

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Luka bakar adalah suatu trauma yang disebabkan oleh panas, arus listrik, bahan kimia dan petir yang mengenai kulit, mukosa dan jaringan yang lebih dalam (Anonim, 2001). Luka bakar yang luas mempengaruhi metabolisme dan fungsi setiap sel tubuh, semua sistem dapat terganggu, terutama sistem kardiovaskuler. Luka bakar dibedakan menjadi: derajat pertama, kedua superfisial, kedua dalam, dan derajat ketiga. Luka bakar derajat satu hanya mengenai epidermis yang disertai eritema dan nyeri. Luka bakar derajat kedua superfisial meluas ke epidermis dan sebagian lapisan dermis yang disertai lepuh dan sangat nyeri. Luka bakar derajat kedua dalam meluas ke seluruh dermis. Luka bakar derajat ketiga meluas ke epidermis, dermis, dan jaringan subkutis, seringkali kapiler dan vena hangus dan darah ke jaringan tersebut berkurang (Corwin, 2000). Penanganan dalam penyembuhan luka bakar antara lain mencegah infeksi dan memberi kesempatan sisa-sisa sel epitel untuk berproliferasi dan menutup permukaan luka (Syamsuhidayat dan Jong, 1997).

Pengobatan secara tradisional sebagai alternatif untuk menyembuhkan luka akhir-akhir ini banyak digunakan. Salah satunya dengan menggunakan lendir bekicot (*Achatina fulica*). Dalam masyarakat ekstrak daging bekicot dan lendirnya sangat bermanfaat untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti abortus, sakit waktu menstruasi, radang selaput mata, sakit gigi, gatal-gatal, sakit jantung

dan lain-lain (Anonim, 2005). Secara ilmiah pernah dilakukan penelitian bahwa lendir bekicot (*Achatina fulica*) mengandung *acharan sulfate*, yaitu suatu glycosaminoglycan (GAGs) yang diisolasi dari *Achatina fulica* (Kim et al., 1996; Vieira et al., 2004). Glycosaminoglycan mempunyai peran yang sangat penting dalam menyembuhkan luka. Pada fase proliferasi, kolagen dan GAGs membentuk kompleks yang berperan dalam menyembuhkan luka (Im and Kim, 2009).

Penggunaan lendir bekicot untuk menyembuhkan luka bakar dapat dipermudah penggunaannya dengan membuatnya dalam sediaan gel. Umumnya gel merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih dan tembus cahaya yang mengandung zat-zat aktif dalam keadaan terlarut (Lachman dkk,1996), tidak lengket dan mempunyai nilai estetik (Madan and Singh, 2010). Hidrogel biasa digunakan untuk pengobatan luka. Lapisan GAGs-hidrogel berfungsi untuk menjaga luka dari infeksi bakteri dan mengontrol penguapan air serta permeabilitas oksigen dan *carbon dioxide*, selain itu juga berperan dalam mempercepat penyembuhan luka (Im and Kim, 2009).

Salah satu derivat cellulose yang efektif sebagai basis gel adalah hidroksipropil methylcellulose (HPMC) (Lieberman et al., 1996). Hidroksipropil methylcellulose sudah banyak digunakan sebagai bahan tambahan baik secara oral maupun topikal (Rowe et al, 2006). Pemilihan basis HPMC karena penampakan gel-nya yang jernih dan tidak *incompatible* dengan bahan-bahan lain, kecuali *oxidative materials* (Gibson, 2001). Selain itu digunakan basis gel hidrofilik karena daya sebar pada kulit baik, efeknya mendinginkan, tidak menyumbat pori-pori kulit, mudah dicuci dengan air dan pelepasan obatnya baik (Voigt, 1984).

Selain itu substitusi metil memberi HPMC satu ciri yang unik, kekuatan dari gel dan suhu dimana gel dibentuk (60-90°C) tergantung pada substitusi polimer dan konsentrasinya dalam air (Lieberman et al., 1996).

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa gel lendir bekicot konsentrasi 3%, 5%, 7%, dan 9% dengan basis gel chitosan mempunyai kemampuan menyembuhkan luka bakar, dengan waktu paling cepat selama 14 hari yaitu pada konsentrasi 9% (Anonim, 2008). Sehingga penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui efek lendir bekicot menggunakan basis gel yang berbeda dari penelitian sebelumnya yaitu hidrosipropil methylcellulose (HPMC) dalam berbagai konsentrasi untuk menyembuhkan luka bakar pada kelinci jantan.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh sediaan gel lendir bekicot (*Achatina fulica*) dengan *gelling agent* HPMC terhadap efek penyembuhan luka bakar pada kelinci jantan.
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC pada sediaan gel lendir bekicot (*Achatina fulica*) terhadap efek penyembuhan luka bakar pada kelinci jantan?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh sediaan gel lendir bekicot (*Achatina fulica*) dengan *gelling agent* HPMC terhadap efek penyembuhan luka bakar pada kelinci jantan.

2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC pada sediaan gel lendir bekicot (*Achatina fulica*) terhadap efek penyembuhan luka bakar pada kelinci jantan.

#### D. Tinjauan Pustaka

##### 1. Hewan Bekicot (*Achatina fulica*)

###### a. Kandungan Kimia

Lendir bekicot (*Achatina fulica*) diketahui mengandung acharan sulfat, yaitu suatu glycosaminoglycan (GAGs) yang diisolasi dari *Achatina fulica*. *Acharan sulfat* mempunyai struktur yang unik. Glycosaminoglycan ini mempunyai berat molekul 29 kDa dan mempunyai disaccharide utama yang berulang  $\rightarrow 4$ -2-acetyl,2-deoxy- $\alpha$ -d-glucopyranose(1  $\rightarrow$  4)-2-sulfo- $\alpha$ -l-idopyranosyluronic acid (1  $\rightarrow$  sehingga menyebabkan bergabungnya heparin and heparan sulfat secara struktural (Kim et.al 1996; Vieira et.al, 2004).

###### b. Kegunaan

Lendir bekicot (*Achatina fulica*) diketahui mengandung glycosaminoglycan yaitu *acharan sulfat* yang berfungsi untuk menyembuhkan luka (*wound healing*) (Im dan Kim, 2009). *Acharan sulfat* berfungsi untuk angiogenesis, inhibisi *vascular endothelial growth factor* atau menurunkan aktifitas mitogen dari fibroblast growth factor (Vieira et.al, 2004), dan sebagai anti-cancer (Chikhale, 2007).

*Achatina fulica* diketahui dapat membuat *bactericidal glycoprotein* yang ditemukan pada lendir yang bersifat melindungi dan mengandung heparin yang

berfungsi sebagai antibakteri (Kim et.al 1996). Lendir bekicot dapat meningkatkan tingkat migrasi sel makrofag yang berperan penting dalam proses perbaikan jaringan luka (Nurinsiyah, 2010 , *cit.* Berbudi, 2008). Selain itu, lendir bekicot mengandung protein yang memiliki aktivitas antibakterial terhadap *Staphylococcus aureus* (Nurinsiyah, 2010, *cit.* Rosyidi dkk, 2001) dan *Pseudomonas aeruginosa* (Nurinsiyah, 2010, *cit.* Sudiyono, 1992). Kedua bakteri tersebut merupakan bakteri penyebab nanah pada luka.

Dalam masyarakat ekstrak daging bekicot dan lendirnya sangat bermanfaat untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti abortus, sakit waktu menstruasi, radang selaput mata, sakit gigi, gatal-gatal, jantung dan lain-lain (Anonim, 2005).

## **2. Gel**

Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Topikal gel tidak boleh terlalu lengket. Konsentrasi pembentuk gel yang terlalu tinggi atau bobot molekul yang terlalu tinggi akan menghasilkan gel yang susah untuk digunakan (Lieberman, *et. al.*,1996).

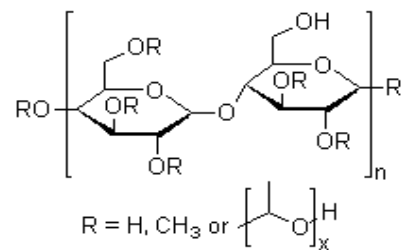
Konsentrasi dari *gelling agent* secara khas kurang dari 10%, biasanya 0,5% - 2,0%, jika tidak dikatakan lain. Gel dapat dikategorikan menurut dua sistem klasifikasi. Salah satu diantaranya membagi gel menjadi organik dan inorganik gel, dan yang lain membagi gel menjadi hidrogel (jeli) dan organogel. Hidrogel mengandung bahan yang terdispersi sebagai koloid atau larut dalam air,

seperti *bentonit*, *veegum*, *silica*, *alumina*, *pectin*, *tragacanth*, *sodium alginate*, *methylcellulose*, *sodium carboxymethylcellulose*, dan *pluronic F-127*. Sedangkan organogel meliputi hidrokarbon, lemak hewan/tumbuhan, basis sabun berlemak, dan hidrofilik organogel (*carbowax*) (Allen, 2002).

Hidrogel merupakan sediaan yang dapat dioleskan, yang terbentuk melalui pembengkakan terbatas bahan makromolekul organik atau senyawa anorganik. Hidrogel tergolong ke dalam kelompok besar heterogel kaya cairan (kandungan air 80-90 %). Hidrogel umumnya mengandung komponen bahan pembengkak, air, penahan lembab dan bahan pengawet. Penahan lembab yang ditambahkan, yang juga berfungsi sebagai pembuat lunak harus memenuhi berbagai hal. Pertama harus mampu meningkatkan kelembutan dan daya sebar sediaan dan kedua melindungi dari kemungkinan menjadi kering. Sebagai penahan lembab dapat digunakan gliserol, sorbitol, etilen glikol dan propilen glikol dalam konsentrasi 10-20%. Meskipun tidak seluruh pembentuk hidrogel dapat mengalami kontaminasi pembusukan bacterial, namun tindakan pengawetan tetap dibutuhkan bagi sediaan yang mengandung air, yang paling tepat adalah penggunaan metil paraben 0,075% dan propil paraben 0,025% (Voigt, 1984).

Nama lain dari HPMC antara lain: *hypromellose*, *methocel*, hydroxypropil methylcellulose, *metolose*, *pharmacoat*. HPMC secara luas digunakan sebagai suatu eksipien di dalam formulasi pada sediaan *topical* dan *oral*. Dibandingkan dengan metilselulosa, HPMC menghasilkan cairan lebih jernih. Hydroxypropil methylcellulose juga digunakan sebagai zat pengemulsi, agen pensuspensi, dan agen penstabil di dalam sediaan salep dan gel. Sifat merekat dari HPMC apabila

sediaan menggunakan bahan pelarut organik cenderung menjadi lebih kental dan merekat, terus meningkatnya konsentrasi juga menghasilkan sediaan yang lebih kental dan merekat (Rowe et al, 2006). Hydroxypropil methylcellulose secara umum diakui sebagai bahan tidak beracun dan tidak mengiritasi, walaupun konsumsi oral berlebihan mungkin mempunyai efek laksatif. Hydroxypropil methylcellulose dapat mengalami perubahan yang *reversible* dari sol menjadi gel dengan pemanasan dan pendinginan secara berturut-turut. Titik gel adalah 50-90°C, tergantung pada angka material. Hydroxypropil methylcellulose *incompatible* terhadap agen pengoksidasi (Wade and Weller, 1994).



**Gambar 1. Rumus Bangun hidroksipropil metil celulosa (Wade and Weller, 1994)**

Karakteristik Bahan pembuat gel:

a. HPMC

Pemerian : Serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau dan berasa.

Kelarutan : Dapat larut dalam air dingin, membentuk cairan yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, tetapi dapat larut di dalam campuran dari etanol dan diklorometane, campuran dari metanol dan dichloromethane, dan campuran dari alkohol dan air (Wade and Weller, 1994).

b. Metil Paraben

Pemerian : Hablur kecil, tidak berwarna/ serbuk hablur putih; tidak berbau atau berbau khas lemah; mempunyai sedikit rasa terbakar.

Kelarutan : Sukar larut dalam air, dalam benzena dan dalam karbon tetraklorida; mudah larut dalam etanol dan dalam eter (Anonim, 1995).

c. Propil Paraben

Pemerian : Hablur kecil atau hablur putih, tidak berwarna.

Kelarutan : Sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, dan dalam eter; sukar larut dalam air mendidih (Anonim, 1995).

d. Gliserin

Pemerian : Cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam/ tidak enak). Higroskopik; netral terhadap lakmus.

Kelarutan : Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap (Anonim, 1995).

e. Etanol

Pemerian : Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna. Bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah, dan mendidih pada suhu 78° C. Mudah terbakar.

Kelarutan : bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik (Anonim, 1995).



f. Air Murni

Pemerian : Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau (Anonim, 1995).

### 3. Kulit

a. Definisi kulit

Kulit merupakan suatu organ besar yang berlapis-lapis, dimana pada orang dewasa beratnya kira-kira delapan pon, tidak termasuk lemak. Kulit menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm<sup>2</sup> dan mempunyai bermacam-macam fungsi dan kegunaan. Kulit berfungsi sebagai pembatas terhadap serangan fisika dan kimia (Lachman dkk,1996).

Secara garis besar kulit tersusun atas tiga lapisan utama yaitu, epidermis, dermis dan subkutis. Lapisan epidermis terdiri dari lapisan stratum korneum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale. Lapisan dermis adalah lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastik dan fibrosa padat dengan elemen-elemen selular dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi pars papilare dan pars retikulare. Lapisan subkutis adalah kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dengan yang lain oleh trabekula yang fibrosa. Lapisan sel-sel lemak disebut penikulus adipose, berfungsi sebagai cadangan makanan. Di lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan getah bening (Hamzah dan Aisyah, 2007).

b. Absorpsi obat melalui kulit

Penetrasi perkutan yaitu perjalanan melalui kulit yang meliputi: disolusi suatu obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit, terutama stratum korneum (Martin et al, 1993).

Persamaan kecepatan difusi menurut hukum Fick I (Martin, 1993):

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \times A \times K (C_1 - C_2)}{V \times h} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

- $\frac{dC}{dt}$  = kecepatan difusi obat persatuan waktu
- D = koefisien difusi (cm<sup>2</sup>/ dt)
- A = luas permukaan membran (cm<sup>2</sup>)
- K = koefisien partisi
- V = viskositas zat
- h = ketebalan membran (cm)
- C<sub>1</sub> = konsentrasi obat dalam sediaan (g/ cm<sup>3</sup>)
- C<sub>2</sub> = konsentrasi obat yang dilepaskan (g/ cm<sup>3</sup>)

Difusi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor:

- 1) Konsentrasi obat : semakin besar konsentrasi zat aktif, difusi obat akan semakin baik.
- 2) Koefisien partisi : perbandingan konsentrasi dalam dua fase. Semakin besar koefisien partisi, semakin cepat difusi obat.
- 3) Koefisien difusi : semakin luas membran, koefisien difusi semakin besar, difusi obat akan semakin meningkat.
- 4) Viskositas : semakin besar viskositas (konsistensi) suatu zat, koefisien difusi semakin besar, dan difusi akan semakin lambat.

- 5) Ketebalan membran : semakin tebal membran, difusi akan semakin lambat  
(Martin, 1993).

#### **4. Luka Bakar**

##### **a. Patofisiologi**

Luka bakar disebabkan oleh perpindahan energi dari sumber panas ke tubuh. Panas tersebut mungkin dipindahkan melalui konduksi atau radiasi elektromagnetik. Luka bakar dikategorikan sebagai luka bakar termal, radiasi atau luka bakar kimiawi (Effendi, 1999). Luka bakar merusak kulit dan menyebabkan pecahnya permukaan kulit. Karenanya didefinisikan sebagai luka (Skeet, 1995).

##### **b. Klasifikasi luka bakar**

###### **1) Kedalaman luka bakar**

Luka bakar dapat digolongkan sebagai luka bakar derajat pertama, derajat kedua superfisial, dan derajat ketiga. Luka bakar yang merusak tulang, otot dan jaringan dalam dapat diklasifikasikan sebagai derajat keempat. Luka bakar akibat sengatan arus listrik menyebabkan robeknya jaringan dan digolongkan sebagai luka bakar derajat empat.

Luka bakar derajat pertama terbatas di epidermis, misalnya terbakar matahari. Terdapat eritema dan nyeri, tetapi tidak segera timbul lepuh. Penyembuhan terjadi secara spontan dalam 3-4 hari. Biasanya tidak timbul komplikasi.

Luka bakar derajat kedua superfisial meluas ke epidermis dan ke dalam lapisan dermis. Luka bakar ini sangat nyeri dan menimbulkan lepuh dalam beberapa menit. Biasanya sembuh tanpa meninggalkan jaringan

parut. Penyembuhan biasanya memerlukan waktu sebulan. Komplikasi jarang terjadi, walaupun mungkin timbul infeksi sekunder pada luka.

Luka bakar derajat kedua dalam meluas ke seluruh dermis. Folikel rambut mungkin utuh dan akan tumbuh kembali. Luka bakar jenis ini hanya sensitif parsial terhadap nyeri karena luasnya destruksi saraf-saraf sensorik. Namun, daerah disekitarnya biasanya mengalami luka bakar derajat kedua superfisial yang nyeri. Pada luka bakar jenis ini penyembuhannya memerlukan waktu beberapa minggu dan pembersihan (*debridement*) secara bedah untuk membuang jaringan yang mati. Biasanya diperlukan tandur kulit. Pada luka bakar ini selalu terjadi jaringan parut.

Luka bakar derajat ketiga meluas ke epidermis, dermis dan jaringan subkutis. Kapiler dan vena mungkin hangus dan aliran darah ke daerah tersebut berkurang. Saraf rusak sehingga luka tidak terasa nyeri. Namun, daerah di sekitarnya biasanya memperlihatkan nyeri seperti pada luka bakar derajat kedua. Luka bakar jenis ini mungkin memerlukan waktu berbulan-bulan untuk sembuh dan diperlukan pembersihan secara bedah dan penanduran. Luka bakar derajat ketiga membentuk jaringan parut dan jaringan tampak seperti kulit yang keras. Luka bakar derajat keempat meluas ke otot, tulang, dan jaringan dalam (Corwin, 2000).

### 3) Agen penyebab luka bakar

Luka bakar juga dapat diklasifikasikan berdasarkan agen yang menyebabkan terjadinya luka bakar, termasuk: termal, listrik, kimia, dan radiasi (Effendi, 1999).

c. Proses penyembuhan luka

1) Fase Inflamasi

Fase Inflamasi adalah fase yang berentang dari terjadinya luka bakar sampai 3-4 hari paska luka bakar. Dalam fase ini terjadi perubahan vaskular dan proliferasi selular. Daerah luka mengalami agregasi trombosit dan mengeluarkan serotonin. Mulai timbul epitelasi (Effendi, 1999)

2) Fase fibroblastik

Fase fibroblastik adalah fase yang dimulai pada hari ke 4-20 pasca luka bakar. Pada fase ini timbul fibroblast yang membentuk kolagen yang tampak secara klinis sebagai jaringan granulasi yang berwarna kemerahan (Effendi, 1999)

3) Fase maturasi

Fase maturasi pada fase ini terjadi proses pematangan kolagen. Pada fase ini terjadi pula penurunan aktivitas selular dan vaskular, berlangsung hingga 8 bulan sampai lebih dari 1 tahun dan berakhir jika sudah tidak ada tanda-tanda radang. Bentuk akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang berwarna pucat, tipis, lemas, tanpa rasa nyeri atau gatal (Effendi, 1999).

### **E. Landasan Teori**

Lendir bekicot (*Achatina fulica Fer*) diketahui mengandung *acharan sulfate* (Kim et al., 1996; Vieira et al., 2004) yaitu suatu glycosaminoglycan yang berfungsi untuk menyembuhkan luka (*wound healing*) (Im dan Kim, 2009).

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa gel lendir bekicot konsentrasi 3%, 5%, 7%, dan 9% dengan basis gel chitosan mempunyai

kemampuan menyembuhkan luka bakar, dengan waktu paling cepat selama 14 hari yaitu pada konsentrasi 9% (Anonim, 2008).

#### **F. Hipotesis**

Gel lendir bekicot terdiri dari hidrogel dan lendir bekicot yang mengandung glycosaminoglycan (GAGs) dapat menyembuhkan luka bakar dan perbedaan konsentrasi *gelling agent* HPMC menyebabkan perbedaan viskositas gel yang dapat mempengaruhi efek penyembuhan luka bakar pada kelinci jantan