

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi diabetes melitus

Diabetes berasal dari bahasa Yunani yang memiliki arti “mengalirkan atau mengalihkan” (*Siphon*), sedangkan kata melitus berasal dari bahasa Latin yang berartimanis atau madu. Penyakit Diabetes Melitus dapat diartikan sebagai individu yang mengalirkan volume urin yang banyak dengan kadar glukosa tinggi. Menurut *American Diabetes Association* (2013) diabetes melitus merupakan suatu kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan karenakerusakan sekresi insulin yang dalam jangka panjang akan menyebabkan komplikasi yang mempengaruhi mata, ginjal, dan syaraf, serta dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler.

Diabetes melitus adalah penyakit hiperglikemia yang ditandai dengan ketidakadaan akibat absolut insulin atau penurunan relatif insentivitas sel terhadap insulin (Corwin 2009). Sedangkan menurut Dipiro *et al* (2006) diabetes melitus adalah kelompok kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang diakibatkan dari defek sekresi insulin, sensitivitas insulin, atau keduanya

2. Klasifikasi diabetes melitus

Menurut ADA (*American Diabetes Assosiation*) tahun 2010, klasifikasi diabetes militus antara lain:

2.1 Diabetes melitus tipe 1. Diabetes ini merupakan hasil dari dekstrusi sel beta pankreas yang akan menjadi defisiensi insulin yang absolut. Kapasitas normal sel beta pankreas untuk mengekskresikan insulin dari pengeluaran normal yang diinginkan untuk kontrol karbohidrat, lemak dan metabolisme protein (Koda-Kimble and Carlsisle 2009).

2.2 Diabetes melitus tipe 2. Diabetes ini merupakan hasil dari kerusakan sekresi insulin yang terjadi karena resistensi insulin. Resistensi insulin ini menyebabkan penggunaan glukosa yang rusak, keluaran glukosa hepar atau produksi ditingkatkan, dan kelebihan glukosa diakumulasi disirkulasi sistemik. DM tipe 2 berhubungan dengan berbagai penyakit yang bervariasi, meliputi obesitas, hiperlipidemia, atherosclerosis, dan hipertensi (Koda-Kimble and Carlisle 2009).

2.3 Diabetes melitus gestasional. Diabetes gestasional atau yang disebut dengan diabetes kehamilan terjadi pada intoleransi glukosa yang diketahui selama kehamilan. Jumlahnya sekitar 2-4 % kehamilan. Wanita dengan diabetes kehamilan akan mengalami peningkatan resiko terhadap diabetes setelah 510 tahun melahirkan (Suyono 2007).

2.4 Diabetes melitus spesifik. Tipe diabetes dengan spesifik lain terjadi karena adanya kerusakan genetik pada fungsi sel beta, kerusakan pada aksi insulin, penyakit eksokrin pankreas (seperti cystic fibrosis) dan obat transplantasi organ.

3. Etiologi dan patofisiologi diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) tipe 1 umumnya disebabkan karena kekurangan atau tidak ada sama sekali sekresi insulin dalam darah yang terjadi karena rusaknya sel- β pankreas yang dipicu autoimun, sehingga mengakibatkan insulin absolut berkurang. Fungsi sel-sel α kelenjar pankreas pada DM tipe 1 ini juga mengalami abnormalitas dimana terjadi sekresi glukagon yang berlebihan. Defisiensi insulin ini menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas didalam darah sebagai akibat dari lipolisis yang tak terkendali di jaringan adiposa. Asam lemak bebas di dalam darah akan menekan metabolisme glukosa di jaringan perifer (Depkes RI 2005).

Menurut Depkes RI (2005) faktor genetik dan pengaruh lingkungan seperti obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang berolahraga juga memiliki pengaruh yang cukup besar yang dapat menyebabkan terjadinya DM tipe 2 ini. Diabetes Mellitus Tipe 2 bukan disebabkan karena kurangnya sekresi

insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin yang gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal, keadaan ini biasanya disebut “Resistensi Insulin”. Resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 juga dapat menimbulkan gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan, namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel β langerhans secara autoimun sebagai mana yang terjadi pada penderita DM tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita DM Tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut, oleh sebab itu penanganannya tidak diperlukan terapi pemberian insulin.

4. Faktor resiko diabetes melitus

Individu yang memiliki satu atau lebih faktor risiko mengidap diabetes, harus waspada mengenai kemungkinan terjadinya diabetes. Dokter, apoteker dan petugas kesehatan lainnya sebaiknya memberi perhatian kepada orang-orang yang menderita diabetes, dan menyarankan untuk melakukan beberapa pemeriksaan untuk mengetahui kadar glukosa darah agar tidak terlambat untuk memberikan penanganan. Semakin cepat kondisi diabetes melitus diketahui dan ditangani, maka semakin mudah untuk mengendalikan kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi-komplikasi yang mungkin terjadi (Depkes RI 2005).

Tabel 1. Faktor-faktor resiko untuk diabetes militus

| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|
| | Diabetes dalam keluarga |
| | Diabetes Gestasional |
| | Melahirkan bayi dengan berat badan >4 kg |
| | Kista ovarium (Polycystic ovary syndrome) |
| | IFG (Impaired fasting Glucose) atau IGT (Impaired glucose tolerance) |
| Obesitas | >120% berat badan ideal |
| <u>Umur</u> | 20-59 tahun : 8,7 % > 65 tahun : 18% |
| Etnis/Ras | |
| Hipertensi | >140/90mmHg |
| Hiperlipidemia | Kadar HDL rendah <35mg/dl Kadar lipid darah tinggi >250mg/dl |
| Faktor-faktor lain | Kurang olah raga Pola makan rendah serat |

Sumber :Ditjen Bina Farmasi (2005)

5. Diagnosis diabetes militus

Diagnosis DM dilakukan apabila terdapat gejala khas seperti polifaga, poliuri dan polidipsi yang disertai dengan penurunan berat badan. Keluhan lain

yang dapat terjadi antara lain kesemutan, badan terasa lemah, gatal-gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria serta pruritis vulvae pada wanita. Kadar gula darah yang memiliki terdapat keluhan khas serta hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl atau hasil pemeriksaan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM (Depkes R1 2006).

Pemeriksaan glukosa darah lainnya yang bisa dilakukan adalah tes toleransi glukosa. Tes ini merupakan tes yang digunakan untuk menegakkan diagnosis DM saat level glukosa darah kurang tegas misalnya pada saat kehamilan. Toleransi glukosa dapat dikategorikan menjadi tiga kategori yaitu homeostatis glukosa normal, homeostatis glukosa terganggu serta DM. Toleransi glukosa ini dapat diukur menggunakan GDP, glukosa darah 2 jam pasca Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) atau dengan menggunakan nilai HbA1c (Powers 2015b).

Tabel 2. Kriteria penegakan diagnosis DM

| Kriteria | Nilai |
|------------------------------------------------------|------------------|
| Nilai HbA1c | $\geq 6,5\%$ |
| Kadar glukosa plasma puasa | ≥ 126 mg/dL |
| Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO | ≥ 200 mg/Dl |
| Gejala klasik DM dengan kadar glukosa plasma sewaktu | ≥ 200 mg/Dl |

Sumber: *American Diabetes Association* (2015).

6. Komplikasi diabetes melitus

Menurut PERKENI (2011) komplikasi pada diabetes melitus dapat dibagi menjadi 2 yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronik

6.1 Komplikasi akut. Komplikasi akut dapat dibedakan menjadi 3 macam, antara lain:

6.1.1 Ketoasidosis Diabetik (KAD). Ketoasidosis diabetik ini merupakan komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah yang cukup tinggi (300-600 mg/dL) yang disertai dengan adanya tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Tingkat osmolaritas plasma juga meningkat (300-320 mOs/mL) serta terjadi peningkatan anion gap.

6.1.2 Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH). Keadaan SHH ini terjadi peningkatan glukosa darah yang sangat tinggi (600-1200 mg/dL) tetapi tanpa disertai tanda dan gejala asidosis. Tingkat osmolaritas plasma sangat meningkat (330-380 mOs/mL), plasma keton (+/-) serta anion gap normal atau sedikit meningkat.

6.1.3 Hipoglikemia. Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 60mg/dL, adanya hipoglikemia yang berat dapat menyebabkan terjadinya kejang, koma, dan lesi fokal neurologis pada penderita diabetes melitus.

6.2 Komplikasi kronis. Komplikasi kronis ini dapat dibedakan menjadi 7 macam, antara lain:

6.2.1 Retinopati. Kebutaan merupakan hasil utama dari retinopati diabetik ini. Retinopati diabetik diklasifikasikan dalam 2 jenis yaitu: nonproliferasi dan proliferasi (Powers 2012). Pada retinopati diabetik nonproliferasi biasanya muncul pada akhir dekade pertama atau di awal dekade kedua dari penyakit yang ditandai dengan mikroaneurisma vaskular retina, *blot hemorrhages*, dan *cotton-wool spots*. Penderita retinopati diabetik proliferasi akan muncul neovaskularisasi sebagai respon terhadap hipoksemia saraf optik dan makula retina. Secara struktural, pembuluh darah ini rapuh dan dapat menyebabkan perdarahan vitreous, fibrosis, dan perlepasan retina yang dapat berakibat kebutaan.

6.2.2 Neuropati. Penderita diabetes mellitus neuropati ini disebabkan karena gangguan sirkulasi pada sel saraf karena kerusakan pembuluh darah. Neuropati ini termasuk dalam komplikasi mikrovaskuler dimana hiperglikemia yang dialami oleh penderitasecara persisten menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh sehingga terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil. Jenis komplikasi neuropati yaitu: pertama, polineuropati simetris distal yang ditandai dengan kehilangan sensori distal dengan gejala mati rasa, kesemutan atau rasa panas yang dimulai dari kaki dan

menyebarkan, kedua yaitu mononeuropati yang merupakan disfungsi saraf perifer atau saraf kranial yang terisolasi yang ditandai dengan rasa sakit dan kelemahan motorik dalam distribusi saraf tunggal dan yang ketiga, neuropati otonom dimana penderita mengalami disfungsi saraf otonom (sistem kolinergik, noradrenergik dan peptidergik) yang dapat melibatkan berbagai organ karena saraf-saraf yang terkena tersebut mengatur jantung, gastrointestinal dan sistem kemih. Hal ini bisa mengakibatkan terjadinya takikardi, gejala gangguan pengosongan lambung, gangguan frekuensi berkemih serta hipotensi ortostatik (Powers2012).

6.2.3 Nefropati. Patogenesis nefropati diabetik ini berhubungan dengan hiperglikemia kronik yang dapat menyebabkan menyebabkan penyakit ginjal tahap akhir hal ini dikarenakan kerja ginjal yang terus menerus melebihi batas untuk menyaring glukosa sehingga menyebabkan terjadinya perubahan hemodinamik dalam mikrosirkulasi ginjal maupun perubahan struktural dalam glomerulus (Powers 2012).

6.2.4 Komplikasi kardiovaskular. Penderita diabetes melitus tipe 2 dapat terjadi peningkatan *plasminogen activator inhibitor* (terutama PAI-1) dan fibrinogen yang dapat meningkatkan koagulasi darah dan mengganggu fibrinolisis sehingga lebih mudah untuk terjadi trombosis.

6.2.5 Gastrointestinal. Kelainan gastrointestinal yang sering muncul yaitu gangguan pengosongan lambung (*gastroparesis*) yang ditandai dengan gejala seperti anoreksia, muntah, mual, cepat kenyang, kembung, serta muncul gangguan motilitas usus (konstipasi atau diare).

6.2.6 Genitourinari. Neuropati otonom diabetik dapat menyebabkan disfungsi genitourinari termasuk *cystopathy*, disfungsi ereksi, dan disfungsi seksual wanita. Gejala *diabetic cystopathy* ditandai dengan ketidakmampuan untuk merasakan kandung kemih penuh dan kegagalan untuk buang air kecil sepenuhnya. Seiring dengan berkembangnya waktu kontraktibilitas kandung kemih akan semakin memburuk, kapasitas kandung kemih berkurang dan terjadinya peningkatan residu air kemih yang sering berakibat pada hesitansi urin, penurunan

frekuensi berkemih, inkontinensia, dan infeksi saluran kemih berulang (Powers 2012).

6.2.7 Infeksi. Terjadinya infeksi pada pasien diabetes melitus dapat dikarenakan adanya abnormalitas pada *cell mediated immunity* dan fungsi fagosit yang berhubungan dengan hiperglikemia, serta vaskularisasi yang berkurang. Faktor yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan infeksi antara lain: fungsi leukosit polimorfonuklear (PMN) terganggu, neuropati diabetik serta ketidakcukupan pembuluh darah. Infeksi juga dapat terjadi karena kadar glukosa yang tinggi mengganggu fungsi kekebalan tubuh dalam menghadapi masuknya virus atau bakteri (Ndraha 2014).

Infeksi diabetes ini dapat berupa infeksi saluran nafas, infeksi saluran kemih maupun infeksi pada jaringan lunak. Infeksi pada jaringan lunak ini dapat menyerang kulit, kuku maupun jaringan subkutan ketika terjadi kontrol gula darah yang tidak teratur. Penderita diabetes lebih rentan terpapar *Staphylococcus aureus* dan *Candida albicans* pada hidung, mukosa dan kulit sehingga sering terjadi infeksi bakteri maupun jamur. Infeksi yang terjadi pada kulit bagian subkutan yang sering terjadi adalah fasciitis nekrotikan yang ditandai dengan terjadi selulitis yang disertai nyeri lokal serta demam yang tinggi lalu dapat menyebar dengan cepat dan terjadi krepitasi yang diikuti dengan perubahan warna kulit serta terbentuk bulla (Sahay 2012).

B. Kulit

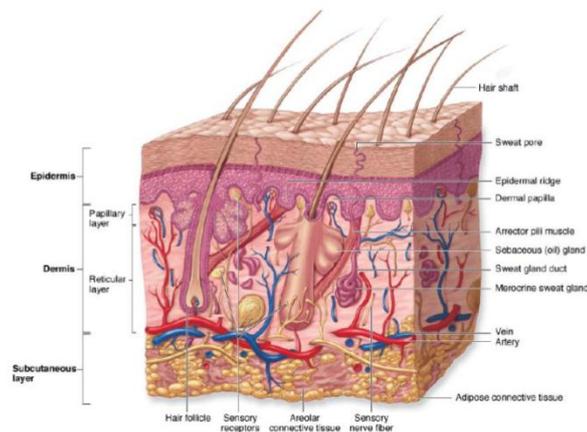
1. Definisi kulit

Kulit/integumen berasal dari bahasa Latin *integere* yang memiliki arti menyelubungi. Kulit merupakan organ terbesar dimana memiliki porsi $\pm 15\%$ dari berat tubuh. Kulit menyelimuti permukaan luar tubuh secara kontinu yang bersama-sama dengan turunannya seperti rambut, kuku, kelenjar sebacea, kelenjar keringat dan kelenjar mamma akan membentuk suatu sistem untuk melaksanakan fungsi tertentu (Sonny 2013).

Fungsi kulit yang paling utama yaitu untuk melindungi tubuh terhadap lingkungan. Kulit manusia telah mengalami revolusi menjadi lapisan permukaan yang relatif tidak permeabel, yang mencegah hilangnya air, melindungi terhadap bahaya dari luar serta menyekat tubuh terhadap perubahan suhu dan terlibat aktif dalam pembuatan vitamin D (Hunter 2002).

2. Anatomi kulit

Berdasarkan studi secara histologis kulit tersusun dari 3 lapisan utama yaitu: lapisan epidermis atau kutikel, lapisan dermis dan lapisan subkutis (hypodermis). Lapis epidermis dan dermis dibatasi oleh taut dermoepidermal (*dermoepidermal junction*) yang berbeda, irregular, dengan cones, ridges dan cord. Lapisan dermis dan subkutis tidak ada garis tegas yang memisahkannya, hanya saja pada lapisan subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan sel-sel yang membentuk jaringan lemak (Sonny 2013).



Gambar 1. Struktur Kulit (Mescher 2010)

Struktur kulit dapat dibagi menjadi beberapa bagian, yaitu:

2.1 Epidermis. Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit yang terdiri atas epitel berlapis gepeng dan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah. Epidermis terdiri atas lima lapisan yaitu, dari dalam ke luar, stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum luteum, dan stratum corneum (Sonny 2013).

2.2 Dermis. Lapisan ini lebih tebal daripada epidermis yang terbentuk oleh jaringan elastik dan fibrosa padat dengan elemen selular, kelenjar, dan rambut sebagai adneksa kulit. Dermis merupakan jaringan ikat fibroelastis, dimana didalamnya didapatkan banyak pembuluh darah, pembuluh-pembuluh limfa, serat-serat saraf, kelenjar keringat, dan kelenjar minyak, yang masing-masing mempunyai arti fungsional untuk kulit itu sendiri. Lapisan ini jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan dermis terdiri atas stratum papilaris dan stratum retikularis (Sonny 2013).

2.3 Subkutis atau hipodermis. Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis tepatnya merupakan lapisan subkutan dibawah retikularis dermis yang terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Lapisan sel lemak disebut panikulus adiposa, berfungsi sebagai cadangan makanan dan bantalan (Sonny 2013).

3. Fungsi fisiologis kulit

Menurut Anwar (2012) faal kulit sangat kompleks dan saling berkaitan antara satu dengan yang lainnya didalam tubuh manusia, maka dari itu kulit memiliki berbagai fungsi antara lain:

3.1 Fungsi proteksi. Kulit memiliki fungsi untuk melindungi bagian dalam tubuh manusia terhadap gangguan fisik maupun mekanik dimana gangguan tersebut dapat ditanggulangi dengan adanya bantalan lemak subkutis, tebalnya lapisan kulit dan serabut penunjang yang berfungsi sebagai pelindung bagian luar tubuh. Gangguan sinar ultraviolet diatasi oleh sel melanin yang menyerap sebagian sinar tersebut. Sedangkan untuk gangguan kimia ditanggulangi dengan adanya lemak permukaan kulit yang berasal dari kelenjar palit kulit yang mempunyai pH 4,5-6,5.

3.2 Fungsi ekskresi. Kelenjar-kelenjar pada kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh. Selain itu, sebum yang

diproduksi kelenjar palit kulit dapat melindungi kulit dan menahan penguapan yang berlebihan sehingga kulit tidak menjadi kering.

3.3 Fungsi pengindra (sensori). Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis. Badan ruffini yang terletak di dermis berfungsi untuk menerima rangsangan dingin, sedangkan ransangan panas diperankan oleh badan krause.

3.4 Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi). Kulit melakukan peran ini dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot dinding pembuluh darah kulit. Suhu tubuh yang meningkat akan menyebabkan kelenjar kulit mengeluarkan banyak keringat kepermukaan kulit dan dengan penguapan keringat tersebut terbuang pula panas tubuh. Mekanisme termoregulasi ini diatur oleh sistem saraf simpatis yang mengeluarkan zat perantara asetilkolin.

4. Absorpsi obat melalui kulit

Mekanisme kerja obat terjadi ketika bertemu dengan reseptor yang sesuai dengan senyawa komponendalam obat itu. Absorpsi obat melalui kulit merupakan upaya untuk menghantarkan senyawa dalam obat untuk bertemu dengan reseptornya yang ada di kulit tanpa harus melewati saluran gastrointestinal (Ansel 2008).

Tahap penentuan kecepatan absorpsi melalui kulit yaitu dengan cara difusi/penetrasi melalui *stratum corneum*. Absorpsi perkutan berbanding langsung dengan derajat hidrasi kulit dan berbanding terbalik dengan ketebalan *stratum corneum* dimana kecepatan absorpsi akan meningkat bila kulit mengalami luka. Faktor yang menentukan obat dapat melintasi membran adalah solubilitas dan difusivitas. Solubilitas dapat menentukan apakah obat dapat dibawa dari lapisan *stratum corneum* kelapisan yang lebih dalam, sedangkan difusivitas akan menentukan apakah suatu obat dapat melintasi barrier/penghalang tertentu dan seberapa cepat melintasinya. Obat yang melalui *stratum corneum* akan melalui jaringan epidermis yang lebih dalam dimana senyawa dapat terbawa oleh aliran

dermal atau diangkut ke jaringan yang lebih dalam dan siap untuk diabsorpsi ke dalam sirkulasi umum.

Tujuan penggunaan obat pada terapi dermatologi yaitu untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat spesifik di jaringan epidermis. Absorpsi perkutan didefinisikan sebagai absorpsi yang dapat menembus lapisan stratum korneum (lapisan tanduk) dan berlanjut menembus lapisan di bawahnya dan akhirnya masuk ke sirkulasi darah (Lachman *et al* 1994). Absorpsi perkutan dari bahan obat yang terdapat pada preparat dermatologi, seperti cairan, gel, salep, krim dan pasta tidak hanya tergantung pada sifat kimia fisika dari bahan obat saja, akan tetapi juga tergantung pada sifat apabila dimasukkan ke dalam bahan pembawa dalam sediaan farmasetik (Ansel 2008).

Absorpsi perkutan suatu obat disebabkan karena penetrasi obat melalui stratum korneum yang terdiri dari kurang lebih 40% protein (pada umumnya keratin) dan 40% air dengan lemak berupa trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol dan fosfat lemak. Stratum korneum sebagai jaringan keratin akan berperan sebagai membran buatan yang semi permeabel dan molekul obat mempenetrasi dengan cara difusi pasif sehingga jumlah obat yang pindah menyebrangi lapisan kulit tergantung pada konsentrasi obat atau airnya (Ansel 1989).

Prinsip absorpsi obat melalui kulit adalah difusi pasif yaitu proses dimana suatu substansi bergerak dari daerah suatu sistem ke daerah lain dan terjadi penurunan kadar gradien yang diikuti Bergeraknya molekul. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses trans-membran bagi umumnya obat. Daya dorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel. Difusi obat berbanding lurus dengan konsentrasi obat, koefisien difusi, viskositas dan ketebalan membran. Selain itu difusi pasif dipengaruhi oleh koefisien partisi dimana semakin besar koefisien partisi maka semakin cepat difusi obat (Ansel 1989).

C. Luka

1. Definisi luka

Luka merupakan suatu bentuk kerusakan integritas jaringan pada kulit yang dapat disebabkan karena kontak dengan sumber panas (bahan kimia, air panas, api, radiasi, dan listrik), hasil tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis. Luka merupakan kerusakan pada integritas epitel pada kulit yang disertai dengan gangguan struktural dan fungsi dari jaringan kulit normal atau gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh (Morris 1990).

2. Macam-macam luka

Luka berdasarkan mekanisme cederanya dapat diklasifikasikan menjadi 4 bagian, antara lain:

2.1 Luka insisi/luka sayat. Luka ini yang dikarenakan dengan potongan bersih menggunakan instrumen tajam. Luka sayat ini termasuk luka pada bagian dermis dimana luka ini terjadi terjadi sekitar 0,3-3 mm.

2.2 Luka konstusi. Luka ini dikarenakan dorongan tumpul dan ditandai dengan cedera berat pada bagian yang lunak, hemoragi, dan pembengkakan.

2.3 Luka laserasi. Luka ini yang merupakan luka dengan tepi bergerigi dan tidak teratur seperti goresan kaca.

2.4 Luka tusuk. Luka ini disebabkan oleh bukan benda kecil pada kulit, sebagai contoh luka oleh peluru atau tusukan pisau.

Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan kronik. Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang waktu 8-12 minggu. Penyebab utama dari luka akut adalah cedera mekanikal karena faktor eksternal, dimana terjadi kontak antara kulit dengan permukaan yang keras atau tajam, luka tembak, dan luka pasca operasi. Penyebab lain luka akut adalah luka bakar dan cedera kimiawi, seperti terpapar sinar radiasi, tersengat listrik, terkena cairan kimia yang bersifat korosif, serta terkena sumber panas (Baxter 1990).

Luka kronik merupakan luka dengan proses pemulihan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat menyebabkan kecacatan. Luka ini ditandai dengan neutrofil yang dilepaskan secara signifikan akan meningkatkan enzim kolagenase yang bertanggung jawab terhadap destruksi dari matriks penghubung jaringan. Salah satu penyebab terjadinya luka kronik adalah kegagalan pemulihan karena kondisi fisiologis, infeksi terus-menerus, dan rendahnya tindakan pengobatan yang diberikan (Baxter 1990).

Luka berdasarkan kedalaman dan luasnya luka dapat dibedakan menjadi 4 bagian, antara lain:

- a. Stadium I. Stadium ini disebut dengan istilah luka superfisial non-blanching eritema yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.
- b. Stadium II. Stadium ini disebut dengan istilah luka partial thickness yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis dimana terdapat tanda klinis seperti abrasi, blister atau lubang yang dangkal.
- c. Stadium III. Stadium ini disebut dengan luka full thickness yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang mendasarinya. Luka ini terjadi sampai pada lapisan epidermis, dermis dan fascia tetapi tidak sampai mengenai otot.
- d. Stadium IV. Stadium ini merupakan luka full thickness yang telah mencapai otot, tendon, dan tulang dengan adanya destruksi/kerusakan yang luas (Baroroh 2011).

3. Penyembuhan luka

Respon tubuh terhadap berbagai cedera dengan proses pemulihan yang kompleks dan dinamis yang menghasilkan pemulihan anatomi dan fungsi secara terus menerus disebut dengan penyembuhan luka. Penyembuhan luka terkait dengan regenerasi sel sampai fungsi organ tubuh kembali pulih, ditunjukkan dengan tanda-tanda dan respon yang berurutan dimana sel secara bersama-sama

berinteraksi, melakukan tugas dan berfungsi secara normal. Idealnya luka yang sembuh kembali normal secara struktur anatomi, fungsi dan penampilan.

Proses penyembuhan luka terdiri dari empat fase yaitu fase koagulasi, inflamasi, proliferasi dan *remodelling*.

3.1 Fase koagulasi. Fase ini darah akan membentuk gumpalan atau bekuan darah untuk menutup dan memulihkan luka serta menghentikan pendarahan dimulai setelah terjadinya luka yang ditandai dengan adanya agregasi platelet pada tempat luka dimana terjadi kerusakan pada endotelium dan paparan trombosit yang bersirkulasi ke kolagen untuk memfasilitasi pembentukan *fibrin clot* yang akan bertransformasi menjadi matriks sementara dengan bantuan *fibrinocetin*. Platelet akan mensekresi beberapa mediator seperti *platelet-derived growth factor* (PDFG) dan *transforming growth factor* (TGF)- β 1 yang berpengaruh dengan penyembuhan luka dengan menginduksi dan mengaktivasi makrofag dan fibroblast pada sisi luka (Hamed *et al* 2014).

3.2 Fase inflamasi. Fase ini terjadi eksudasi dimana terjadi penghentian pendarahan serta mempersiapkan tempat luka menjadi bersih dari benda asing atau kuman. Dimana terjadi pengeluaran neutrofil dan makrofag dari pembuluh darah menuju lokasi luka yang berguna untuk haemostatis. Sel inflamasi akan mensekresi beberapa mediator faktor pertumbuhan yang potensial yaitu *proinflammatory* sitokin seperti TGF- β 1, monosit kemoatraktan protein-1, *colony stimulating factor-1*, interleukin (IL)-1, *tumor necrosis factor* (TNF)- α serta *growth factor* seperti PDFG, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *insulin-like growth factor-1*. *Proinflammatory* sitokin akan memulai migrasi pada sel luka untuk proses selanjutnya (Hamed *et al* 2014).

3.3 Fase proliferasi. Fase proliferasi ini disebut juga dengan fase pembentukan jaringan. Fase ini terjadi proses epitelisasi, fibroplasia, angiogenesis dan kontraksi. Angiogenesis ini disimulasi oleh *growth factor* dengan cara menginduksi pertumbuhan, migrasi dan proliferasi sel endotel yang berdekatan dengan luka. Selain itu kondisi hipoksia juga dapat memicu terjadinya

angiogenesis ini. Adanya stimulasi dari monosit pada tahapan inflamasi akan membantu fibroblast untuk menghasilkan kolagen yang akan memungkinkan terjadinya epitalisasi dan proses penutupan luka dimana komponen tersebut akan membentuk matriks ekstraseluler (ECM) yang akan membantu proses pertumbuhan dan perbaikan sel. (Hamed *et al* 2014).

3.4 Fase *remodelling*. Fase ini disebut juga dengan fase penyusunan kembali jaringan. Fase ini merupakan fase terakhir dari proses penyembuhan luka yang ditandai dengan berakhirnya proses inflamasi dan proses pembentukan parut luka, pemulihan morfologi normal jaringan, penataan ulang matriks kolagen, dan sel yang tidak diperlukan akan dihilangkan melalui proses apoptosis.

4. Lama perawatan luka

Menurut Arisanty (2014) perawatan luka merupakan usaha yang dilakukan terhadap tubuh yang memiliki tujuan untuk membantu proses pemulihan anatomi dan fungsi secara terus menerus yang berkaitan dengan bagaimana regenerasi sel sampai fungsi organ tubuh kembali pulih yang ditunjukkan dengan tanda-tanda dan respon yang berurutan dimana sel secara bersama-sama berinteraksi untuk melakukan tugas dan berfungsi secara normal. Idealnya luka yang sembuh kembali normal secara struktur anatomi, fungsi dan penampilan. Perawatan luka ini umumnya dilakukan dengan tertutup untuk mencapai keadaan yang lembab (*moist*) atau *moisture balance*. Alasan yang rasional teori perawatan luka dalam suasana lembab antara lain:

- a. Fibrinolisis. Fibrin yang terbentuk pada luka khoronis dapat dengan cepat dihilangkan (fibrinolitik) oleh netrofil dan sel endotel dalam suasana lembab.
- b. Angiogenesis dimana keadaan hipoksi pada perawatan tertutup akan lebih merangsang cepat angiogenesis dan mutu pembuluh darah kapiler. Angiogenesis akan bertambah dengan terbentuknya heparin dan tumor necrosis factor- alpha (TNF-alpha).
- c. Kejadian infeksi lebih rendah dibandingkan dengan perawatan kering (2,6% vs 7,1%).

- d. Pembentukan growth factor yang berperan pada proses penyembuhan dipercepat pada suasana lembab.
- e. Percepatan pembentukan sel aktif
- f. Invasi netrofil yang diikuti oleh makrofag, monosit dan limfosit ke daerah luka berfungsi lebih dini.

Selain itu, waktu yang dibutuhkan selama perawatan dalam penyembuhan ulkus diabetikum antara lain 2-3 minggu untuk stadium I, 3 minggu-2 bulan untuk stadium II, ≥ 2 bulan untuk stadium III serta 3-7 bulan untuk stadium IV. Meskipun ada taksiran waktu dalam proses penyembuhan luka hal tersebut masih bersifat relatif karena masih ada hal lain yang mempengaruhi, seperti keadaan *hygiene* luka, terdapat infeksi luka atau tidak, penggantian balutan, serta teraturnya pasien dalam melakukan perawatan luka (Arisanty 2014).

D. Luka Diabetes

Tujuan utama dari penatalaksanaan luka diabetes adalah penutupan luka. Pada penderita diabetes, proses penyembuhan luka terganggu pada semua fasenya dimana dengan menurunnya jumlah *fibrinocetin* maka proses epitelisasi tidak dapat terbentuk sehingga dapat mengganggu pembentukan matriks sementara yang dapat menyebabkan terganggunya pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis hingga penutupan luka. Hal ini dapat meningkatkan intensitas dan durasi dari respon inflamasi pada luka sehingga dapat menyebabkan sekresi protease yang berupa *matrix metalloproteinase-9* (MMP 9) yang berlebihan pada luka diabetes (Hamed *et al* 2014). Menurut Yen *et al* (2008) peningkatan kadar MMP-9 ini dapat diinduksi oleh prostaglandin E₂ (PGE₂).

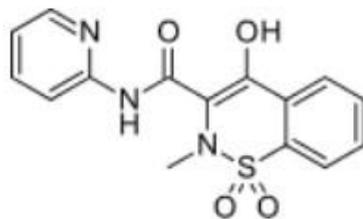
Pada luka, apabila terjadi peningkatan respon inflamasi ini maka akan terbentuk MMP-9 dimana MMP-9 ini akan memotong IL-8 untuk meningkatkan sifat netrofil kemoatraktan, aktivasi pro IL-1 β menjadi IL-1 β aktif, perubahan dari akumulasi IL-1 α diluka untuk mempengaruhi sintesis dan degradasinya, degradasi dari inhibitor serine protease, aktivasi dari bentuk laten dari TGF- β

untuk meningkatkan biokativitasnya namun menurunkan stabilitasnya serta meningkatkan aktivitas sitokin (McLennan *et al* 2008)

Matrix Metalloproteinase merupakan bagian dari *enteropeptidase zinc dependent* yang dapat memodifikasi komponen matriks ekstraseluler (ECM). MMP-9 atau yang dikenal dengan gelatinase B ini merupakan salah satu jenis kolagenase tipe IV yang dapat mendegradasi kolagen yang terdapat pada membran basal dan dapat memecah ECM sehingga menyebabkan terhambatnya penyembuhan luka. Penelitian yang dilakukan oleh Falanga (2004) menyatakan bahwa MMP-9 yang berlebihan dapat menyebabkan proses penyembuhan luka menjadi tertunda. Penderita luka diabetes dapat terjadi peningkatan kadar MMP-9 hingga 14 kali lebih banyak dibandingkan orang normal sehingga proses penyembuhan luka berjalan sangat lambat (Lobmann *et al* 2002).

E. Piroxicam

Piroxicam merupakan salah satu obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID). Piroxicam memiliki khasiat sebagai analgesik dan antipiretik yang dapat menghambat sintesis prostaglandin (Abd-Allah *et al* 2011). Menurut Rai *et al* (2015) piroxicam juga memiliki aktivitas yang baik sebagai antiinflamasi. Piroxicam memiliki rumus kimia $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ serta memiliki nama kimia 4 hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-1, 2-benzoyiazin-3-karboksamida1, 1-dioksida. Piroxicam ini mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ (Ditjen POM 1995).



Gambar 2. Struktur Piroxicam

Piroxicam merupakan serbuk putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau. Piroxicam memiliki kelarutan sangat sukar larut dalam air dan dalam sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan dalam alkali mengandung air (Ditjen POM 1995).

Berbeda dengan obat NSAID pada umumnya, selain memiliki efek sebagai antiinflamasi, piroxicam memiliki kelebihan lain dimana dia dapat menghambat *matrix metalloproteinase* (MMPs) sehingga dapat meningkatkan permeabilitas jaringan disekitar luka sehingga dapat digunakan untuk membantu penyembuhan luka. Penelitian yang dilakukan oleh Udegbunam *et al* (2012) yang meneliti tentang efektifitas piroxicam untuk pengobatan nyeri akut pada *full thickness excision* menyatakan bahwa piroxicam dapat meringkankan rasa nyeri pada luka tersebut dan pada luka tersebut terjadi proses epitalisasi pada dosis 5 mg/kgBB. Penelitian juga yang dilakukan oleh Almekinders *et al* (1986) menyatakan bahwa sebelas hari setelah luka tikus yang diberi piroxicam memiliki otot yang lebih kuat dan kaku daripada kontrol yang tidak diobati hal ini dapat disebabkan karena adanya peningkatan metabolisme kolagen. Mazumder *et al* (2014) juga menjelaskan bahwa pada studi *in silico* piroxicam akan menghambat MMP-9 dengan membentuk ikatan hidrogen pada residu Proline 421, Alanine 189, Leusin 188 serta Tirosin 432 sehingga piroxicam dapat mempercepat penyembuhan luka. Penelitian juga dilakukan oleh Madinur *et al* (2018) dimana obat piroxicam dengan rute pemberian injeksi pada dosis 40 mg dapat menghambat MMPs dengan meningkatkan permeabilitas jaringan disekitar luka pada luka operasi perut.

F. Sediaan Topikal

1. Pengertian sediaan topikal

Sediaan topikal adalah obat-obat yang diberikan atau digunakan pada kulit, terutama untuk pemakaian lokal maupun sistemik. Dalam pembuatan sediaan topikal diperlukan suatu formulasi yang dapat zat aktif dalam memberikan

efek terapi pada kulit. Formulasi sediaan topikal umumnya digunakan basis sebagai bahan yang dapat membawa/menghantarkan zat aktif dimana penggunaan basis ini harus disesuaikan dengan homogenitas zat aktif, lama pelepasan zat aktif, kestabilan zat aktif, serta tergantung dari permukaan tempat pengolesan (Ansel 1989).

2. Macam-macam sediaan topikal

Menurut Ansel (1989) obat-obatan yang dipakai pada kulit digunakan untuk memberikan efek lokal pada tempat pemberian sebagai antiseptik, antifungi, anestetik lokal, emolien kulit, serta pelindung dari keadaan yang disebabkan oleh lingkungan seperti sinar matahari.

Untuk maksud-maksud tersebut maka sediaan topikal dapat dibedakan menjadi:

2.1 Sediaan salep. Sediaan salep merupakan sediaan setengah padat yang zat aktifnya terdapat basis salep yang bersifat hidrofil maupun hidrofob. Basis salep ini dapat dibedakan menjadi basis hidrokarbon, basis salep serap, basis salep mudah dibilas, dan basis salep larut air (Ansel 1989).

2.2 Sediaan krim. Krim merupakan sediaan setengah padat berupa emulsi mengandung air tidak kurang dari 60% yang dimaksudkan untuk pemakaian luar (Depkes RI 1979)

2.3 Sediaan gel. Sediaan gel merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif yang merupakan dispersi koloid yang memiliki kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi (Ansel 1989).

2.4 Sediaan pasta. Pasta adalah sediaan berupa massa lembek yang digunakan untuk pemakaian luar yang dibuat dengan mencampurkan bahan obat berbentuk serbuk dalam jumlah yang besar. Pasta ini memiliki presentase bahan padat lebih besar dari pada salep sehingga sediaan ini lebih kental dan lebih kaku (Ansel 1989).

G. Sediaan Gel

1. Definisi gel

Gel merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif yang merupakan dispersi koloid yang memiliki kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi (Ansel 1989). Gel didefinisikan sebagai suatu sediaan semi padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun dari partikel anorganik yang kecil maupun molekul organik yang besar dan saling diresapi cair. Zat-zat pembentuk gel dapat digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral serta sebagai basis supositoria. Sediaan gel banyak digunakan pada produk obat-obatan, kosmetik dan makanan juga pada beberapa proses industri (Herdiana 2007).

Gel secara luas digunakan pada berbagai obat-obatan, kosmetik dan makanan, juga pada beberapa proses industri. Dalam bidang pengobatan, gel dapat digunakan sebagai bahan dasar (pembawa) dalam pembuatan sediaan topikal. Keuntungan sediaan gel dibandingkan dengan bentuk sediaan topikal lainnya yaitu memungkinkan pemakaian merata dan melekat dengan baik, mudah digunakan, mudah meresap, serta mudah dibersihkan dengan air. Penyimpanan gel harus dalam wadah yang tertutup baik serta terlindung dari pengaruh cahaya dan sediaan ditempatkan ditempat yang sejuk.

Ansel (1989) menyatakan bahwa makromolekul pada sediaan gel disebarkan keseluruh cairan sampai tidak terlihat ada batas diantaranya disebut dengan gel satu fase, jika masa gel terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda maka gel ini dikelompokkan dalam sistem dua fase. Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintesis dan semisintesis seperti metil selulosa, hidroksietil selulosa, karboksimetil selulosa, dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintesis dengan gugus karboksil yang

terionisasi. Gel dibuat dengan proses peleburan, atau diperlukan suatu prosedur khusus berkenaan dengan sifat mengembang dari gel (Lachman *et al* 1994).

2. Basis gel

Idealnya pemilihan bahan pembentuk gel pada sediaan farmasi dan kosmetik harus inert, aman dan tidak bereaksi dengan komponen lain. Penambahan *gelling agent* dalam gel perlu dipertimbangkan yaitu tahan selama penyimpanan dan tekanan tube selama pemakaian, selain itu penambahan bahan pengawet perlu untuk mencegah kontaminasi dan hilangnya karakter gel dalam kaitannya dengan mikrobial.

Berdasarkan komposisinya, basis / dasar gel dapat dibedakan menjadi dua, yaitu:

2.1 Dasar gel hidrofobik. Dasar gel hidrofobik umumnya terdiri dari partikel-partikel anorganik, bila ditambahkan ke dalam fase pendispersi, hanya sedikit sekali interaksi antara kedua fase. Berbeda dengan bahan hidrofilik, bahan hidrofobik tidak secara spontan menyebar, tetapi harus dirangsang dengan prosedur yang khusus (Ansel1989).

2.2 Dasar gel hidrofilik. Dasar gel hidrofilik umumnya terdiri dari molekul-molekul organik yang besar dan dapat dilarutkan atau disatukan dengan molekul dari fase pendispersi. Istilah hidrofilik berarti suka pada pelarut. Umumnya daya tarik menarik pada pelarut dari bahan-bahan hidrofilik kebalikan dari tidak adanya daya tarik menarik dari bahan hidrofobik. Sistem koloid hidrofilik biasanya lebih mudah untuk dibuat dan memiliki stabilitas yang lebih besar (Ansel1989). Gel hidrofilik umumnya mengandung komponen bahan pengembang, air, humektan dan bahan pengawet (Voigt 1994).

3. Gelling agent

Gelling agent merupakan bahan tambahan yang digunakan untuk mengentalkan dan menstabilkan berbagai macam sediaan obat dan sediaan kosmetik. Menurut Lachman *et al*(1994) beberapa jenis polimer yang dapat digunakan sebagai pembentuk struktur gel antara lain:

3.1 Protein. Bahan pembentuk gel yang termasuk kedalam golongan protein yaitu kolagen dan gelatin. Umumnya gelling agent yang berasal dari protein ini tampak jernih dan sering digunakan untuk penghantaran obat mata.

3.2 Polisakarida. Termasuk dalam polimer polisakarida antara lain seperti alginat, karagen, agar, *gellum gum*, *glycyrrhiza*, *guar gum*, *hyalunoric acid*, *pectin*, *starch* dan *tragacanth gum*.

3.3 Polimer semi sintetik. Polimer semi sintetik ini yang biasanya digunakan sbagai bahan pembentuk gel yaitu turunan selulosa. Turunan selulosa yang sering digunakan yaitu karboksimetil selulosa (CMC), hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropil metil selulosa (HPMC) dan metil selulosa (Voigt 1994). HPC dapat memebntuk gel dengan bantuan pemanasan, dimana gel dengan medium air akan stabil pada pH 6,4 dan kompatibel dengan alkohol. HPMC akan membentuk gel pada suhu 50-90°C dan akan stabil pada Ph 3-11. Larutan metil selulosa akan membentuk gel dengan pemanasan, dimana kekuatan gel dan temperatur pembentukan gel tergantung pada kadar, derajat substitusi dan BM. Tempeatur pembentukan gel dapat diturunkan dengan penambahan gula atau elektrolit.

3.4 Polimer sintetik. Polimer sintetik sebagai pembentuk gel antara lain polaxomer, polyacrylamid, polyvinyl alkohol dan karbomer/karbopol. Resin karbomer bersifat sangat higroskopis, kadar lembab yang tinggi akan menyebabkan resin karbomer sulit didisprsikan. Karbomer tersedia dalam berbagai jenis dengan viskositas yang bervariasi mulai dari 0-80.000 cps.

H. Uji Sifat Fisik Sediaan Gel

Beberapa pengujian sifat fisik sediaan gel yang dilakukan antara lain:

1. Uji organoleptis

Uji organoleptik dilakukan secara visual untuk melihat tampilan fisik sediaan dan dilihat secara langsung bentuk, warna, bau, dari gel yang di buat. Gel biasanya jernih dengan konsentrasi setengah padat (Ansel 1998).

2. Uji pH

Uji pH dilakukan untuk melihat tingkat keasaman sediaan gel untuk menjamin sediaan gel tidak menyebabkan iritasi pada kulit. Sediaan gel diukur pH nya dengan pH meter yang sudah distandarisasi (Sudarmadji 1984). Ukur dengan pH meter dan catat pH yang ditunjukkan. Hasil pengukuran menunjukkan target pH pada kulit, yaitu 4,5 – 6,5 (Naibaho 2013).

3. Uji homogenitas

Uji homogenitas sediaan gel dilakukan untuk mengetahui bagaimanakah homogenitas dan proses pencampuran masing-masing komponen dalam pembuatan sediaan. Sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar. Hal tersebut untuk menjamin bahwa zat aktif yang terkandung di dalamnya telah terdistribusi secara merata. Semua formula homogen, dan tidak berubah selama penyimpanan (Jufri *et al* 2006).

4. Uji viskositas

Viskositas berkaitan dengan konsistensi. Viskositas harus dapat membuat sediaan mudah dioleskan dan dapat menempel pada kulit. Sediaan dengan konsistensi yang lebih tinggi akan berpengaruh pada aplikasi penggunaannya. Uji viskositas sediaan dilakukan dengan menggunakan alat viskometer. (Zulkarnain *et a* 2013).

5. Uji daya sebar

Uji daya sebar sediaan gel dilakukan untuk mengetahui bagaimana kualitas sediaan yang dapat menyebar pada kulit dan dengan cepat pulamemberikan efek terapinya. Dayasebar yang baik dapat menjamin pelepasan bahan obat yang memuaskan (Voigt 1994).

6. Uji daya lekat

Uji kelekatan sediaan gel penting untuk mengevaluasi sejauh mana sediaan gel dapat menempel pada kulit, sehingga efek terapi yang diharapkan bisa tercapai. Bila sediaan memiliki daya lekat yang terlalu kuat maka akan menghambat

pernafasan kulit, akan tetapi apabila daya lekatnya terlalu lemah, maka efek terapi tidak tercapai (Voigt 1995).

7. Uji stabilitas

Pengujian dilakukan dengan metode *Freeze thaw* yaitu dengan menyimpan sediaan pada suhu 4°C selama 48 jam kemudian dipindahkan ke suhu 40°C selama 48 jam (1 siklus). Setelah itu dilanjutkan sampai lima siklus. Setelah lima siklus selesai, dilihat ada tidaknya pemisahan fase atau perubahan, uji pH dan uji viskositas sediaan gel (Barasa 2016).

I. Feldene Gel

Feldene gel merupakan obat topikal berbentuk gel yang dikemas dalam tube yang mengandung piroxicam 0,5%. Feldene gel ini dapat menghambat khemotaksis polymorphonuklear leukosit pada area inflamasi. Obat ini merupakan obat antiinflamasi non steroid yang diindikasikan untuk mengobati gangguan muskuloskelet akut seperti tendinitis, tenosinovitis, periartritis, sprains dan strains. Obat ini dapat menyebabkan efek samping seperti iritasi lokal ringan sampai sedang, eritema, ruam kulit, pitiroid deskuamasi dan pruritis (Ikatan Apoteker Indonesia 2014)

J. Hewan Percobaan

Hewan percobaan adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan standar dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut. Dalam menggunakan hewan percobaan untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek mengenai sarana biologis dalam hal penggunaan hewan pada percobaan laboratorium. Pengelolaan hewan percobaan untuk penelitian diawali dengan pengadaan hewan yang meliputi seleksi jenis hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan hewan

selama penelitian berlangsung, pengumpulan data, hingga dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian (4h-ontaro 2009).

Kelinci merupakan model hewan yang digunakan setelah mencit dan tikus. *The Institute of Laboratorium Animal Resource and The Animal and Plant Health Inspection Service* telah melaporkan bahwa jenis kelinci *New Zealand White* yang paling sering digunakan. Keuntungan penggunaan kelinci *New Zealand White* dibandingkan hewan lain yaitu pertumbuhannya cepat sehingga pada umur 7-8 bulan sudah dapat dikawinkan (Sarwono 2003). Sedangkan kerugian dari penggunaan kelinci yaitu rentan terhadap penyakit (Banks 1989). Menurut Keeble (2002) kadar gula darah normal pada kelinci berkisar antara 4,2-10,4 mmol/l atau 76,36-189,09 mg/dL. Kadar gula darah pada kelinci dapat meningkat akibat adanya stress, shock atau cara mengendalikan hewan yang tidak benar.

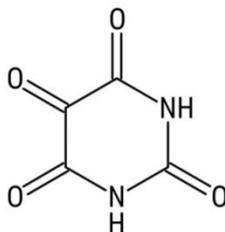
Kelinci dengan ras *New Zealand White* merupakan kelinci albino, dimana kelinci ini memiliki bulu putih halus, tebal dan memiliki mata yang berwarna merah. Pada umumnya berat anak kelinci *New Zealand White* yang berumur 58 hari sekitar 1,8 kg, untuk umur 8 minggu beratnya rata-rata 3,6 kg dan umur 10-12 minggu beratnya mencapai 4,5-5 kg (Hustamin 2008)

Taksonomi dari kelinci *New Zealand White* adalah

| | |
|-------------|-------------------------------------------------------|
| Kingdom | : <i>Animalia</i> |
| Divisi | : <i>Chordata</i> |
| Sub Phylum | : <i>Vetebrata</i> |
| Kelas | : <i>Mammalia</i> |
| Ordo | : <i>Lagomorpa</i> |
| Familia | : <i>Leporidae</i> |
| Sub Familia | : <i>Lepus, Orictolagus</i> |
| Spesies | : <i>Orictolagus cancellus</i> . (Kartadisastra 1997) |

K. Aloksan

Aloksan merupakan salah satu senyawa kimia yang digunakan dalam induksi diabetes pada hewan untuk penelitian. Aloksan dapat digunakan melalui intravena, subkutan dan interperitoneal. Untuk dosis dengan intravena biasanya dengan dosis 65 mg/kg BB, sedangkan untuk subkutan dan interperitoneal dosisnya 2 – 3 kali dari dosis intravena. Aloksan akan menghasilkan radikal hidroksil yang aktif yang akan menyebabkan diabetes. Waktu paru pada aloksan dengan suhu 37°C dan pada keadaan pH netral 1,5 menit dan bisa lebih lama dengan suhu yang rendah (Szkuedelski2001).



Gambar 3. Struktur kimia Aloksan (Szkuedelski 2001)

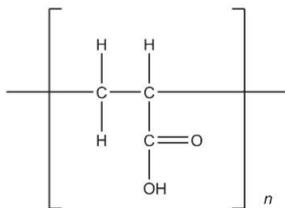
Aloksan merupakan senyawa kimia yang tidak stabil yang berbentuk molekul besar seperti glukosa yang bersifat hidrofilik dan tidak menembus lapisan ganda lipid dari membran plasma. Aloksan merupakan glukosa beracun analog yang terakumulasi didalam sel beta di pankreas melalui proses transporter glukosa GLUT2 ke dalam sitosol dengan adanya tiol intraseluler seperti glutathion, aloksan akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). Aloksan akan membangkitkan reactive oxygen species (ROS) dengan proses siklus reaksi yang akan menghasilkan reduksi berupa dialuric acid yang akan mengalami suatu siklus redoks dan akan menghasilkan radikal superoksida, dimana radikal ini akan bermutasi yang menghasilkan hydrogen peroksida dan hasil terakhir akan mengalami reaksi katalis besi yang menghasilkan radikal hidroksil. Radikal hidroksil ini yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel beta pankreas yang menuju pada terjadinya insulin dependent diabetes melitus pada hewan uji (Yuriska 2009).

L. Monografi Bahan

1. Karbopol

Karbopol merupakan polimer asam akrilat yang berupa hasil silang dengan salah satu allyl sukrosa atau allyl eter dari pentaeritritol. Karbopol dapat digunakan dalam sediaan cair dan semisolid sebagai rheologi modifiers, termasuk krim, gel, lotion dan salep yang digunakan untuk sediaan mata, rectal, topical dan vaginal. Karbopol berwarna putih, halus seperti benang, asam dan higroskopik yang sedikit berbau. Konsentrasi karbopol sebagai bahan pembentuk gel 0,5%-2,0% (Rowe 2009). Karbopol 940 digunakan sebagai gelling agent karena memiliki viskositas 40.000-60.000 cP dan didalam formulasi terdapat etanol 70%.

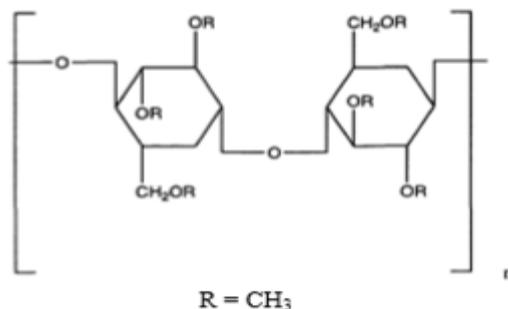
Viskositas yang dihasilkan karbopol tergantung pada pH. Pada pH 3, karbopol akan berbentuk larutan sedangkan pada pH 6-8 viskositas akan meningkat dan membentuk gel (Quinones et al 2008). Karbopol akan membentuk gel yang transparan dan bioadhesive. Karbopol saat disebar dalam air akan mengembang, membentuk polimer untuk membentuk dispersi koloid yang bertindak sebagai elektrolit anionik (Buchan *et al* 2010).



Gambar 4. Struktur kimia Karbopol (Rowe et al 2009)

2. *Hidroxy propil methyl cellulosa (HPMC)*

Hydroxy propyl methyl cellulose merupakan nama resmi HPMC. Nama lain untuk bahan ini diantaranya Hypromellose, Tylose, Metolose, Hypromellosum, Methocel, Methylcellulose propylene glycol ether, serta Pharmacoat. HPMC memiliki rumus molekul $C_{56}H_{108}O_{30}$ (Rowe *et al* 2006).



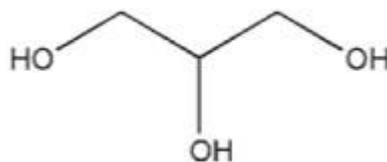
Gambar 5. Struktur kimia HPMC (Rowe et al 2006)

HPMC merupakan turunan dari metilselulosa yang memiliki ciri-ciri serbuk atau butiran putih, tidak memiliki bau dan rasa. Sangat sukar larut dalam eter, etanol atau aseton. Mampu menjaga penguapan air sehingga secara luas banyak digunakan dalam aplikasi produk kosmetik dan aplikasi lainnya (Rowe *et al* 2005). HPMC pada konsentrasi 2-20% mempunyai fungsi sebagai pembentuk *filmdan* dapat berfungsi sebagai *gelling agent* (Rowe *et al* 2009).

HPMC secara luas dapat digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi sediaan oral, mata, hidung, dan topikal, serta digunakan dalam kosmetik dan dalam produk makanan. HPMC mempunyai kegunaan sebagai zat peningkat viskositas, zat pendispersi, zat pengemulsi, penstabil emulsi, zat pensuspensi, *sustained release agent*, pengikat pada sediaan tablet, serta zat pengental (Rowe *et al* 2009).

3. Gliserin

Gliserin digunakan pada formulasi sediaan topical dan kosmetik, yang umumnya sebagai humektan dan emolien. Gliserin juga digunakan pada sediaan gel yang encer maupun tidak. Konsentrasi gliserin yang umumnya dipakai sekitar 30% (Rowe 2009).

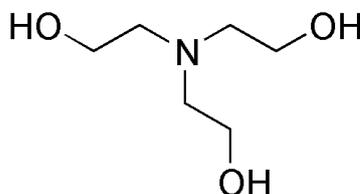


Gambar 6. Struktur kimia Gliserin (Rowe et al 2009)

Gliserin memiliki kelarutan mudah bercampur dengan air, dengan etanol (95%) P, praktis tidak larut dalam kloroform P, dalam eter P, dalam minyak lemak dan dalam minyak atsiri (Depkes RI 1980).

4. Trietanolamin (TEA)

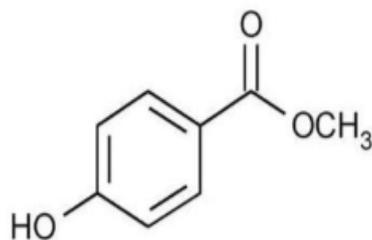
Trietanolamin berupa cairan kental bening tidak berwarna kuning pucat, mempunyai sedikit bau amoniak, kelarutan mudah larut dalam air dan dalam etanol (95%) P, larut dalam *kloroform* P. (Depkes RI 1979). Trietanolamin umumnya digunakan pada formulasi sediaan topical sebagai bahan pemberi basa atau sebagai penetral pH dengan mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan kejernihan pada konsentrasi 2-4% (Rowe 2009).



Gambar 7. Struktur kimia Trietanolamin (Depkes RI 1979)

5. Metil Paraben

Metil paraben memiliki rumus kimia $C_8H_8O_3$. Memiliki bentuk hablur tidak berwarna atau kristal putih, tidak berbau dan hampir berbau. Kelarutan metil paraben mudah larut dalam air, etanol, eter, dan menthol, praktis tidak larut dalam minyak (Rowe 2009).



Gambar 8. Struktur kimia Metil Paraben (Rowe 2009)

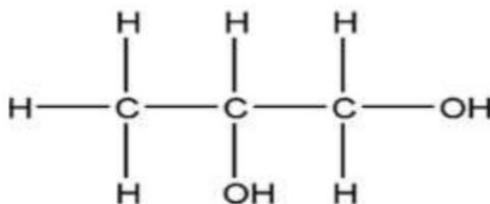
Metil paraben umumnya digunakan sebagai pengawet antimikroba pada sediaan kosmetik, makanan dan sediaan farmasetika. Konsentrasi metil paraben sebagai pengawet pada sediaan topikal yaitu 0,02%-0,3% (Rowe 2009) Metil paraben digunakan dalam preparat cair dan preparat setengah padat untuk mencegah pertumbuhan jamur (Ansel 1989).

6. Etanol 96%

Etanol disebut juga dengan etil alkohol yang memiliki rumus kimia C_2H_5OH yang memiliki titik didih $78.4^{\circ}C$. Etanol memiliki sifat tidak berwarna, volatil dan dapat bercampur dengan air (Kartika dkk 1997). Etanol ini digunakan untuk melarutkan zat aktif

7. Propilenglikol

Propilen glikol digunakan sebagai humektan pada konsentrasi 15%. Propilen glikol merupakan cairan kental, jernih, tidak berwarna. Propilen glikol dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin, dan air. Propilen glikol juga dapat mempertahankan kandungan air dalam sediaan sehingga stabilitas sediaan selama penyimpanan dapat dipertahankan.



Gambar 9. Struktur kimia Propilenglikol (Rowe 2009)

M. Landasan Teori

Diabetes Militus (DM) merupakan penyakit terbesar di dunia. Menurut IDF (2015) Insiden penyakit DM di Indonesia juga meningkat dimana Indonesia merupakan negara ke-7 yang memiliki prevalensi terbesar di dunia yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan karena abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dapat menyebabkan komplikasi kronik seperti mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropatik (Dipiro *et al* 2005). Kondisi hiperglikemia tersebut dapat menyebabkan arterosklerosis, penebalan membrane basalis dan perubahan pada saraf perifer yang dapat menyebabkan terjadinya ulkus kaki diabetik. Penderita DM dapat mengalami neuropatik yang menyebabkan kejadian ulkus kaki dengan resiko sebanyak 12-25% yang berakhir pada terjadinya amputasi (Cavanagh *et al* 2005).

Luka merupakan kerusakan pada integritas epitel pada kulit yang disertai dengan gangguan struktural dan fungsi dari jaringan kulit normal atau gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh. Kulit sebagai organ tubuh yang terletak paling luar dan terbesar serta fungsinya sebagai pelindung tubuh mudah terjadi luka baik ringan maupun berat, dimana salah satu luka yang sering dialami yaitu luka sayat yang dapat terjadi karena teriris oleh instrumen yang tajam yang ditandai dengan adanya luka terbuka yang disertai rasa nyeri dimana panjang luka lebih besar dari pada dalamnya luka (Berman 2009).

Menurut Lobmann *et al* (2002) penderita luka diabetes dapat mengalami peningkatan MMP-9 14 kali lebih banyak dibandingkan dengan orang normal dimana apabila MMP-9 mengalami peningkatan yang berlebihan dapat menghambat terjadinya proses penyembuhan luka. Manajemen perawatan luka diperlukan guna meningkatkan penyembuhan, mencegah kerusakan kulit lebih lanjut, mengurangi resiko terjadinya infeksi serta untuk meningkatkan kenyamanan pasien. Idealnya luka yang sembuh kembali normal secara struktur anatomi, fungsi dan penampilan.

Piroxicam merupakan salah satu obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID). Penelitian yang dilakukan oleh Mazumder *et al* (2014) piroxicam dapat mempercepat penyembuhan dimana pada studi *in silico* piroxicam akan menghambat MMP-9 dengan membentuk ikatan hidrogen pada residu Proline 421, Alanine 189, Leusin 188 serta Tirosin 432. Berbeda dengan obat NSAID pada umumnya, selain memiliki efek sebagai antiinflamasi, piroxicam memiliki kelebihan lain dimana dia dapat menghambat matrix metalloproteinase (MMPs) sehingga dapat meningkatkan jaringan permeabilitas disekitar luka sehingga dapat digunakan untuk membantu penyembuhan luka. Penelitian yang dilakukan oleh Almekinders *et al* (1986) menyatakan bahwa sebelas hari setelah luka tikus yang diberi piroxicam memiliki otot yang lebih kuat dan kaku daripada kontrol yang tidak diobati hal ini dapat disebabkan karena adanya peningkatan metabolisme kolagen. Penelitian yang telah dilakukan oleh Udegbunam *et al* (2012) yang meneliti tentang efektifitas piroxicam untuk pengobatan nyeri akut pada *full thickness excision* menyatakan bahwa piroxicam dapat meringkankan rasa nyeri pada luka tersebut dan pada luka tersebut terjadi proses epitalisasi pada dosis 5 mg/kgBB. Penelitian juga dilakukan oleh Madinur *et al* (2018) dimana obat piroxicam dengan rute pemberian injeksi pada dosis 40 mg dapat menghambat MMPs dengan meningkatkan permeabilitas jaringan disekitar luka pada luka operasi perut.

Zat piroxicam diformulasikan menjadi sediaan topikal berupa gel. Gel merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif yang merupakan dispersi koloid yang memiliki kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi. Pada pembuatan sediaan, *gelling agent* merupakan faktor kritis untuk menghasilkan sediaan yang memenuhi syarat stabilitas fisik yang baik. Dimana menurut Rowe (2009) konsentrasi karbopol sebagai bahan pembentuk gel sekitar 0,5%-2,0% serta untuk HPMC pada konsentrasi 2-20%.

Penelitian ini menguji aktivitas penutupan luka pada hewan uji yang dikondisikan mengalami diabetes dimana sediaan gel piroxicam diuji aktivitasnya pada kelinci *New Zealand* yang telah diinduksi dengan aloksan. Variasi konsentrasi *gelling agent* diharapkan dapat menghasilkan kemampuan pelepasan zat aktif yang berbeda signifikan.

N. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori yang ada dapat disusun suatu hipotesis dalam penelitian ini adalah:

Pertama, piroxicam dapat dibuat sediaan gel piroxicam yang memiliki mutu fisik dan stabilitas yang baik.

Kedua, sediaan gel piroxicam dengan variasi *gelling agent* pada konsentrasi tertentu dapat efektif menyembuhkan luka pada penderita diabetes.

Ketiga, konsentrasi *gelling agent* tertentu pada sediaan gel piroxicam merupakan formula efektif sebagai pengobatan luka pada penderita diabetes.