejak tahun 1970-an oleh Ikeda et al, 1970; Hartwig et al, 1974; Nylander et al, 1984; Kaiser et al 1992; Ketchum et al, 1970 pada binatang coba memperlihatkan berkurangnya edema, penyembuhan luka yang lebih cepat dan berkurangnya infeksi dengan pemberian TOHB.



pada studi yang dilakukan oleh Gruber di tahun 1970, memperlihatkan area luka bakar derajat tiga atau dermal mengalami dibandingkan jaringan kulit normal dan tekanan oksigen pada

jaringan luka bakar tersebut hanya bisa ditingkatkan dengan pemberian TOHB. Ketchum pada tahun yang sama juga memperlihatkan penambahan microvaskular pada tikus percobaan dengan luka bakar. Kaiser dan Stewart pada tahun 1989 memperlihatkan berkurangnya ukuran luka bakar termal derajat tiga atau dermal pada hewan coba yang mendapat TOHB, di mana pada kontrol terjadi pelebaran luka bakar setelah empat puluh delapan trauma. Hewan coba dengan yang mendapatkan TOHB memperlihatkan lapisan dermal yang tetap utuh dan tidak menjadi luka bakar yang lebih dalam, yaitu perubahan dari luka bakar mid dermal atau derajat dua menjadi luka bakar dermal atau derajat tiga. Penelitian oleh Miller dan Korn memperlihatkan proses epitelialisasi yang lebih cepat pada hewan coba yang mendapat TOHB. Pengamatan mereka memperlihatkan kapiler-kapiler yang tetap utuh pada zona statis sehingga luka tetap terjaga kelembabannya.

Pada 2005 Billic melakukan penelitian pada tikus dengan luka bakar termal mid dermis yang mendapat perlakuan dengan pemberian gas plasebo, normotik atau TOHB 2.5 ATA (253.32kPa) selama 60 menit untuk 21 kali sesi pemberian TOHB. TOHB memberikan hasil yang berarti pada edema ($p=0.009$), regenerasi aktif folikel –folikel ($p=0.009$) dan regenerasi epitel ($p=0.048$). Data ini mendukung data sebelumnya tentang keuntungan TOHB pada luka bakar.



urkaslan et al melaporkan tentang TOHB yang mengurangi
fitas pada zona statis dalam 24 jam pertama setelah cedera dan

mempercepat proses penyembuhan dengan mendorong terjadinya neoangiogenesis. Ini adalah fungsi pencegahan progresifitas pada zona statis sebagai tujuan utama penanganan luka bakar, seperti yang sudah di laporkan oleh penelitian-penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Miller, Korn, Hartwig dan Ketchum.

Dinamika patofisiologi yang berlangsung pada luka bakar termal mirip dengan mekanisme yang terjadi dalam cedera iskemik reperfusi yaitu berkurangnya ATP, *xanthine oxidase*, *lipid peroxidation*, aktivasi perlekatan sel – sel polimorfonuklear (PMN) pada endotel dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) (Traystman et al, 1991; Ward et al, 1991). Yogaratnam pada 2006 menemukan bahwa TOHB yang menginduksi ROS juga menginisiasi ekspresi gen dan mengurangi adhesi neutrofil (melalui penurunan fungsi CD11a/ 18, P-selection dan menurunkan regulasi *intracellular adhesion molecule-1*). TOHB juga menstimulus neovaskularisasi dan meningkatkan anti oksidan.

Pada penelitian cedera reperfusi oleh Zamboni didapatkan TOHB adalah penghambat potensial terhadap adhesi leukosit pada dinding sel – sel endotel. Mekanisme adhesi ini adalah pencetus terjadinya kaskad yang menyebabkan kerusakan vaskular.

Awalnya pada jaringan yang mengalami cedera reperfusi iskemik, terjadi ikatan antara neutrofil dan endotel pembuluh darah oleh integrin $\beta 2$.

Manusia atau manusia terpapar untuk HBO2 pada 2,8-3,0 ATA setidaknya 45 menit, kemampuan neutrofil untuk mematuhi



jaringan target terhambat sementara (Kalns J et al, 2002; Labrousche S et al, 1999; Thom S.R, 1993; Zamboni W.A et al, 1993). Dalam model hewan, penghambatan adhesi integrin neutrofil $\beta 2$ yang dimediasi TOHB telah terbukti memperbaiki cedera reperfusi otak, jantung, paru-paru, hati, otot rangka dan usus, juga cedera paru-paru dan ensefalopati akibat asap karena keracunan karbon monoksida (Zamboni W.A et al, 1993; Atochin D et al, 2000; Kihara k et al, 2005; Tahepold P et al, 2001; Thom S et al, 2002; Ueno S et al, 1999; Zamboni W.A et al, 1993; Yang Z.J et al, 2001; Thom S.R, 1993). Tampaknya juga manfaat TOHB dalam penyakit dekompresi terkait dengan penghambatan sementara integrin neutrofil $\beta 2$, sebagai tambahan terhadap Hukum Boyle tentang pengurangan volume gelembung seperti yang dibahas dalam pendahuluan (Martin J.D et al, 2002).

Paparan TOHB menghambat fungsi integrin neutrofil $\beta 2$ karena peningkatan hiperoksia sehingga sintesis reaktif yang berasal dari iNOS dan myeloperoxidase, menyebabkan berlebihan S-nitrosilasi aktin sitoskeletal β (Thom S.R etl al, 1997; Kendall et al, 2013). Modifikasi ini meningkatkan konsentrasi yang pendek, non-cross-linked filamen (F) - actin yang mengubah distribusi F-actin dalam sel. TOHB tidak mengurangi viabilitas dan fungsi neutrofil seperti degranulasi, fagositosis dan oksidatif sebagai respons terhadap *kemoattractan* tetap utuh (Thom S.R. et al, 1997; Lutner B et al, 2003). Menghambat integrin $\beta 2$ dengan antibody

nal juga akan memperbaiki reperfusi iskemik injury tetapi berbeda TOHB, terapi antibodi menyebabkan immunocompromise yang



mendalam (Mileski W.J et al, 1993; Mileski W.J et al, 1997). TOHB tidak menghambat fungsi antibakteri neutrofil karena jalur protein-G 'luar-dalam' yang digabungkan untuk aktivasi (seperti yang dipicu oleh endotoksin) tetap utuh dan nitrosilasi aktin dibalik sebagai komponen dari proses aktivasi ini (Thom S.R etl al, 1997; Thom S.R etl al, 2010). Mungkin bukti yang paling meyakinkan bahwa TOHB tidak menyebabkan imunokompromis berasal dari studi dalam model sepsis, di mana TOHB memiliki manfaat efek meningkatkan oksigenasi jaringan (Buras J et al, 2006; Ross R.M et al, 1965; Thom S.R et al, 1986).

Jalur anti-inflamasi terpisah untuk TOHB melibatkan gangguan pro-inflamasi produksi sitokin oleh makrofag monosit. Tindakan ini telah ditunjukkan pada hewan model dan manusia (Benson R.M et al, 2003; Lahat N et al, 1995; Weisz G et al, 1997). Efek pada monosit / makrofag mungkin adalah dasar untuk mengurangi tingkat sirkulasi sitokin pro-inflamasi dalam kondisi stress (Fildissis G et al, 2004). Mekanisme molekuler tidak diketahui, tetapi bisa terkait dengan TOHB-mediated peningkatan heme oxygenase-1 dan *heat shock protein* (HSP) [mis. HSP 70] (Dennog C etal, 1999; Rothfuss A et al, 2001).

Efek menguntungkan dari TOHB pada jaringan yang mengalami cedera reperfusi iskemik terjadi dalam sistim intestinal (Magnotti et al, 2005) system muskuloskeletal (Samboni et al, 1994; Nylander et al, 1987),

kashi et al, 1992; Veltkamp et al, 2005), jaringan testis (Kolski et al, 1992) dan otot jantung (Yogaratnam et al, 2006; Shandlim et al, 1997;



Sharifi, 2006; Thomas et al, 1990). Penelitian yang dilakukan oleh Xu N et al, 1999 pada pasien-pasien dengan luka bakar berat (30% TBSA) yang mendapat TOHB dibandingkan dengan kontrol memperlihatkan peningkatan level serum receptor interleukin-2 ($p < 0.05$) dan penurunan kadar plasma fibrinogen ($p < 0.01$) sehingga menurunkan insiden terjadinya sepsis ($p < 0.05$).

Pada tahun 1965 Wada melakukan observasi pada korban luka bakar tambang akibat keracunan karbon monoksida. Pengamatan tersebut memperlihatkan penyembuhan luka bakar yang berarti dengan menggunakan TOHB. Pengamatan klinis serial Ikeda 1970; Wada 1965; Tabor 1967; dan Grosman 1982 memperlihatkan peningkatan penyembuhan, berkurangnya lama rawat, menurunnya angka mortalitas, berkurangnya biaya perawatan, mengurangi morbiditas, menurunkan pemakaian cairan (30-35%) dan mengurangi jumlah tindakan operasi ($p < 0.041$). Niu pada 1987 melaporkan hasil akhir penelitian klinis dalam jumlah yang cukup besar yang secara statistik signifikan mengurangi angka kematian ($p = 0.028$) pada 266 pasien luka bakar berat yang menerima TOHB dibandingkan 609 kontrol. Dia juga mengamati rendahnya insiden infeksi dan menemukan bahwa TOHB membuat ahli bedah memiliki waktu yang cukup untuk mencegah perluasan luka bakar.

