

**PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL *ALOE VERA* TERHADAP KADAR
TRANSFORMING GROWTH FACTOR – β PADA ULKUS DIABETIKUM**

Studi Eksperimental Pada Mencit Jantan Balb/C yang diinduksi

Streptozotocin

Skripsi

Untuk memenuhi salah satu persyaratan
Guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Muhammad Bassam Farkhan Maulid

30101900126

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2023

SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL *ALOE VERA* TERHADAP KADAR
***TRANSFORMING GROWTH FACTOR* α – β PADA ULKUS DIABETIKUM**
Studi Eksperimental Pada Mencit Jantan Balb/C yang diinduksi
Streptozotocin

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Muhammad Bassam Farkhan Maulid
30101900126

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 21 Juli 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS

Pembimbing II



dr. R. Vito Mahendra E.M.Si.Med., Sp.B

Anggota Tim Penguji I



dr. Dimas Febriarto, Sp.OT,M.Kes

Anggota Tim Penguji II



Dr. dr. Chodidjah M.Kes

Semarang, 3 Agustus 2023

Universitas Islam Sultan Agung
Dekan



Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Muhammad Bassam Farkhan Maulid

NIM : 30101900126

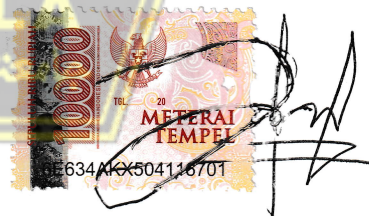
Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul:

**“PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL *ALOE VERA* TERHADAP KADAR
TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β PADA ULKUS DIABETIKUM**

**(Studi Eksperimental pada Mencit Jantan Balb/C yang diinduksi
Streptozotocin)”**

adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 21 Juni 2023



Muhammad Bassam Farkhan Maulid

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb.

Alhamdulillah robbil'alamin, puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberikan kesempatan, kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul, **“PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL ALOE VERA TERHADAP KADAR TRANSFORMING GROWTH FACTOR – β PADA ULKUS DIABETIKUM”** sebagai sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak, antara lain kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini.
2. dr. Eko Setiawan, Sp.B., selaku dosen pembimbing pertama dan dr. R. Vito Mahendra E,M.Si.Med., Sp.B., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, wawasan, arahan, motivasi, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Dimas Febriarto.,Sp.OT, M.Kes., selaku dosen penguji pertama dan Dr. dr. Chodidjah M.Kes., selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan

waktu untuk menguji dan memberikan bimbingan untuk perbaikan dan penyelesaian karya tulis ilmiah ini.

4. Keluarga tercinta Bapak Tarsono, Ibu Sunah Ati, S.Pi., serta adik Muhammad Faiq Ramadhan, Muhammad Fahmi Triafit, dan Farah Fadhilah Amalia Syabani yang telah memberikan kasih sayang, doa, fasilitas dan dukungan yang tiada henti selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
5. Keluarga Besar Laboratorium Anatomi FK Unissula
6. Kepada sahabat, partner Ifa Nur Safitri yang senantiasa membantu, menemani, dan memberikan semangat untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
7. Kepada teman terdekat penulis yaitu Indah Arumsari, Gabriel Natasya, Putri Dian Puspa, “*Daily Family*” (Dede Nurfatah, Faishal, Nava, Willy, dan Zaynmiswa), “*Moderator Band*” (Annisa Dita, Camila Ratnadilla, Centha Previcreta, Daffa Afif, Hayyu Adenia, Julia Salsa Kusuma, Mahardika Aditya, dan Sekar Ayu), “*Sapiderman*” (M. Adam, Mahardika Aditya, dan Mochammad Irvan) serta kawan “*Amygdala*” Annisa Dita yang telah membantu penelitian dan memberikan support dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini
8. Teman seperjuangan skripsi yaitu Corina Sinar, Julia Salsa Kusuma, dan Niar Al inayah yang selalu mendukung dan bersama-sama melakukan penelitian dan menyusun karya tulis ilmiah ini.
9. Seluruh pihak yang telah membantu penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini hingga akhir.

Semoga Allah SWT berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Semarang, 21 Juni 2023



Penulis

DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
INTISARI	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan masalah.....	4
1.3.Tujuan penelitian.....	4
1.4.Manfaat penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. <i>Aloe vera</i>	6
2.2.Diabetes Mellitus	10
2.3.Ulkus Diabetikum	14
2.4.TGF- β	37
2.5.Hubungan Antar Variabel	41
2.6.Kerangka Teori.....	43
2.7.Kerangka Konsep.....	44
2.8.Hipotesis.....	44
BAB III METODE PENELITIAN	45
3.1. Jenis penelitian	45
3.2.Variabel dan definisi operasional.....	46
3.3.Populasi dan sampel penelitian	48
3.4.Instrument penelitian.....	50
3.5.Cara penelitian	50
3.6.Tempat dan Waktu Penelitian	55
3.7.Alur penelitian.....	56
3.8.Analisis data.....	57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	58

4.1. Hasil penelitian.....	58
4.2. Pembahasan.....	62
4.3. Keterbatasan penelitian	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1. Kesimpulan	67
5.2. Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN.....	72



DAFTAR SINGKATAN

ABI	: <i>Ankle Brachial Index</i>
AGE	: <i>Advanced Glycosylated End Products</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblas Growth Factor</i>
DCTT	: <i>Diabetes Control and Complications Trial Assay</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
ECM	: <i>Extracelullar Matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GDP	: <i>Gula darah puasa</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
IBL	: <i>Integrated Biomedical Laboratory</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IG-1	: <i>Insulin Growth Factor 1</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
PaCO ₂	: <i>Partial Pressure of Carbon Dioxide</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>

PEDIS	: <i>Perfusion, Extent/Size, Depth/Tissue Loss, Infection, Sensation</i>
PMN	: <i>Polumorphonuclear Neutrophils</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PVD	: <i>Peripheral Vascular Disease</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SABC	: <i>Streptavidin Conjugate</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
STZ	: Streptozotocin
TBI	: <i>Toe Brachial Index</i>
TcPO ₂	: <i>Transcutaneous Oxygen Pressure</i>
TGF-β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth Factor</i>
WHO	: World Health Organization

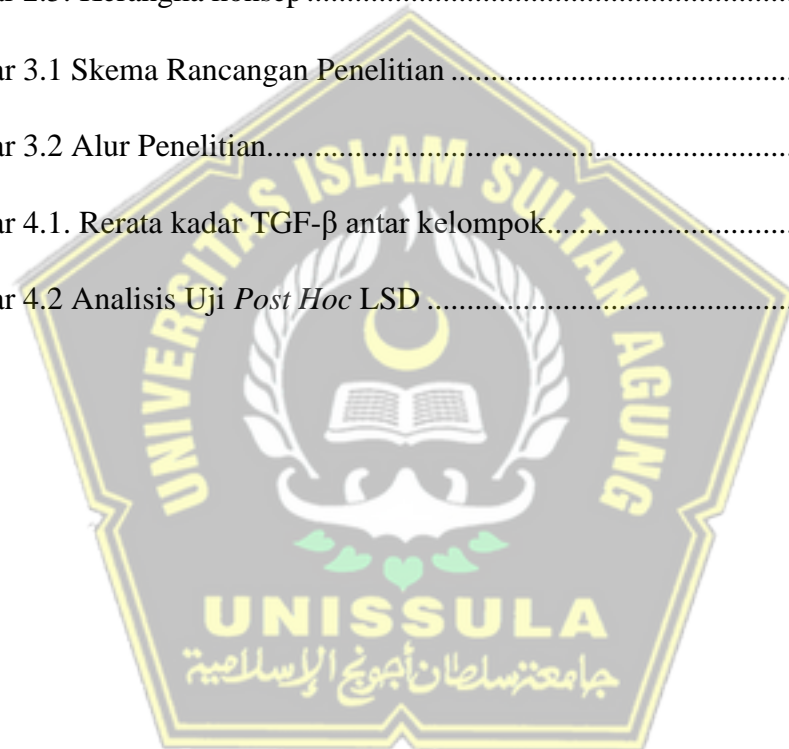


DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Glukosa Darah Puasa	13
Tabel 2.2 Kriteria Glukosa Plasma 2 jam setelah tes toleranso glukosa oral ...	14
Tabel 2.3 Kriteria Hemoglobin A1c	14
Tabel 2.4 Klasifikasi <i>Peripheral Vaskular Disease</i>	20
Tabel 2.5 Klasifikasi Meggitt-Wagner pada Ulserasi Kaki	23
Tabel 2.6 Klasifikasi <i>University of Texas</i> pada ulkus diabetikum kaki.	24
Tabel 2.7 Klasifikasi Sistem PEDIS	24
Tabel 2.8 Kriteria Infeksi	35
Tabel 4.1. Rerata kadar TGF- β antar kelompok	59
Tabel 4.2. Analisis uji normalitas dan homogenitas sebelum transformasi data .	60
Tabel 4.3. Analisis uji normalitas dan homogenitas setelah transformasi data ..	60
Tabel 4.4. Analisis uji parametrik <i>one way anova</i>	61
Tabel 4.5. Analisis Uji <i>Post Hoc</i> LSD	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patogenesis Ulkus Diabetikum pada Kaki	22
Gambar 2.2 Gangguan Proses Penyembuhan Luka pada pasien DM	31
Gambar 2.3 Jalur Pensinyalan TGF- β	41
Gambar 2.4. Kerangka Teori.....	43
Gambar 2.5. Kerangka konsep	44
Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian	45
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	56
Gambar 4.1. Rerata kadar TGF- β antar kelompok.....	59
Gambar 4.2 Analisis Uji <i>Post Hoc</i> LSD	62



INTISARI

Aloe vera mengandung glukomanan. Polisakarida, gibberelin, dan *growth* hormon yang dapat merangsang proliferasi pada penyembuhan luka. Penggunaan topikal *aloe vera* dapat mempercepat sekresi *growth* hormon, salah satunya TGF- β dan mempersingkat waktu penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adakah pengaruh pemberian topikal *aloe vera* terhadap kadar TGF- β pada ulkus diabetikum.

Penelitian Eksperimental ini menggunakan 24 ekor mencit jantan galur Balb/C dengan menggunakan desain *Post-test Only Control group design*. Mencit diinduksi diabetes mellitus menggunakan Streptozotocin (STZ) dan dilakukan pembuatan luka pada punggung mencit menggunakan logam panas. Mencit dibagi menjadi 3 kelompok yaitu K (NaCl 0,9%), P1 (*aloe vera* 50%), dan kelompok P2 (*aloe vera* 100%). Mencit dilakukan masa adaptasi selama tujuh hari. Setelah perlakuan selama tujuh hari maka dilakukan pengukuran kadar TGF- β dengan metode ELISA serum mencit.

Rerata kadar TGF- β pada K ($48,806 \pm 12,111$ pg/ml); P1 ($34,344 \pm 5,438$ pg/ml); dan P2 ($70,663 \pm 34,360$ pg/ml). Setelah dilakukan analisis data dan transformasi data diperoleh distribusi data normal ($p > 0,05$) dan varian data homogen ($p > 0,05$), selanjutnya dengan uji beda *One Way Anova* menunjukkan hasil perbedaan kadar TGF- β $p = 0,04$ ($p < 0,05$). Kemudian data dianalisis dengan uji *Post Hoc Anova* metode LSD menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara K (NaCl 0,9%) dengan P1 (*aloe vera* 50%) dan P1 (*aloe vera* 50%) dengan P2 (*aloe vera* 100%) ($p < 0,05$), akan tetapi pada K (NaCl 0,9%) dengan P2 (*aloe vera* 100%) tidak menunjukkan perbedaan signifikan $p = 0,254$ ($p > 0,05$).

Berdasarkan analisis hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian topikal *aloe vera* terhadap kadar TGF- β pada ulkus diabetikum.

Kata kunci : *Aloe vera*; TGF- β ; Ulkus Diabetikum

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) atau orang menyebut dengan singkat sebagai diabetes adalah penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia (Banday *et al.*, 2020). DM ini disebabkan karena gangguan metabolisme pada organ pankreas. DM ini diklasifikasikan menjadi empat kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain (Lestari *et al.*,2021).

World Health Organization (WHO) memprediksi peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang besar pada beberapa tahun mendatang. Di Indonesia sendiri diprediksi terdapat peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Pusat data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan estimasi terakhir dari IDF pada tahun 2035 penderita diabetes di seluruh dunia mencapai 592 juta orang (PERKENI, 2021).

Pada pasien DM ini bisa terjadi berbagai komplikasi. Salah satu risiko yang mengancam pasien dengan penyakit DM ini adalah ulkus diabetikum. Insidensi terjadinya ulkus diabetikum setiap tahunnya mencapai 2% pada semua pasien dengan diabetes (Utia Detty *et al.*, 2020).

Ulkus diabetikum didefinisikan sebagai luka yang terjadi pada pasien diabetes yang berhubungan dengan neuropati, iskemia atau keduanya yang menyebabkan kerusakan pada jaringan dalam. Prevalensi terjadi ulkus diabetikum pada negara berkembang adalah 4-10% dengan 15% diantaranya

adalah terjadi pada ekstremitas bawah. Prevalensi terjadinya ulkus diabetikum di Indonesia mencapai 15% dengan angka amputasi hingga 30%. Angka tersebut menyebabkan perawatan rumah sakit hingga 80% untuk pasien DM (Oktorina *et al.*, 2019). Ulkus diabetikum ini sering terjadi pada pasien lanjut usia dengan 60-80% sembuh, 10-15% tetap aktif dan 5-24% diantaranya mengarah ke amputasi dalam jangka waktu 6-18 bulan setelah dinyatakan terkena ulkus diabetikum (Afzal Farooqi *et al.*, 2019).

Teknik perawatan luka digunakan untuk meningkatkan penyembuhan ulkus diabetikum. Ada banyak produk alami yang bisa digunakan untuk penyembuhan luka, salah satunya adalah penggunaan *aloe vera* untuk penyembuhan ulkus diabetikum. *Aloe vera* dipercaya memiliki efek pengobatan termasuk efek menyebabkan hipoglikemik, antiinflamasi, antibakterial, antifungal dan antiarthritis. Oleh sebab itu *aloe vera* banyak digunakan untuk membantu penyembuhan luka, termasuk ulkus diabetikum (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

Aloe vera terbukti bisa mempercepat penyembuhan luka bakar dan luka akut. *Aloe vera* mampu meningkatkan fase proliferasi termasuk proliferasi fibroblas, diferensiasi myofibroblas dan farmasi matriks ekstraselular (Ananda and Zuhrotun, 2017). *Aloe vera* sudah sejak lama digunakan dalam praktik pengobatan tradisional untuk menyembuhkan berbagai penyakit. *Aloe vera* ini banyak dimanfaatkan dalam berbagai sediaan seperti gel dan jus. Sediaan formulasi gel ini banyak digunakan untuk obat luka karena dinilai tahan lama, tidak berbau dan memiliki *visual* yang menarik (Vetnizah and Bayu, 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Afzal Farooqi *et al* (2019) pada pasien DM dengan ulkus diabetikum di ekstremitas bawah menyebutkan terdapat perbedaan yang signifikan terhadap efektifitas penyembuhan ulkus diabetikum pada pasien yang diberikan topikal *aloe vera* dibandingkan dengan *dressings* menggunakan NaCl (Afzal Farooqi *et al.*, 2019).

Proses penyembuhan merupakan proses yang berjalan secara kompleks. Penyembuhan luka dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk nutrisi, vitamin, hormon, oksigen dan faktor lingkungan. Banyak *growth* faktor yang berkontribusi pada penyembuhan luka, salah satunya adalah *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) yang dirilis tubuh karena adanya kerusakan jaringan akibat degranulasi platelet. *Transforming Growth Faktor – Beta* adalah faktor pertumbuhan yang memengaruhi penyembuhan luka dan memiliki 3 isoform yaitu TGF- β 1 hingga TGF- β 3. Makrofag, fibroblas, keratinosit dan trombosit merupakan sumber utama dari faktor pertumbuhan ini. TGF- β merupakan faktor pertumbuhan multifungsional pada penyembuhan luka dengan cara meregulasi, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel. Selain itu, TGF- β juga berfungsi untuk produksi matriks ekstraseluler dan modulasi sistem imun (Lichtman *et al.*, 2016). *Aloe vera* memiliki sifat regeneratif yang berkaitan dengan glukoman polisakarida. *Aloe vera* juga memiliki efek dengan reseptor TGF- β dan menstimulasi proliferasi dengan meningkatkan produksi kolagen. penelitian oleh Atiba *et al* (2010) pada tikus yang diinduksi DM dan dilakukan insisi pada punggung untuk selanjutnya dilakukan terapi pemberian *aloe vera* menunjukkan hasil yang signifikan pada kadar TGF- β dibandingkan

dengan tikus yang tidak dilakukan terapi pemberian *aloe vera* (Atiba *et al.*, 2011). Berdasarkan kepentingan diatas dan peran penting dari TGF- β maka kadar TGF- β ini perlu diamati selama proses penyembuhan ulkus diabetikum yang dilakukan pemberian *aloe vera* agar dalam proses pengobatan ini dapat menghasilkan proses penyembuhan luka yang cepat dan tepat.

1.2. Rumusan masalah

Adakah pengaruh pemberian topikal *aloe vera* terhadap kadar TGF- β pada serum mencit dengan ulkus diabetikum?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian topikal *aloe vera* terhadap kadar TGF- β pada penyembuhan ulkus diabetikum mencit.

1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian topikal *aloe vera* terhadap kadar TGF- β pada ulkus diabetikum dengan *aloe vera* 50% dan *aloe vera* 100% yang dibandingkan dengan kontrol.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis

Bagi penulis, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dalam penyembuhan dan perawatan ulkus diabetikum.

1.4.2. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi masukan bagi pelayanan Kesehatan dalam melakukan perawatan ulkus diabetikum.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Aloe vera*

2.1.1. Definisi dan sejarah *Aloe vera*

Aloe vera atau disebut juga lidah buaya merupakan tanaman yang termasuk dalam suku *Liliace* dan berasal dari Afrika serta dapat tumbuh mudah di daerah tropis dengan sedikit air. *Aloe vera* ini diduga masuk ke Indonesia pada abad ke-17. *Aloe vera* ini memiliki lebih dari 350 jenis. Terdapat tiga jenis *aloe vera* yang dibudidayakan secara komersil yaitu : *aloe varvadensis* Miller, *aloe ferox* Miller, dan *aloe chinensis*. Di Indonesia sendiri yang banyak dikembangkan adalah *aloe chinensis* yang berasal dari Cina. Sudah sejak lama *aloe vera* ini terkenal dengan sebutan “*The Miracle Plant*”. Tanaman ini banyak digunakan oleh berbagai bangsa seperti Kongo, Cina, dan Amerika sebagai obat untuk luka, rambut rontok, tumor, wasir dan laksansia (Luluk, 2020).

Aloe vera dipercaya berasal dari Bahasa Arab yaitu “Alloeh” atau Bahasa Ibrani “halal” yang berarti zat mengkilap yang pahit (Joseph and Raj, 2010). Pemanfaatan *aloe vera* sudah dikenal sejak lama. Menurut catatan ahli bumi dari Arab bernama Idris, *aloe vera* ini awalnya ditemukan di pulau Socotra (Yunani) dan dikenal sejak abad ke-4 SM. Orang Yunani pada awal tahun 333 SM mengidentifikasi sebagai pohon “pengobatan” dan orang-orang Cina mengenalnya sebagai “pohon suci”. Penggunaannya dalam bidang kosmetik juga sudah tercatat dalam *egyptian book of*

remedies. Penggunaan *aloe vera* dalam bidang farmasi pertama kali dilakukan oleh orang-orang Samaria pada tahun 1750 SM (Luluk, 2020).

2.1.2. Taksonomi

Secara taksonomi, *aloe vera* diklasifikasikan sebagai berikut

(Joseph and Raj, 2010):

Kingdom : *Plantae*

Order : *Asparagales*

Family : *Asphodelaceae*

Genus : *Aloe*

Species : *Aloe Vera*

2.1.3. Morfologi

Aloe vera merupakan tanaman dengan daun berbentuk segitiga dan berdaging serta pada tepinya bergerigi. *Aloe vera* ini memiliki bunga dengan bentuk tabung dan berwarna kuning serta mengandung banyak biji. *Aloe vera* ini terdiri dari tiga lapisan, yaitu 1) gel bening dimana pada bagian dalamnya mengandung 99% air dan sisanya terdiri dari glukomanan, asam amino, lipid, sterol, dan vitamin. 2) lapisan tengah lateks yang merupakan lapisan dengan getas kuning pahit dan mengandung antrakuinon dan glikosida. 3) lapisan tebal terluar yang terdiri dari 15-20 sel kulit yang mempunyai fungsi untuk melindungi dan mensintesis karbohidrat dan protein. Pada lapisan terluar ini terdapat pembuluh *xylem* dan *floem* yang

berfungsi untuk transport air dan zat pati dalam tumbuhan *aloe vera* (Surjushe *et al.*, 2008).

2.1.4. Kandungan Zat *aloe vera*

aloe vera memiliki kandungan 75 konstituen aktif yang potensial, yaitu:

1. Vitamin, *aloe vera* mengandung vitamin A (β -Carotene), vitamin C dan vitamin E yang berpotensi sebagai antioksidan. Selain itu ada vitamin B12, asam folat.
2. Enzym, *aloe vera* mengandung 8 enzim, yaitu. *Aliiase, alkaline phosphatase, amylase, bradykinase, carboxypeptidase, catalase, c ellulase, lipase dan peroxidase*. Enzim *bradikinas* ini mempunyai peran untuk mengurangi inflamasi berlebih ketika dioleskan ke kulit secara topikal. Enzim lain juga berperan dalam memecah lemak dan gula (Joseph and Raj, 2010).
3. Mineral, *aloe vera* mengandung mineral diantaranya yaitu sodium, potassium, kalsium, magnesium, mangan, tembaga, zinc, chromium dan zat besi. Magnesium laktat ini dapat menghambat histidine dekarboksilase yang berperan dalam munculnya histamin. Rilisnya histamin ini disebabkan oleh reaksi alergi dan dapat menyebabkan nyeri dan gatal.
4. Gula, *aloe vera* ini mengandung monosakarida berupa fuktoksa dan glukosa. Selain monosakarida, pada *aloe vera* ini juga banyak mengandung polisakarida yang disebut glukomanan.

Acemanan yang dikandung oleh *aloe vera* ini memiliki sifat anti alergi yang disebut Alprogen dan memiliki anti inflamasi.

5. *Antraquinones*, *aloe vera* ini memiliki 12 *Antraquinones* dimana *Antraquinones* ini adalah senyawa fenolik, senyawa ini memiliki efek sebagai analgesik, antibakteri dan antivirus.
6. Asam lemak, senyawa ini memiliki fungsi anti inflamasi dan analgesik
7. Hormon, terdapat dua hormon yang dikandung oleh *aloe vera* yaitu *auxins* dan *gibbereliins* dimana hormon ini membantu dalam proses penyembuhan luka dan memiliki efek anti inflamasi
8. Asam amino esensial, *aloe vera* ini mengandung tujuh asam amino esensial. *Aloe vera* mengandung *lignin* dan zat *inert*, senyawa ini dimasukan dalam sediaan topikal dan dapat meningkatkan efek penetrasi ke dalam kulit. *Aloe vera* mengandung saponin, dimana senyawa ini merupakan zat sabun dan memiliki sifat pembersih dan antiseptik (Surjushe *et al.*, 2008).

2.1.5. Peran *aloe vera* terhadap penyembuhan luka

Aloe vera mengandung glukomanan. Polisakarida, gibbereliin, dan *growth* hormon. Interaksi antara reseptor *growth* hormon dan fibroblas merangsang proliferasi yang akan meningkatkan sintesis kolagen setelah penggunaan *aloe vera* baik topikal maupun oral. Sediaan gel *Aloe Vera* ini

bukan hanya meningkatkan kandungan kolagen pada luka namun juga mengubah komponen kolagen dan meningkatkan proses penyembuhan (Surjushe *et al.*, 2008).

Ekstrak *aloe vera* memiliki kandungan *mannose-6-phosphate* dan polisakarida yang dapat mempromosikan proliferasi fibroblas yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Ananda and Zuhrotun, 2017). *Aloe vera* juga dapat menginisiasi angiogenesis dan perbaikan jaringan kulit yang mengalami luka dengan meregulasi *Vascular endothelial growth Factor* (VEGF) dan ekspresi dari TGF- β yang dilepaskan oleh platelet, makrofag dan fibroblas (Refiani *et al.*, 2021).

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Definisi

Diabetes Mellitus adalah kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. DM dapat dicurigai pada pasien dengan gejala klasik 4P yaitu sulit menelan (polifagia), sering haus (polidipsia), sering berkemih (poliuria), dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas (PERKENI, 2021).

2.2.2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Secara garis besar berdasarkan dari etiopatogenesisnya DM dibagi menjadi 2 kelompok yaitu :

1. Diabetes Mellitus tipe 1

DM tipe 1 merupakan Penyakit autoimun kronik yang ditandai dengan terjadinya destruksi pada sel beta pankreas yang diakibatkan karena kekurangan hormon insulin secara absolut (Thomas *et al.*, 2016). DM tipe 1 ini dapat menyerang berbagai usia terutama pada anak-anak dan usia muda. Untuk dapat mengontrol gula darah pada pasien yang mengalami diabetes tipe 1 ini dibutuhkan injeksi insulin. tanpa adanya injeksi insulin ini maka kadar gula darah pada penderita akan tinggi dan dapat menimbulkan kematian (PERKENI, 2021).

2. Diabetes Mellitus tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 adalah kondisi dimana terjadi resistensi dan inadekuat respon insulin atau *relative insulin deficiency*. DM juga dapat menjadi penyakit sekunder karena penyebab lain seperti defek genetik pada fungsi sel beta, defek genetik pada aktivitas insulin, penyakit pankreas atau karena konsumsi obat-obatan tertentu (Thomas *et al.*, 2016).

Berdasarkan PERKENI tahun 2021 disebutkan klasifikasi DM sebagai berikut :

1. Diabetes Mellitus tipe 1

DM tipe 1 disebabkan oleh destruksi sel- β pankreas, bisa karena autoimun atau idiopatik

2. Diabetes Mellitus tipe 2

DM tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin atau karena defisiensi insulin

3. Diabetes Mellitus gestasional

DM gestasional adalah diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

4. Diabetes tipe lain

Diabetes tipe lain meliputi sindroma monogenik atau Penyakit eksokrin pankreas yang disebabkan karena obat atau zat kimia lain meliputi penggunaan kortikoid dan biasa terjadi pada penderita HIV/AIDS atau pasien transplantasi organ (PERKENI, 2021).

2.2.3. Kriteria Diagnostik DM

Diagnosis DM ini dapat ditegakan apabila pada pasien terdapat gejala klasik yang dikenal dengan 4P. gejala klasik DM yaitu, (polifagia), sering haus (polidipsia), sering berkemih (poliuria), dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas disertai kriteria glukosa plasma darah vena menggunakan alat glukometer dan nilai HbA1c sebagai berikut :

2.2.3.1. Glukosa plasma sewaktu

Pemeriksaan glukosa darah ini dilakukan tanpa waktu tertentu. Pasien yang terdiagnosis DM apabila memiliki nilai Glukosa darah sewaktu (GDS) sebesar 126 mg.dl atau lebih (PERKENI, 2021).

2.2.3.2. Glukosa darah puasa

Menurut PERKENI, Glukosa Darah Puasa (GDP) normal adalah 70 – 99 mg/dl. Nilai glukosa darah puasa ini bisa didapat pada darah pasien yang tidak mengonsumsi kalori minimal 8 jam (PERKENI, 2021).

Tabel 2.1 Kriteria Glukosa Darah Puasa (PERKENI, 2021).

Kriteria	Glukosa darah puasa (mg/dl)
Diabetes	≥ 126
Pre – diabetes	100 – 125
Normal	70- 99

2.2.3.3. Glukosa plasma 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral

Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) merupakan pemeriksaan glukosa darah yang dilakukan setelah 2 jam mengonsumsi glukosa sebanyak 75 gram. Pemeriksaan ini dilakukan guna mengevaluasi kemampuan tubuh dalam melakukan metabolisme gula yang dikonsumsi dalam tubuh (PERKENI, 2021.).

Tabel 2.2 Kriteria Glukosa Plasma 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral
(PERKENI, 2021).

Kriteria	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dl)
Diabetes	≥ 200
Pre – diabetes	140 -199
Normal	70 - 139

2.2.3.4. Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengukur kadar hemoglobin yang berikatan dengan glukosa darah dengan menggunakan metode yang diverifikasi oleh oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial Assay* (DCTT) (PERKENI, 2021).

Tabel 2.3 Kriteria Hemoglobin A1c (PERKENI, 2021).

Kriteria	HbA1c (%)
Diabetes	$\geq 6,5$
Pre – diabetes	5,7 – 6,4
Normal	$< 5,7$

2.3. Ulkus Diabetikum

2.3.1. Definisi ulkus diabetikum

Ulkus diabetikum didefinisikan sebagai adanya infeksi, ulserasi atau adanya kerusakan jaringan dalam yang terkait dengan terdapatnya kelainan

neurologis dan berbagai penyakit arteri perifer yang terjadi di ekstremitas bawah pada pasien dengan Penyakit DM (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018). Dengan adanya kondisi neuropati dan iskemia ataupun keduanya, pasien akan rentan terjadi infeksi (Ranjitkar *et al.*, 2018). Ulkus diabetikum ini ditandai oleh adanya trias klasik yaitu neuropati, iskemia dan infeksi. Pada pasien DM terjadi gangguan pada mekanisme metabolisme sehingga meningkatkan risiko infeksi dan penyembuhan luka yang buruk karena terdapat penurunan respon sel dan faktor pertumbuhan dan terdapat penurunan aliran darah perifer (Ranjitkar *et al.*, 2018). Ulkus diabetikum pada kaki ini merupakan komplikasi paling serius pada pasien DM. Tanpa perawatan yang tepat, ulkus diabetikum dapat menyebabkan pasien dirawat inap, amputasi, dan kematian (Bus *et al.*, 2020).

Prevalensi ulkus diabetikum pada penderita DM sekitar 4-10% dan terjadi 1,5-3,5% lebih rendah pada anak muda dan 5-10% lebih tinggi pada pasien yang lebih tua. Mayoritas (60-80%) penderita ulkus kaki akan sembuh, 10-15% akan tetap aktif dan 5-24% berakhir dengan amputasi dalam jangka waktu 6-18 bulan setelah evaluasi pertama (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

2.3.2. Faktor risiko DM

Faktor risiko terjadinya ulkus diabetikum yaitu jenis kelamin laki laki, pasien mengalami DM dalam jangka waktu yang lama, adanya neuropati perifer yang dapat menyebabkan hilangnya sensasi protektif pada kaki, deformitas struktural kaki, terbatasnya mobilitas sendi, penyakit arteri

perifer, komplikasi mikrovaskular, kadar HbA1c yang tinggi, dan onikomikosis (Wangnoo, 2016).

Pasien DM yang merokok juga menjadi faktor risiko terjadinya ulkus diabetikum karena merokok memiliki keterkaitan yang kuat dengan penyakit arteri perifer dan neuropati (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

2.3.3. Etiologi dan patogenesis Ulkus Diabetikum

Ulkus diabetikum terjadi dikarenakan adanya dua atau tiga faktor risiko. Pada pasien terdiagnosis DM dengan faktor risiko utama kejadian ulserasi kaki adalah hilangnya sensasi karena adanya neuropati diabetik dan penyakit pembuluh darah perifer (Schaper *et al.*, 2020).

2.3.3.1. Neuropati perifer

Neuropati adalah penyakit yang dapat menyebabkan adanya gangguan sensorik, motorik dan otonom pada sistem saraf. Tanda dan gejala yang muncul yaitu tidak berfungsinya saraf perifer pada penderita tanpa adanya penyebab lain yang menjadi salah satu penyebab utama terjadi ulkus diabetikum pada kaki (Thomas *et al.*, 2016).

Kerusakan pada innervasi motorik tungkai ini akan menyebabkan atrofi otot yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara fleksi dan ekstensi tungkai. Serta dapat menyebabkan menurunnya mobilitas pada sendi tungkai sehingga mengakibatkan deformitas pada tungkai, perubahan titik tumpu berat badan pada kaki, gangguan cara berjalan yang

mengakibatkan peningkatan beban mekanik yang abnormal pada kaki dan menghasilkan tekanan tinggi pada beberapa area kaki (Schaper *et al.*, 2020).

Secara bertahap, keadaan ini akan menyebabkan kerusakan pada kulit dan terbentuknya ulserasi. Selain itu neuropati otonom pada tungkai juga akan mengurangi aktivitas kelenjar minyak dan kelenjar keringat sehingga akan mengurangi kelembaban kaki dan kaki akan menjadi rentan terluka. Penurunan kelembaban pada kaki ini ditandai dengan adanya penebalan pada kulit kaki atau yang disebut juga kalus. Tidak hanya itu, gangguan sensorik pada pasien DM juga akan mengakibatkan penurunan sensasi terhadap nyeri, suhu dan tekanan, sehingga pada pasien DM seringkali tidak menyadari apabila terjadi luka dan tanpa penanganan yang cepat, kondisi luka akan semakin memburuk (Rosyid, 2017).

Terdapat 5 hipotesis yang mendasari terjadinya neuropati pada penderita DM, yaitu :

- a. Hipotesis stress oksidatif, adanya peningkatan pembentukan radikal bebas karena hiperglikemia akan menyebabkan disfungsi sel endotel dan menyebabkan efek neurotoksik sehingga akan terjadi kerusakan saraf
- b. Hipotesis *neurotrophic*, adanya penurunan *neurotrophic* faktor seperti *Nerve Growth Factor* (NGF), *neurotrophin – 3*, *neurotrophin 4/5* dan *Insulin Growth Factor* (IGF-1) yang diperlukan untuk sel saraf pada penderita hiperglikemia

- c. Hipotesis mikrovaskular, insufisiensi mikrovaskular karena tidak adekuatnya vasokonstriksi dan vasodilatasi yang menyebabkan terjadinya iskemia absolut dan relatif pada sistem saraf penderita DM.
- d. Hipotesis imun, adanya beberapa autoantigen yang menginduksi respon imun seperti antibodi antifosfolipid dan autoantibodi terhadap *ganglioside* pada penderita DM
- e. Hipotesis metabolik, keadaan hiperglikemia persisten dan defisiensi insulin dapat memicu perubahan jalur sorbitol, peningkatan pembentukan *Advanced Glycosylated End Products* (AGE) dan peningkatan stress oksidatif yang menyebabkan disfungsi sel saraf (Thomas *et al.*, 2016).

2.3.3.2. *Peripheral Vascular Disease*

Peripheral Vascular Disease (PVD) merupakan keadaan menyempitnya pembuluh darah pada ekstremitas bawah sehingga pada ekstremitas bawah mengalami kekurangan suplai darah. Penyakit ini dapat ditemukan pada pasien diabetes maupun non diabetes (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018). Perkembangan PVD ini terjadi secara bertahap dimana terjadi penyempitan, pelemahan dan peradangan berkepanjangan dalam mikrosirkulasi dan mengarah pada penebalan kapiler sehingga elastisitas kapiler terganggu dan menyebabkan iskemia (Perez-Favila *et al.*, 2019).

PVD ditandai dengan adanya klaudikasio intermiten, tidak adanya denyut perifer pada kaki, dan adanya tanda penurunan perfusi ekstremitas

seperti menurunnya suhu kulit kaki, menipisnya kulit kaki, berkurangnya rambut kulit kaki, dan warna kulit yang kebiruan. Tanda klinis ini terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan darah untuk melakukan metabolisme sel (Perez-Favila *et al.*, 2019).

Terdapat 2 sistem penilaian untuk menentukan derajat pada PVD yaitu sistem Fontaine dan Rutherford. Klasifikasi ini berdasarkan tingkat keparahan gejala dan tanda klinis seperti ulserasi maupun gangrene

Sistem Fontaine ;

- a. Stage I : asimtomatik atau adanya keluhan mati rasa dan kaki mudah lelah karena adanya stenosis a. femoralis setinggi ductus hunteri, tetapi sirkulasi darah di sisi lateral melalui a. femoralis profunda adekuat untuk kebutuhan perfusi pada tungkai
- b. Stage II : adanya klaudikasio intermiten, dengan subklasifikasi
 - a. IIa : dapat berjalan tanpa gejala selama >250m
 - b. IIb : dapat berjalan tanpa gejala selama <250m
- c. Stage III : adanya nyeri saat tungkai istirahat, nyeri dapat terjadi konstan dan sangat intens terutama saat malam hari dan rasa nyeri resisten terhadap analgesik. Prognosis buruk, setengah dari pasien pada derajat ini akan diamputasi dalam 5 tahun kedepan
- d. Stage IV : adanya *gangrene* atau ulserasi (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

Sistem Rutherford membagi penyakit pembuluh darah perifer dan dibagi menjadi 7 kategori (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

Tabel 2.4 Klasifikasi *Peripheral Vascular Disease* : Sistem Fontaine dan Sistem Rutherford (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018)

Fontaine			Rutherford	
Stage	Deskripsi	Grade	kategori	Deskripsi
I	Asimptomatik	0	0	Asimptomatik
Ia	Klaudikasio ringan	I	1	Klaudikasio ringan
Iib	Klaudikasio ringan - berat	I	2	Klaudikasio sedang
		I	3	Klaudikasio berat
III	Nyeri saat istirahat	II	4	Nyeri saat istirahat
IV	Ulserasi atau gangren	III	5	Kerusakan jaringan minor
		III	6	Kerusakan jaringan mayor

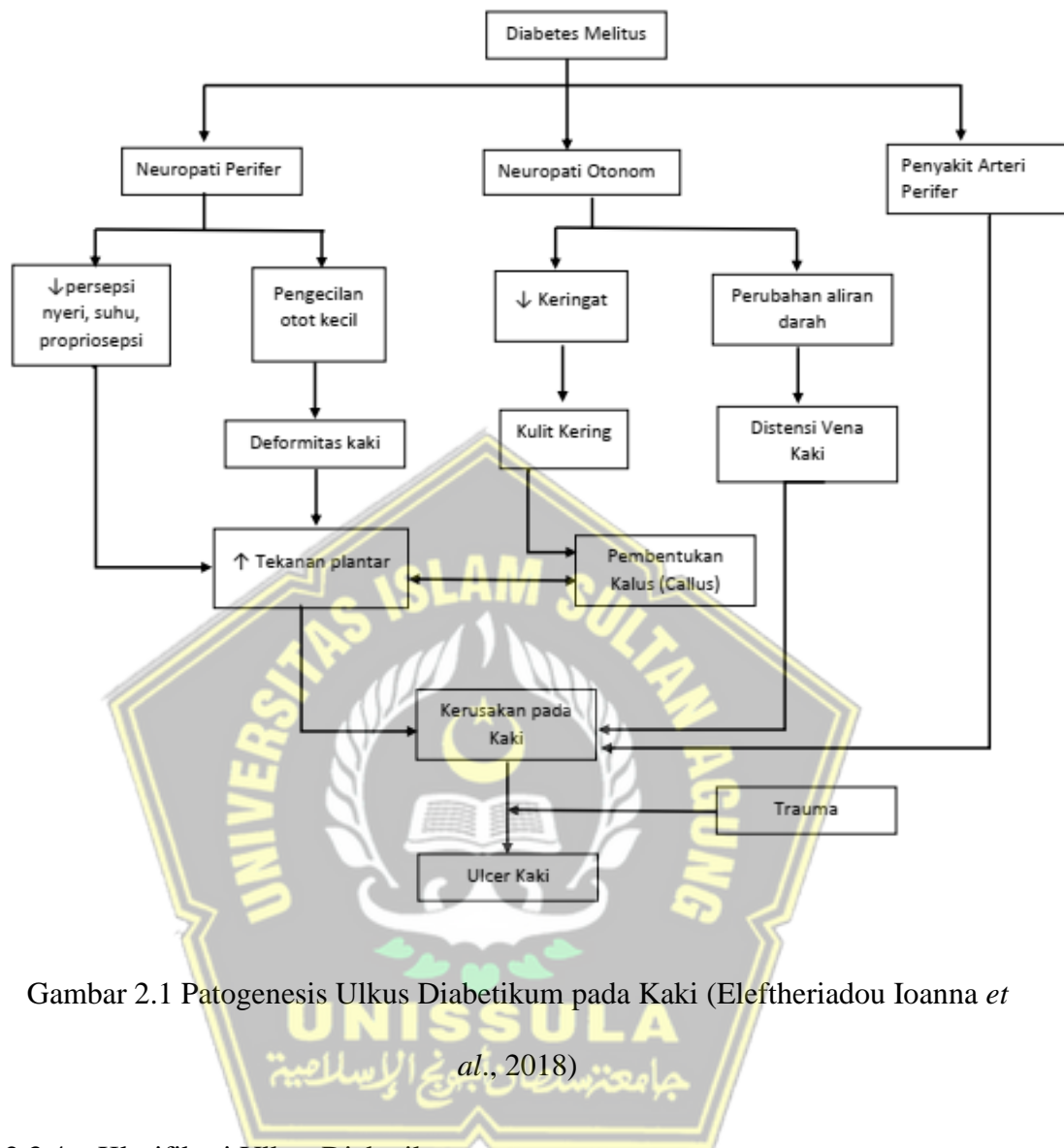
2.3.3.3. Infeksi

Setelah adanya ulkus pada kaki, ulkus tersebut rentan terkena infeksi dikarenakan adanya paparan lingkungan berkepanjangan. Faktor patogen yang memungkinkan adanya infeksi yaitu virulensi, defek sistem imun, gangguan fungsi kemotaksis dan fagositosis, gangguan imunitas adaptif seperti rendahnya serum faktor komplemen, dan produksi sitokin oleh monosit yang abnormal. Infeksi pada ulkus diabetikum kaki akan memperburuk proses penyembuhan luka hingga amputasi ekstremitas bawah pada pasien DM. Sekitar 58% pasien DM memiliki ulkus diabetikum.

kaki yang infeksi. Berbagai jenis mikroorganisme patogen dan non-patogen yang hidup di kulit manusia, 3 dari 5 mikroorganisme tersebut dapat ditemukan pada ulkus diabetikum kaki yang terinfeksi seperti bakteri

gram positif aerob (*staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium sp.*), bakteri gram positif anaerob (*enterococcus sp.*, *Propionibacterium sp.*, *streptococcus sp.*, *peptostreptococcus sp.*, *peptococcus sp.*), bakteri gram negatif aerob (*pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter sp.*), bakteri gram negatif anaerob (*proteus mirabilis*, *escherichia coli*, *bacteriodes sp.*) dan jamur (*candida sp.*). pada negara berkembang, prevalensi adanya bakteri gram negatif lebih tinggi terutama *pseudomonas aeruginosa* (Perez-Favila *et al.*, 2019).





Gambar 2.1 Patogenesis Ulkus Diabetikum pada Kaki (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018)

2.3.4. Klasifikasi Ulkus Diabetikum

Klasifikasi dari ulkus diabetikum ini dapat membantu manajemen terapi sehingga menghasilkan kesembuhan yang diharapkan. Klasifikasi Meggitt-Wagner adalah klasifikasi yang paling terkenal dengan sistem penilaian yang sudah divalidasi untuk ulkus diabetikum pada kaki. Namun, sistem penilaian menurut Meggitt – Wagner ini tidak dapat menilai adanya

infeksi, iskemia, dan status neuropati diabetik (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

Tabel 2.5 Klasifikasi Meggitt-Wagner pada Ulserasi Kaki (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018)

Grade	Deskripsi
Grade 0	Lesi pra atau pasca ulseratif yang sudah mengalami epitelisasi sempurna
Grade 1	Ulkus dangkal, terbatas pada dermis, tidak sampai subcutis
Grade 2	Ulkus meluas melalui subcutis dengan tendon atau tulang yang terlihat
Grade 3	Ulkus dalam dengan osteomyelitis dan abses
Grade 4	Ulkus dengan gangrene terlokalisasi
Grade 5	Ulkus dengan gangrene yang meluas

Selain adanya klasifikasi Meggitt-Wagner Universitas Texas juga melakukan pengkajian untuk menilai derajat ulkus diabetikum pada kaki. Penilaian ini mengevaluasi dari kedalaman ulkus seperti sistem Meggitt-Wargner dan menilai adanya infeksi serta iskemia. Ulkus tanpa komplikasi diklasifikasikan sebagai *stage A*, ulkus yang terinfeksi sebagai *stage B*, ulkus dengan iskemia sebagai *stage C* dan ulkus dengan infeksi dan iskemia sebagai *stage D*. Dengan menggunakan sistem penilaian ini, keadaan ulkus diabetikum pada kaki dapat dideskripsikan lebih jelas, mudah digunakan, serta sudah dapat menggolongkan adanya infeksi dan iskemia (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

Tabel 2.6 Klasifikasi *University of Texas* pada ulkus diabetikum kaki (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Stage A	Pre atau post ulserasi dengan epitelisasi sempurna	Ulkus dangkal, tanpa melibatkan tendon, kapsul atau tulang	Ulkus melibatkan tendon atau kapsul	Ulkus melibatkan tulang dan sendi
Stage B	Disertai infeksi	Disertai infeksi	Disertai infeksi	Disertai infeksi
Stage C	Disertai iskemia	Disertai iskemia	Disertai iskemia	Disertai iskemia
Stage D	Disertai infeksi dan iskemia	Disertai infeksi dan iskemia	Disertai infeksi dan iskemia	Disertai infeksi dan iskemia

International Working Group on the diabetic Foot juga mengusulkan sistem penilaian ulkus diabetikum yang diberi nama PEDIS (*P : Perfusion, E : Extent/Size, D : Depth/Tissue Loss, I : Infection, S : Sensation*).

Tabel 2.7 Klasifikasi Sistem PEDIS (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018).

Indikator	Derajat
<i>Perfusion</i>	Derajat 1 : Tidak ada gejala penyakit arteri perifer disertai <ul style="list-style-type: none"> - Denyut arteri kaki yang teraba atau - ABI 0,9 – 1,1 atau

-
- TBI > 0,6 atau
 - TcPO₂ > 60mmhg

Derajat 2 : Ada tanda dan gejala penyakit arteri perifer, tetapi tidak dalam keadaan iskemia kritis

- Adanya klaudikasio intermiten
- ABI <0,9 dengan *ankle pressure* >50mmHg atau
- TBI <0,6 dengan tekanan darah sistolik jari kaki >30mmHg atau
- TcPO₂ >60 mmHg atau
- Kelainan lain yang berhubungan dengan penyakit arteri perifer

Derajat 3 : Iskemia kritis pada ekstremitas yang diartikan sebagai berikut :

- Tekanan darah sistolik pergelangan kaki <50 mmHg atau
- Tekanan darah sistolik jari < 30mmHg
- TcPO₂ < 30mmHg

Extent/Size

Ukuran luka setelah dilakukan *debridement*

Depth/Tissue loss

Derajat 1 : Ulkus dangkal dan hanya sebatas lapisan dermis

Infection

Derajat 2 : Ulkus dalam hingga lapisan otot atau tendon

Derajat 3 : Ulkus hingga semua lapisan dibawah kulit sampai tulang dan sendi

Derajat 1 : tidak ada tanda dan gejala infeksi

Derajat 2 : infeksi hanya terjadi di kulit tanpa adanya tanda dan gejala sistemik atau maksimal 2 tanda dan gejala sistemik dibawah ini

- Edema lokal atau indurasi
- Eritem $>0,5$ – 2cm disekitar ulkus
- Nyeri
- Terasa hangat
- Terdapat *discharge* purulen

Penyebab lain inflamasi harus disingkirkan (trauma, gout, *acute chacro*t, *neuro-arthropathy*, fraktur, thrombosis, stasis vena)

Derajat 3 : eritem >2 cm disertai 1 tanda berikut ini :

- Edema
- Terasa hangat
- Adanya *discharge*

Derajat 4 : infeksi kaki dengan 2 atau lebih tanda berikut :

- Suhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$
-

-
- Denyut nadi >90x/menit
 - Laju respirasi >20x/menit
 - PaCO₂ < 32mmHg
 - Jumlah leukosit >12.000 atau <4000 mm⁻³

Sensation

Derajat 1 : tidak ada hilangnya sensasi protektif pada kaki

Derajat 2 : hilangnya sensasi protektif pada kaki ditandai dengan tidak adanya persepsi saat dilakukannya pemeriksaan pada kaki

- Tidak adanya persepsi tekanan saat diberikan 10gr monofilamen pada 2 atau 3 tempat di permukaan plantar kaki
- Tidak adanya sensasi getaran saat diberi getaran pada ibu jari kaki menggunakan garpu tala 128Hz



2.3.5. Penyembuhan Ulkus Diabetikum

Penyembuhan ulkus diabetikum ini berbeda dengan penyembuhan luka biasa atau luka yang terjadi pada orang normal. Proses penyembuhan pada ulkus diabetikum ini dibagi menjadi 4 fase, yaitu : Hemostatis, inflamasi, proliferasi dan remodelling (Perez-Favila *et al.*, 2019).

2.3.5.1. Hemostatis

Setelah cedera terjadi, tahap selanjutnya yang akan terjadi adalah vasokonstriksi. Selama fase ini trombosit akan kontak dengan *fibronectin* dan kolagen membentuk *fibrin clot* yang akan menghentikan perdarahan dan menghalangi masuknya mikroorganisme patogen. Selain itu, trombosit juga akan mensekresi *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)*, *Epidermal Growth Factor (EGF)*, dan $TGF-\beta 1$ yang bertindak sebagai kemoatraktan sel inflamasi dan meningkatkan respon imun adaptif pada fase inflamasi. Pada proses penyembuhan luka pada pasien DM, proses hemostatis akan terjadi hiperkoagulabilitas dan penurunan fibrinolisis (Perez-Favila *et al.*, 2019).

2.3.5.2. Inflamasi

Fase inflamasi dimulai dari adanya aktivasi respon sistem imun adaptif dan migrasi sel inflamasi seperti makrofag, sel T, monosit, sel mast, dan *neutrofil* untuk mengontrol patogen, regulasi *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan mendegradasi material asing yang masuk kedalam luka. Pada fase ini sel sel inflamasi akan mensekresi faktor pertumbuhan, sitokin dan ROS. Keseimbangan proses inflamasi ini dimediasi oleh agen pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Neutrofil bertindak sebagai agen pro-inflamasi karena dapat memproduksi ROS yang berfungsi sebagai inhibitor patogen dan dapat mensekresi kemoatraktan seperti VEGF dan sitokin *Interleukin 6 (IL-6)*, *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)* dan

Interleukin 1 (IL-1). Monosit yang sudah mengalami maturasi akan menjadi makrofag yang akan mensekresi sitokin pro inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α serta faktor pertumbuhan seperti *Basic Fibroblas Growth Factor* (bFGF), PDGF, dan VEGF yang akan menginisiasi proliferasi fibroblas, keratinosit, dan sel epitel melalui jalur MAPK dan PI3-AKT, PI3K-Akt-eNOS, NF-kB, dan FAK-ERK-MCP. Setelah sel sel baru membentuk jaringan karena aktivasi dari faktor pertumbuhan, makrofag dan sel T mensekresi sitokin anti inflamasi dan faktor pertumbuhan seperti *Interleukin 10* (IL-10) dan TGF- β untuk mensupresi respon pro inflamasi dan menyeimbangkan fase inflamasi pada daerah luka.. Pada pasien DM yang memiliki luka kronis, terdapat ketidakseimbangan sitokin inflamasi yang menyebabkan kelebihan ROS yang dapat menginduksi fase inflamasi yang berkepanjangan (Perez-Favila *et al.*, 2019).

2.3.5.3. Proliferasi

Pada tahap proliferasi terdiri dari 4 proses, yaitu angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, re-epitelisasi dan kontraksi luka. Seluruh proses pada tahap proliferasi ini dimodulasi oleh VEGF, PDGF, bFGF, dan TGF- β 1 (Perez-Favila *et al.*, 2019).

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang berfungsi untuk menyediakan oksigen dan faktor pertumbuhan untuk menginduksi pembentukan jaringan granulasi. Angiogenesis dirangsang oleh jalur bFGF, VEGF, dan TGF- β . VEGF berfungsi untuk proliferasi dan migrasi endotel dan maturasi pembuluh darah melalui jalur

MAPK dan PI3K-Akt-eNOS dan akan memproduksi ROS. Pada waktu yang sama, kadar ROS yang rendah akan merangsang proliferasi dan migrasi fibroblas serta meningkatkan produksi kolagen untuk mempersiapkan pembentukan jaringan granulasi dan penutupan luka. Pembentukan jaringan granulasi dan kolagen tipe III di stimulasi oleh bFGF dan TGF- β dan menyediakan tempat untuk migrasi fibroblas, keratinosit, dan pembentukan vaskuler (Perez-Favila *et al.*, 2019).

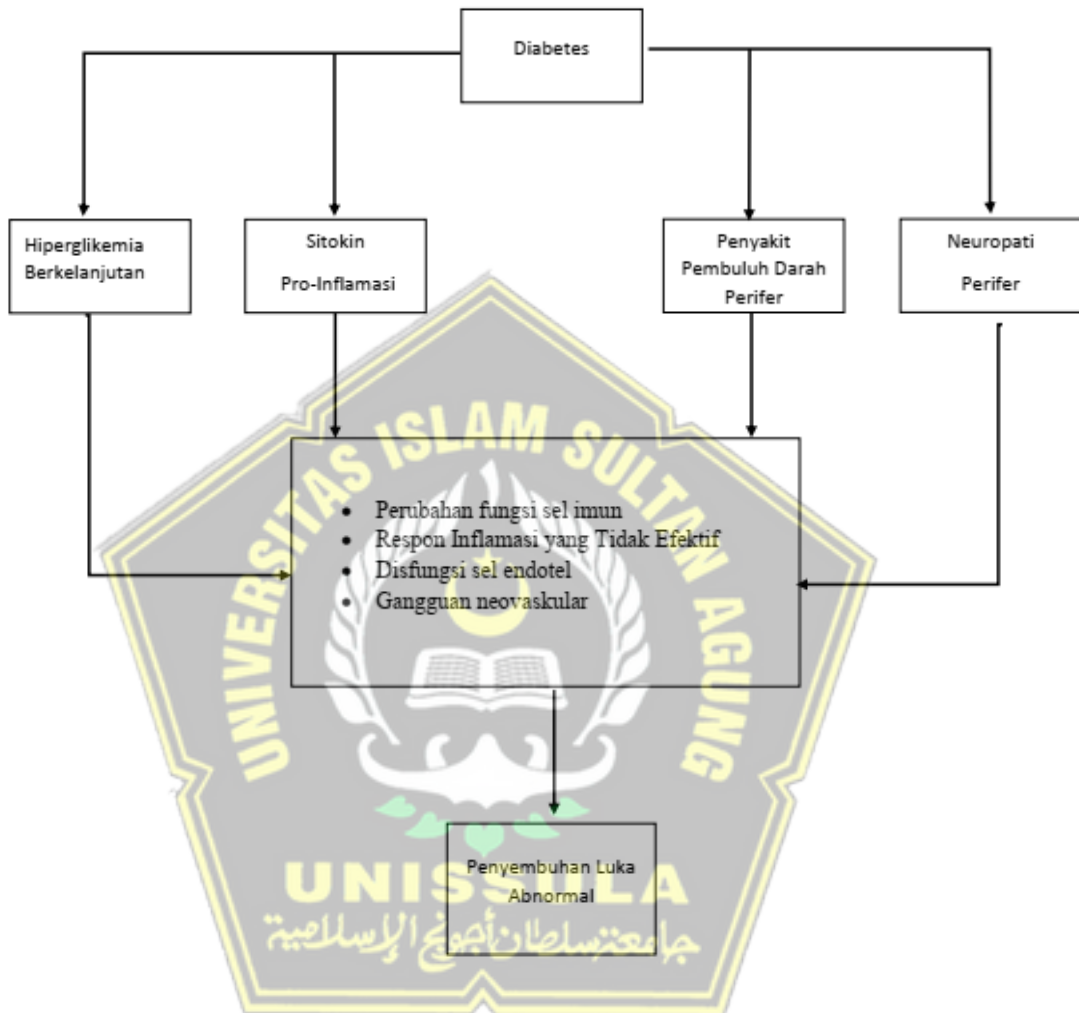
Reepitelisasi merupakan proses proliferasi dan migrasi keratinosit yang akan menstimulasi penutupan luka melalui jalur MAPK, FAK-paxillin, dan PI3K-Akt-mTOR. Kondisi hiperglikemia pada pasien DM menyebabkan penurunan kapasitas proliferasi sel, migrasi fibroblas dan keratinosit (Viaña-Mendieta *et al.*, 2022).

Migrasi yang abnormal akan memengaruhi proses epitalisasi. Pada pasien DM proses angiogenesis ini tidak optimal dibanding dengan orang normal sehingga akan terjadi penurunan darah (Perez-Favila *et al.*, 2019).

2.3.5.4. Remodelling

Fase ini dimulai satu minggu setelah penyembuhan luka dan berlangsung selama enam bulan. Pada fase ini, jaringan granulasi yang sudah terbentuk menjadi jaringan parut. Dalam proses ini, ROS memiliki peran aktif dalam meningkatkan ekspresi bFGF, memodulasi produksi kolagen, dan merombak *Extracelullar Matrix* (ECM) sedangkan pada pasien DM, fungsi fibroblas kurang optimal dalam proses penutupan luka

karena pasien DM tidak merespon aksi TGF- β dan adanya produksi ECM yang abnormal (Perez-Favila *et al.*, 2019).



Gambar 2.2 Gangguan Proses Penyembuhan Luka pada pasien DM (Rosyid, 2017)

2.3.6. Penatalaksanaan Ulkus Diabetikum

Perawatan standar ulkus diabetikum adalah dengan menutup luka. ulkus diabetikum pada kaki memerlukan tim dari berbagai bidang ilmu untuk mengevaluasi perfusi ke daerah ulkus yang memadai, kadar glukosa

dalam darah, mengatasi infeksi, mengurangi tekanan yang dapat meningkatkan risiko ulserasi (*offloading*), melakukan perawatan luka dan *debridement*, maupun tindakan bedah untuk mencegah komplikasi yang lebih berat dan meningkatkan tingkat kesembuhan pasien (Dinker R Pai, 2013).

2.3.6.1. *Debridement*

Debridement luka merupakan proses membuang jaringan nekrotik yang mati, benda asing, elemen bakteri, epidermal hiperkeratosis (*callus*) maupun debris yang dapat menghambat proses penyembuhan ulkus. *Debridement* luka ini menggunakan pisau bedah dan memotong semua jaringan yang tidak diinginkan seperti kalus dan jaringan yang sudah mati atau nekrotik sehingga dapat mengontrol inflamasi, menghilangkan bau tidak sedap, dan menstimulasi pembentukan jaringan granulasi. *Debridement* merupakan langkah penting dalam menangani ulkus diabetikum untuk mengubah lingkungan luka yang kronik menjadi luka yang akut untuk merangsang proses penyembuhan luka (Rosyid, 2017).

Terdapat beberapa jenis Teknik *debridement* luka pada praktik klinis saat ini seperti autolitik, enzimatik, biodebridement, mekanik, dan pembedahan

- a. *Autolytic Debridement*, salah satu teknik menghilangkan jaringan nekrotik dengan bantuan enzim endogen dalam tubuh, tidak menimbulkan rasa sakit, tetapi proses ini membutuhkan waktu yang lama.

- b. *Enzymatic Debridement*, salah satu teknik menghilangkan jaringan nekrotik menggunakan enzim proteolitik yang dirancang khusus seperti kolagenase, fibrinolisis, tripsin, dan kombinasi streptokinase-streptodornase.
- c. *Biodebridement*, teknik ini menggunakan maggot steril yang diletakkan di lokasi luka sehingga jaringan nekrotik pada luka dapat dicerna oleh maggot. Untuk terapi ini seringkali perlu dikombinasikan dengan teknik *debridement* lain setelah dilakukannya *biodebridement*.
- d. *Mechanic Debridement*, Teknik ini menggunakan balutan basah ke kering (*wet to dry*), tetapi pada teknik ini dapat merusak jaringan granulasi yang sehat dan dapat mengakibatkan nyeri
- e. *Surgical Debridement*, yaitu menghilangkan jaringan nekrotik dengan instrument bedah yang dilakukan oleh tenaga yang terlatih (Madhok *et al.*, 2013).

2.3.6.2. Dressings

Dressings adalah Tindakan untuk membalut luka dengan bahan yang digunakan secara topikal untuk melindungi luka dan membantu penyembuhan luka. Tujuan dilakukan balutan ini adalah untuk menyediakan lingkungan luka yang lembab sehingga dapat memfasilitasi migrasi sel dan mencegah kekeringan pada luka (Rosyid, 2017).

2.3.6.3. *Off loading*

Off loading ini adalah terapi untuk mengatasi pasien dengan ulkus diabetikum. Tujuannya adalah untuk menggeser tumpuan berat badan menjauhi dari sisi ulkus pada pasien yang memiliki ulkus di kaki, sehingga dapat mencegah trauma jaringan dan dapat memfasilitasi proses penyembuhan luka. Terapi ini dapat menstimulasi penyembuhan ulkus diabetikum pada kaki. Beberapa metode ini juga memungkinkan pasien ulkus diabetikum pada kaki untuk berjalan selama perawatan dan berguna untuk mengontrol adanya edema yang dapat mengganggu penyembuhan luka. Terapi *off loading* ini memiliki berbagai teknik seperti menggunakan gips, alas kaki khusus, tirah baring, penggunaan kursi roda dan lainnya (Rosyid, 2017).

2.3.6.4. Mengatasi infeksi

Ulkus diabetikum ini memungkinkan masuknya mikroorganisme dan mengakibatkan infeksi luka. Diagnosis ini dinilai berdasarkan kondisi klinis seperti adanya eritem, nyeri, suhu meingkat dan adanya pus. Infeksi ringan hingga sedang dapat disembuhkan dengan pemberian antibiotik oral seperti *cephalexin*, *amoxilin-clavulanic*, *moxifloxin* atau *clindamycin*. Pada infeksi berat karena infeksi polimikroba seperti *staphylococcus*, *streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *pseudomonas*, *enterococcus* dan *anaerobic bacteria* harus dirawat inap dan diberikan antibiotik secara intravena seperti *imipenem-cilastatin*, *B-lactam*, *B-lactamase (ampicillin-*

sulbactam dan *piperacilintazobactam*) dan *broad-spectrum cephalosporin* (Rosyid, 2017).

Tabel 2.8 Kriteria Infeksi (Rosyid, 2017).

Kategori	Kriteria
Infeksi ringan (<i>mild infection</i>)	Adanya eritem <2cm
Infeksi sedang (<i>moderate infection</i>)	Adanya eritem >2cm
Infeksi berat (<i>severe infection</i>)	Adanya infeksi sistemik

2.3.7. Peran *Aloe Vera* terhadap penyembuhan ulkus diabetikum

Berbagai faktor pertumbuhan berkontribusi terhadap penyembuhan luka, seperti TGF- β . Faktor ini dilepaskan di area luka setelah kerusakan jaringan melalui degranulasi platelet. Penyembuhan luka merupakan respon dinamis terhadap cedera dan membutuhkan interaksi antara jenis sel yang berbeda, protein struktural, dan faktor pertumbuhan. Makrofag, neutrofil dan sel fibroblas memiliki peran penting dalam penyembuhan luka (Takzaree *et al.*, 2016). Fibroblas mensekresi elemen jaringan ikat seperti kolagen dan proteoglikan yang menyebabkan penyembuhan tepi luka bersama-sama. Angiogenesis berperan dalam proses penyembuhan luka. Angiogenesis ini diinduksi oleh faktor kemotaktik ke sel endotel. TGF- β adalah sitokin yang memengaruhi regulasi sel, pertumbuhan, diferensiasi, angiogenesis, pembentukan matriks, ekstraseluler dan respon imun, TGF- β diekspresikan oleh sel trombosit, makrofag, limfosit, fibroblas dan keratinosit (Takzaree *et al.*, 2016).

Aloe Vera mengandung air yang berfungsi mencegah kulit dari kekeringan, khasiat *aloe vera* ini mirip dengan penyembuhan luka polisakarida hidrogel dan pita hidrokolid. persentase gula yang tinggi dalam gel dan potensi osmotik tinggi, menghambat pertumbuhan bakteri, Prostaglandin enzim hidrolisis dan bradikinin dalam gel *aloe vera* mengurangi rasa sakit dan peradangan. Penelitian telah menunjukkan anti-inflamasi dan efek moderasi dari faktor TGF- β pada peradangan kronis dan akut pada kulit yang baik. Sifat regeneratif *aloe vera* terutama terkait dengan polisakarida glukomanan, yang dapat memengaruhi reseptor faktor pertumbuhan fibroblas dan merangsang proliferasi dan akibatnya meningkatkan produksi kolagen (Takzaree *et al.*, 2016).

Aloe vera juga memiliki efek antimikroba, antivirus, antijamur, dan anti-inflamasi yang terbukti efektif dalam mencegah infeksi luka, TGF- β dapat mengurangi peradangan melalui penghambatan proliferasi dan aktivasi limfosit makrofag dan leukosit, proses ini terjadi secara bersamaan dalam merangsang dan mengaktifkan sel regeneratif untuk mempercepat proses penyembuhan luka (Takzaree *et al.*, 2016). *Aloe vera* mengandung glukomanan. Polisakarida, gibbereliin, dan *growth* hormon. Interaksi antara reseptor *growth* hormon dan fibroblas merangsang proliferasi yang akan meningkatkan sintesis kolagen setelah penggunaan *aloe vera* baik topikal maupun oral. Sediaan gel *Aloe Vera* ini bukan hanya meningkatkan kandungan kolagen pada luka namun juga mengubah komponen kolagen dan meningkatkan proses penyembuhan (Surjushe *et al.*, 2008).

2.4.TGF- β

2.4.1. Definisi TGF- β

Transforming Growth Faktor – Beta adalah faktor pertumbuhan yang memengaruhi penyembuhan luka dan memiliki 3 isoform yaitu TGF- β 1 hingga TGF- β 3. Makrofag, fibroblas, keratinosit dan trombosit merupakan sumber utama dari faktor pertumbuhan ini. TGF- β merupakan faktor pertumbuhan multifungsional pada penyembuhan luka dengan cara meregulasi, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel. Selain itu, TGF- β juga berfungsi untuk produksi matriks ekstraseluler dan modulasi sistem imun (Lichtman *et al.*, 2016).

TGF- β merupakan regulator bifungsional yang dapat menghambat ataupun merangsang proliferasi sel. TGF- β dapat mengatur berbagai peristiwa fisiologis secara normal, apabila terjadi gangguan pada pensinyalan TGF- β dapat menyebabkan penyakit seperti gangguan jaringan ikat, fibrosis, dan kanker (Morikawa *et al.*, 2016).

TGF- β 1 merupakan faktor penting selama proses penyembuhan luka. TGF- β 1 disekresi oleh sel trombosit selama respon akut pada luka dan berperan menjadi kemoatraktan bagi makrofag dan fibroblas ke lokasi luka (Morikawa *et al.*, 2016).

Penyembuhan luka yang normal merupakan proses yang kompleks dan melibatkan beberapa peristiwa yaitu (1) migrasi sel dan inflamasi, (2) proliferasi fibroblas dengan pembentukan jaringan granulasi dan deposisi

matriks ekstraseluler, dan (3) remodelling jaringan parut untuk jangka waktu yang lama (Morikawa *et al.*, 2016).

2.4.2. Peran TGF- β

TGF- β memiliki beberapa peran, yaitu :

2.4.3. Pensinyalan TGF- β untuk hemostatis epidermis

Pada kulit yang sehat, TGF- β 1 berpartisipasi dalam menjaga homeostasis jaringan dengan cara berperan sebagai sitokin penghambat pertumbuhan. Jalur TGF- β memengaruhi dan menghentikan siklus sel pada awal fase G1 melalui transkripsi yang dimediasi oleh protein smad (Ramirez *et al.*, 2014).

2.4.4. Pensinyalan TGF- β pada proses penyembuhan luka akut dan epitelisasi

TGF- β berperan dalam proses homeostatis epidermis dan juga berperan penting pada setiap fase penyembuhan luka. Semua isoform pada TGF- β berperan dalam penyembuhan luka dan reepitelisasi. Setelah terjadinya cedera akut, TGF- β 1 meningkat dan disekresi oleh keratinosit, trombosit, monosit, makrofag, dan fibroblas. TGF- β 1 berperan penting dalam menginisiasi fase inflamasi dan pembentukan granulasi jaringan serta menstimulasi kontraksi luka melalui induksi otot polos alfa aktin dalam fibroblas, dan menginduksi diferensiasi myofibroblas. Selanjutnya, TGF- β 1 juga terlibat dalam angiogenesis dengan meningkatkan faktor pertumbuhan endotel vaskuler dan TGF- β 1 juga mendorong migrasi keratinosit selama penutupan luka. Selain TGF- β 1, TGF- β 2 juga berperan

dalam semua tahap penyembuhan luka dan telah terbukti dapat mempercepat reepitelisasi. TGF- β 3 dapat membatasi pembentukan jaringan parut dan dapat meningkatkan kolagen. Beberapa studi menggunakan model luka pada hewan menunjukkan bahwa adanya peningkatan ekspresi TGF- β dan reseptornya pada epidermis daerah luka setelah (Ramirez *et al.*, 2014).

2.4.5. Supresi TGF- β pada luka kronis

Pada kondisi normal proses penyembuhan luka dicirikan dengan aktivasi jalur TGF- β . Beberapa studi menyebutkan bahwa adanya penurunan ekspresi ketiga isoform TGF- β , deregulasi gen target TGF- β dan hilangnya protein smad2 pada luka kronis. Selain itu ditemukannya juga adanya penurunan smad 7 sebagai inhibitor intrinsik TGF- β . Penelitian terkait adanya supresi jalur TGF- β pada epidermis luka kronis menandakan keratinosit tidak teraktivasi dan tidak berdiferensiasi dengan baik yang akan menimbulkan hiperproliferasi dan hiperkeratotik epidermis karena adanya ekspresi c-myc yang berlebih sehingga luka kronis dapat kehilangan kontrol sitostatiknya (Ramirez *et al.*, 2014).

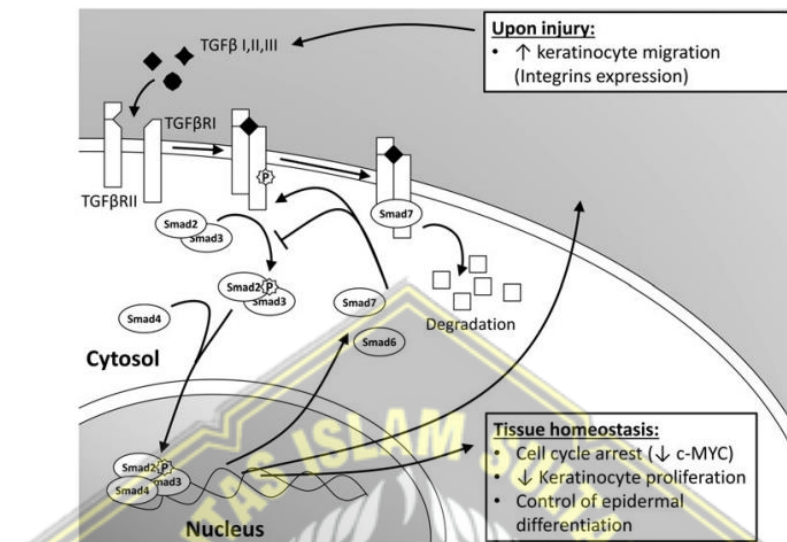
2.4.6. Jalur pensinyalan TGF- β

Migrasi dan proliferasi keratinosit selama proses epitelisasi diregulasi oleh beberapa faktor pertumbuhan termasuk TGF- β . Pada kulit yang sehat, sinyal TGF- β berperan dalam homeostasis jaringan melalui regulasi siklus sel keratinosit dan menghambat proliferasi. Pada proses

penyembuhan luka, TGF- β tidak hanya meregulasi proses epitelisasi tetapi juga meregulasi proses inflamasi, angiogenesis, dan pembentukan jaringan granulasi.

TGF- β merupakan sitokin pluripoten yang terdiri dari 3 isoform yaitu TGF- β 1, 2, dan 3 dengan TGF- β 1 yang berperan dominan dalam proses penyembuhan luka. Ketiga isoform ini diekspresikan di tempat yang berbeda pada tiap lapisan kulit. TGF- β 1 diekspresikan di stratum granulosum dan stratum corneum sedangkan TGF- β 2 dan TGF- β 3 diekspresikan pada stratum supra – basal yang mengindikasikan bahwa ketiga isoform tersebut memiliki fungsi yang berbeda. Semua isoform TGF- β diekspresikan sebagai molekul pro-peptida dalam bentuk laten yang dapat diaktivasi oleh protease, integrin, thrombospondin-1, ROS, dan pH yang rendah. Setelah teraktivasi TGF- β mengikat TGF- β reseptor II (TGF- β RII) transmembran, dilanjutkan dengan heterodimerisasi dan fosforilasi melalui serin/threonine kinase dari TGF- β reseptor I (TGF- β RI) transmembran. Mediator utama pensinyalan TGF- β adalah protein Smad. TGF- β RII yang sudah aktif mengikat dan memfosforilasi reseptor spesifik smad2 atau smad3 dilanjutkan dengan heterodimerisasi dengan smad4 lalu mengalami translokasi menuju nucleus. Selama di nukleus, kompleks smad yang teraktivasi menjadi faktor transkripsi yang akan meregulasi ekspresi gen target TGF- β . Inhibitor smad6 dan smad7 juga diinduksi oleh TGF- β . Inhibitor ini berfungsi untuk mencegah fosforilasi dan translokasi nukleus reseptor spesifik smad dan juga dapat

mendegradasi reseptor TGF- β sebagai umpan balik negative (Ramirez *et al.*, 2014).



Gambar 2.3 Jalur Pensinyalan *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) (Ramirez *et al.*, 2014).

2.5. Hubungan Antar Variabel

Diabetes Mellitus adalah kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. DM dapat dicurigai pada pasien dengan gejala klasik 4P yaitu sulit menelan (polifagia), sering haus (polidipsia), sering berkemih (poliuria), dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas (PERKENI, 2021).

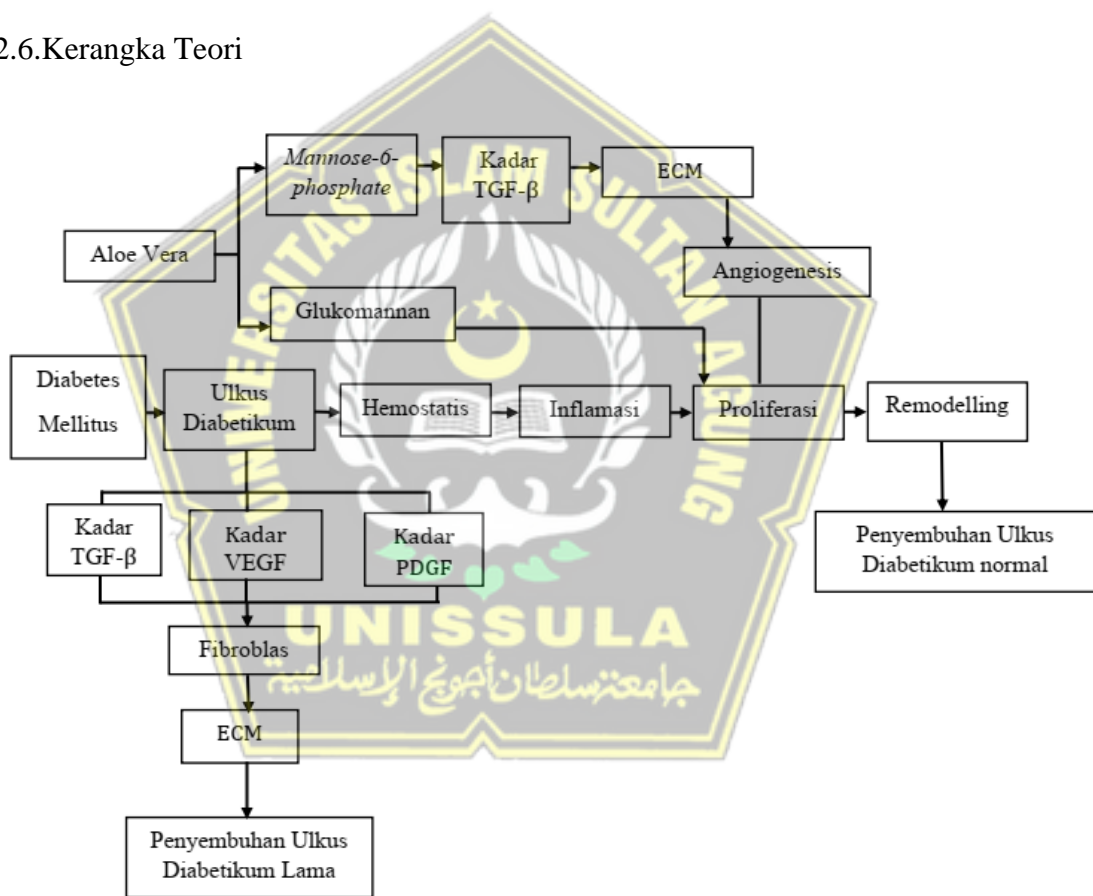
Ulkus diabetikum didefinisikan sebagai adanya infeksi, ulserasi atau adanya kerusakan jaringan dalam yang terkait dengan terdapatnya kelainan neurologis dan berbagai penyakit arteri perifer yang terjadi di ekstremitas bawah pada pasien dengan Penyakit DM (Eleftheriadou Ioanna *et al.*, 2018). Penyembuhan

ulkus diabetikum ini berbeda dengan penyembuhan luka biasa atau luka yang terjadi pada orang normal. Proses penyembuhan pada ulkus diabetikum ini dibagi menjadi 4 fase, yaitu : Hemostatis, inflamasi, proliferasi dan remodelling (Perez-Favila *et al.*, 2019). Pada pasien ulkus diabetikum, mereka mengalami keadaan hipoksia yang berkelanjutan. Keadaan ini diperkuat oleh respon inflamasi yang terjadi secara terus menerus dan mengakibatkan peningkatan ROS dan mengganggu proses penyembuhan luka. Penurunan *growth factor* juga terjadi pada pasien ulkus diabetikum seperti TGF- β dan PDGF. Salah satu yang mengalami penurunan adalah TGF- β yang memengaruhi proliferasi fibroblast dan menurunkan produksi kolagen. Penurunan TGF- β juga menyebabkan peningkatan IL-10 dan meningkatkan kerusakan jaringan yang menyebabkan keadaan inflamasi yang berkepanjangan dan menghambat keberhasilan penyembuhan luka. Keadaan inflamasi yang berkepanjangan ini juga kemungkinan disebabkan karena pada pasien ulkus diabetikum terjadi disregulasi angiogenesis dengan menurunkan VEGF dan meningkatkan inflamasi pada dasar luka (Burgess *et al.*, 2021).

Aloe vera mengandung glukomanan. Polisakarida, gibbereliin, dan *growth* hormon. Interaksi antara reseptor *growth* hormon dan fibroblas merangsang proliferasi yang akan meningkatkan sintesis kolagen setelah penggunaan *aloe vera* baik topikal maupun oral. Sediaan gel *Aloe Vera* ini bukan hanya meningkatkan kandungan kolagen pada luka namun juga mengubah komponen kolagen dan meningkatkan proses penyembuhan (Surjushe *et al.*, 2008). *Aloe vera* memiliki kandungan *mannose-6-phosphate* dan polisakarida yang dapat

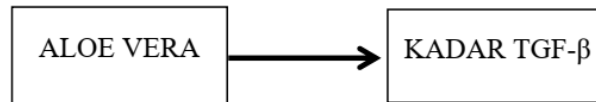
mempromosikan proliferasi fibroblas yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Ananda and Zuhrotun, 2017). *Aloe vera* juga dapat menginisiasi angiogenesis dan perbaikan jaringan kulit yang mengalami luka dengan meregulasi *Vascular endothelial growth Factor* (VEGF) dan ekspresi dari TGF- β yang dilepaskan oleh platelet, makrofag dan fibroblas (Refiani *et al.*, 2021).

2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka konsep

2.8. Hipotesis

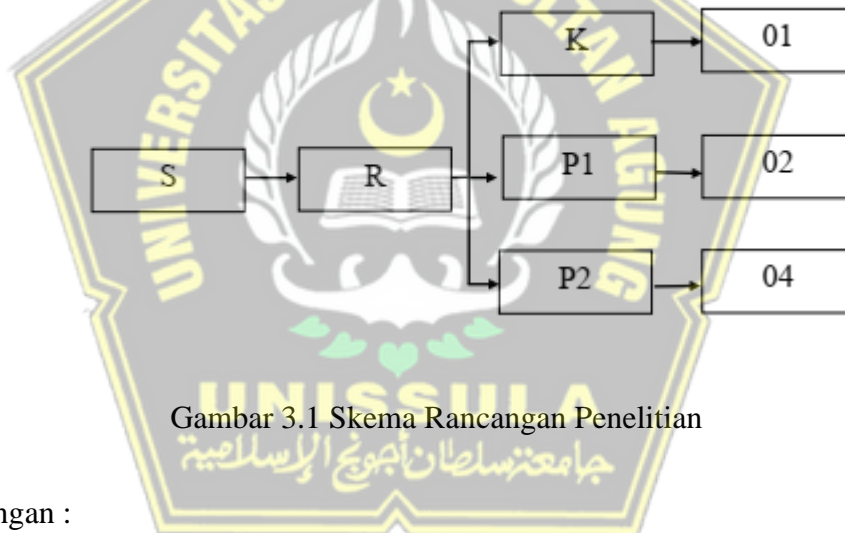
Terdapat pengaruh pemberian topikal *aloe vera* terhadap kadar TGF- β pada penyembuhan ulkus diabetikum mencit



BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan penelitian *Post-test Only Control group design*. Penelitian ini menggunakan 3 kelompok dengan rincian sebagai berikut 1 kelompok dengan pemberian NaCl 0,9%, 1 kelompok dengan pemberian topikal (dioleskan) *Aloe vera* 50%, dan 1 kelompok perlakuan dengan pemberian topikal (dioleskan) *Aloe vera* 100%.



Keterangan :

S : Sampel mencit jantan galur Balb/C 24 ekor

R : Randomisasi

K : Kelompok kontrol ulkus diabetikum + NaCl 0,9% terdiri dari 8 ekor mencit jantan galur Balb/C

P1 : Kelompok ulkus diabetikum + *aloe vera* 50% terdiri dari 8 ekor mencit jantan galur Balb/C

P2 : Kelompok ulkus diabetikum + *aloe vera* 100% terdiri dari 8 ekor mencit jantan galur Balb/C

O1 : Observasi kelompok ulkus diabetikum + NaCl 0,9%. Mencit diinduksi streptozotocin, dibuat luka, dialirkan NaCl 0,9%, serta diberi pakan dan minum standar

O2 : Observasi kelompok ulkus diabetikum + *aloe vera* 50%. Mencit diinduksi streptozotocin, dibuat luka, dioles *aloe vera* 50%, serta diberi pakan dan minum standar

O3 : Observasi kelompok ulkus diabetikum + *aloe vera* 100%. Mencit diinduksi streptozotocin, dibuat luka, dioles *aloe vera* 100%, serta diberi pakan dan minum standar

3.2. Variabel dan definisi operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian topikal *Aloe vera*

Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar TGF- β

3.2.2. Definisi Operasional

1. Pemberian topikal *Aloe vera*

Aloe vera merupakan *dressings* yang akan diberikan secara topikal pada kelompok perlakuan dengan cara dioleskan ke luka hingga menutup seluruh permukaan luka. Pemberian olesan *aloe vera* dilakukan selama 7 hari. Gel *aloe vera* didapatkan dengan cara mengupas daun *aloe vera* dan mengorek menggunakan sendok untuk mengambil gel.

Skala : Rasio

2. Kadar TGF- β

TGF- β adalah protein yang disekresikan pada serum mencit pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1, dan kelompok perlakuan 2 lalu dianalisis melalui *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Sampel ELISA menggunakan sampel darah dari sinus orbitalis mencit yang diambil menggunakan tabung hematokrit dan disentrifugasi pada 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Serum dikumpulkan pada hari ke-10 setelah perlakuan. Pengukuran kadar TGF- β dilakukan dengan mencampurkan *antibody monoclonal* TGF- β dan diukur dengan ELISA.

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan sampel penelitian

1. Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah mencit jantan (*Galur Balb/C*) yang dipelihara di Integrated Biomedical Laboratory (IBL) FK Unissula

2. Sampel penelitian dan besar sampel

Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit putih (*Galur Balb/C*). Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus quasi penelitian dengan perhitungan (Arifin and Zahiruddin, 2017):

$$n = DF/k + 1$$

$$\text{minimal } n = 10/k + 1$$

$$n = 10/3 + 1$$

$$n = 2.5 \sim 3$$

$$\text{maksimal } n = 20/k + 1$$

$$n = 20/3 + 1$$

$$n = 5$$

Keterangan :

n = jumlah sampel

DF = nilai rentang yang harus dicapai 10 – 20

K = jumlah kelompok perlakuan

Berdasarkan dengan perhitungan tersebut maka didapat jumlah sampel yang diperlukan minimal tiap kelompok adalah 3

ekor mencit dan maksimal 5 ekor mencit tiap kelompok, dengan persiapan sampel yang mengalami *drop out* adalah 3 ekor tiap kelompok, sehingga total sampel yang diperlukan tiap kelompoknya adalah 8 ekor dan jumlah yang diperlukan selama penelitian ini adalah 24 ekor. dengan kriteria sebagai berikut:

3. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

- a. Mencit putih (Galur Balb/C) jantan yang sehat.
- b. Berusia 2-3 bulan.
- c. Berat badan 25-30 gram.
- d. Pakan dan air *ad libitum*

4. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah :

- a. Mencit yang sudah pernah digunakan untuk penelitian sebelumnya.
- b. Mencit yang tidak berespons setelah diinduksi diabetes.
- c. Mencit yang sakit selama masa adaptasi.

5. *Droup Out*

Kriteria *drop out* pada penelitian ini adalah mencit yang mati selama penelitian

3.4. Instrument penelitian

3.4.1. Instrument

Instrument pada penelitian ini adalah ;

- a. Kandang mencit beserta tempat pakan dan minum
- b. Timbangan digital untuk menimbang berat mencit dan pakan mencit
- c. TGF- β ELISA kit
- d. Mikropipet
- e. Tabung darah Eppendorf
- f. Handscoen

3.4.2. Bahan penelitian

Bahan pada penelitian ini adalah :

- a. *Aloe vera*
- b. Aquades
- c. Streptozotocin (STZ)
- d. *Ketamine*
- e. EDTA



3.5. Cara penelitian

3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearence*

Ethical Clearence penelitian diajukan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Prosedur penelitian

Mencit jantan berjumlah 24 ekor dan masuk dalam kriteria inklusi dibagi menjadi 3 kelompok yang masing masing terdiri dari 8 ekor. Mencit tersebut diberikan waktu adaptasi dengan kondisi standar laboratorium dan ventilasi yang baik dengan waktu 7 hari dengan pemberian pakan dan minum *ad libitum* untuk menghindari hewan coba mengalami stress.

3.5.3. Proses pembuaatan mencit diabetik

Sebanyak 24 ekor mencit dilakukan induksi STZ pada hari ke-1 setelah masa adaptasi dengan cara :

1. Mencit berjumlah 24 ekor dipuasakan selama 20 jam untuk induksi diabetes
2. Mencit diinduksi diabetes dengan cara injeksi STZ 60mg/KgBB yang sudah dilarutkan dengan *citrate buffer* pH 4,5 dengan konsentrasi 0,01M secara intraperitoneal pada sisi perut mencit

3.5.4. Proses Uji Gula Darah

Seluruh sampel yang sudah diinduksi STZ dilakukan uji gula darah pada hari ke-4 dengan cara :

1. Masukkan mencit ke dalam selongsong sesuai ukuran tubuh mencit
2. Julurkan ekor mencit dari selongsong
3. Lakukan insisi 0,2-2cm dari pangkal ekor pada vena lateralis mencit dengan silet atau gunting steril
4. Teteskan darah dari ekor mencit pada *glucose strip*
5. Masukkan *glucose strip* pada glukometer

3.5.5. Proses pembuatan luka pada hewan coba

Mencit dilakukan pembuatan luka di punggung mencit dengan cara:

1. Mencit yang sudah diidentifikasi diabetes dengan gula darah > 220mg/dl dilakukan pembuatan luka pada sampel
2. Mencit dianestesi, dengan cara injeksi xylazine 10% 10mg/KgBB + ketamine 90% 80mg/KgBB pada punggung mencit
3. Apabila mencit sudah terpedasi, dilakukan pencukuran rambut mencit pada punggung yang sudah dibersihkan dengan ethanol 70%
4. Logam panas (330°C) ditempelkan pada punggung mencit selama 7 detik
5. Luka dibuat hingga menembus lapisan subkutis dengan diameter 0,5 cm

3.5.6. Proses uji validasi sampel

Proses uji validasi ulkus diabetikum mencit dilakukan 3 hari setelah pembuatan luka pada punggung mencit. Proses ini dilakukan dengan cara menilai makroskopis ulkus. Mencit ulkus diabetikum ditandai dengan adanya ulkus meliputi jaringan dermis dan subkutis dan terdapat tanda inflamasi.

3.5.7. Proses perlakuan sampel

Setelah dilakukan induksi STZ, sampel dilakukan randomisasi dan dibagi menjadi 3 kelompok. Dan pada hari ke-3 setelah pembuatan luka dilanjutkan sesuai kelompok masing masing sebagai berikut :

- Kelompok 1 (K) : kelompok kontrol ulkus diabetikum dengan diberi NaCl 0,9%

- Kelompok 2 (P1) : kelompok perlakuan, mencit ulkus diabetikum dengan pemberian *Aloe vera* 50% + Aquades
- Kelompok 3 (P2) : kelompok perlakuan, mencit ulkus diabetikum dengan pemberian *Aloe vera* 100%

3.5.8. Proses pengambilan sampel darah mencit

Pengambilan darah mencit dilakukan dengan melukai plexus retroorbitalis pada mata mencit dengan cara :

1. Bagian tengkuk mencit dipegang dan dijepit dengan jari tangan
2. Kondisikan mencit senyaman mungkin
3. Goreskan mikrohematokrit pada medial canthus mata dibawah bola mata ke arah foramen optica
4. Putar mikrohematokrit diputar sampai melukai plexus retroorbitalis mencit
5. Tampung darah sebanyak 2 cc menggunakan *Eppendorf* yang telah diberi EDTA

3.5.9. Perhitungan kadar TGF- β

1. Pengukuran kadar TGF- β dilakukan pada hari ke-10 setelah pembuatan luka menggunakan sampel serum darah sinus orbita mencit sebanyak 2 cc
2. Darah mencit dimiringkan dengan sudut 45 derajat selama 2 jam dan dibiarkan dalam suhu ruangan
3. Sentrifugasi sampel dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit pada suhu 4 °C untuk mendapatkan serum

4. Siapkan standar tub zero dan ditambahkan 1000 μg sampel *delution*.
Sebelumnya tube zero yang berisi standar serbuk standar selama 5 menit
5. Siapkan 6 tube ukuran 1,5 masing masing diisi sampel dilution 0,5 ml
6. Masukkan 0,3 ml larutan standar kedalam tube pertama dan di pindah ke tube selanjutnya sampai ke tube 6
7. Masukkan sampel dan standar kedalam semuran sebanyak 100 μl
8. Inkubasi selama 90 menit dalam suhu 37 °C
9. Cuci semuran sebanyak 2 kali lalu masukan *biotin-labeled antibody* sebanyak 100 μl kedalam semuran
10. Inkubasi selama 60 menit dalam suhu 37 °C
11. Cuci semuran sebanyak 3 kali lalu masukan 100 μl SABC
12. Inkubasi selama 30 menit dalam suhu 37 °C
13. Cuci semuran sebanyak 5 kali lalu masukan 90 μl TMB *substrate*
14. Inkubasi selama 10-20 menit dalam suhu 37 °C
15. Tambahkan 50 μl *stop solution*
16. Pembacaan menggunakan ELISA dengan panjang gelombang 450 nm
17. Pemeriksaan ELISA dilakukan oleh analis Laboratorium Hewan Coba IBL FK Unissula Semarang.

3.6.Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat penelitian

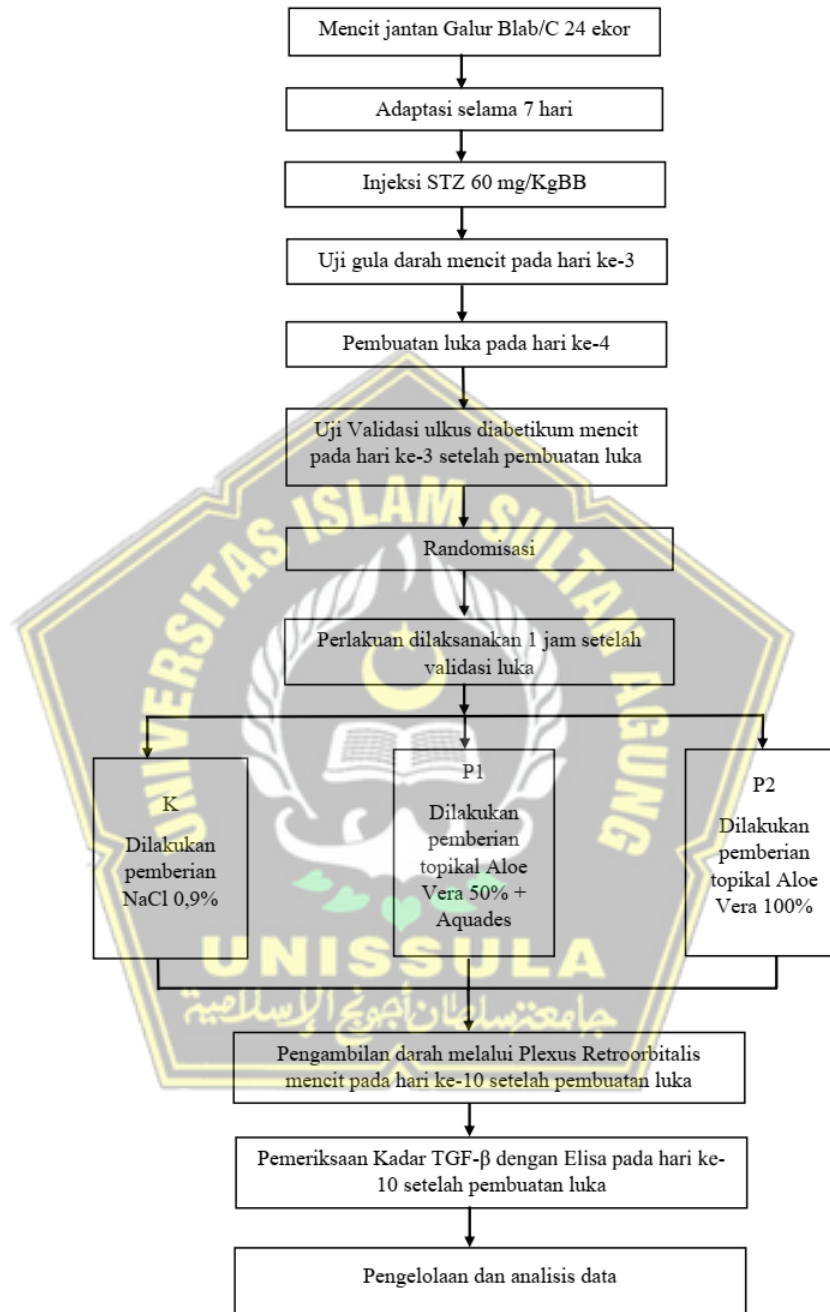
Tempat penelitian ini dilakukan adalah di IBL Univesitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu Pelaksanaan

Waktu penelitian ini adalah selama 1 bulan yaitu bulan Juni 2023.



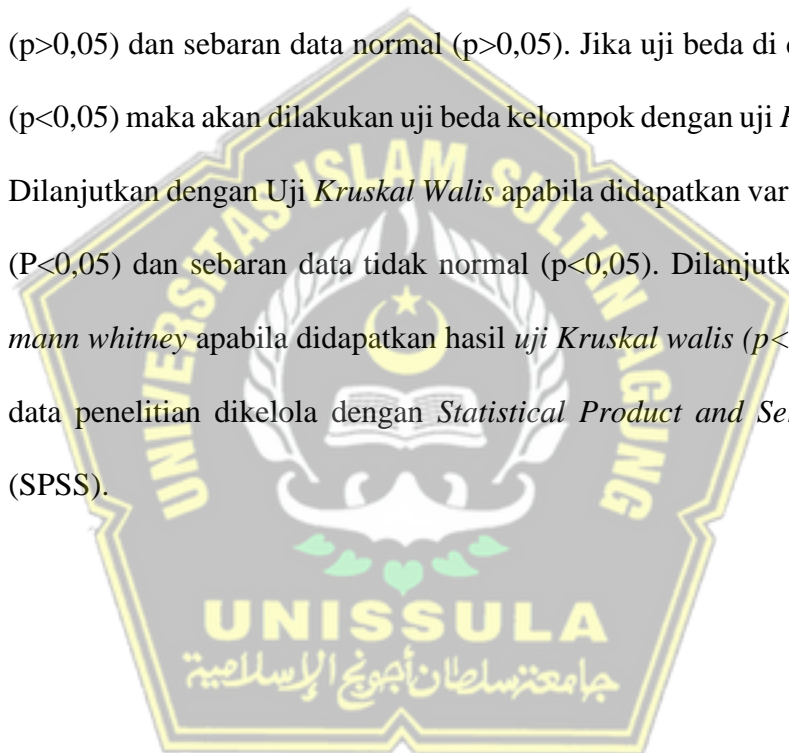
3.7. Alur penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.8. Analisis data

Data penelitian ini dikumpulkan dan dilakukan uji deskriptif yang meliputi variabel bebas dan variabel tergantung. Selanjutnya dilakukan uji *Shapiro Wilk* untuk melakukan uji normalitas dan uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene*. Kemudian dilanjutkan dengan uji beda menggunakan *One Way Anova* apabila didapatkan hasil varian data sama ($p > 0,05$) dan sebaran data normal ($p > 0,05$). Jika uji beda didapatkan hasil ($p < 0,05$) maka akan dilakukan uji beda kelompok dengan uji *Post Hoc LSD*. Dilanjutkan dengan Uji *Kruskal Wallis* apabila didapatkan varian tidak sama ($P < 0,05$) dan sebaran data tidak normal ($p < 0,05$). Dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* apabila didapatkan hasil uji *Kruskal Wallis* ($p < 0,05$). Analisa data penelitian dikelola dengan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS).



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian topikal (olesan) *aloe vera* terhadap kadar TGF- β pada mencit dengan ulkus diabetikum. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan juni 2023 di laboratorium hewan coba IBL FK Unissula Semarang.

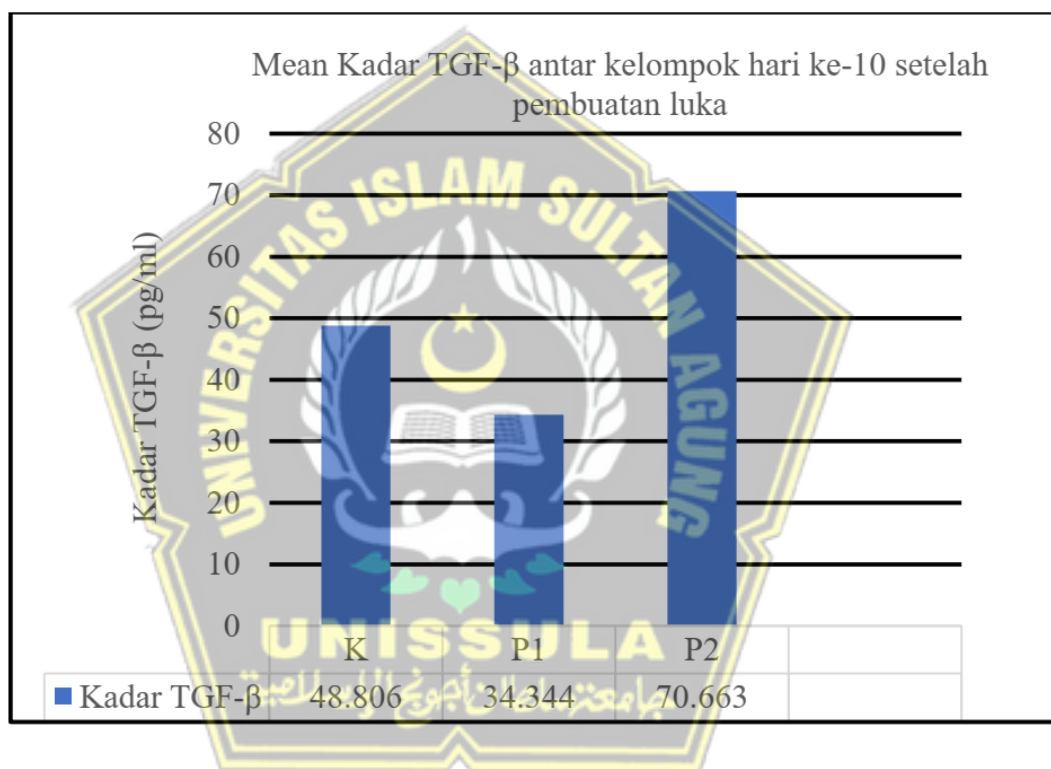
Penelitian ini menggunakan mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi STZ sebagai subjek penelitian. Mencit diabetes diinduksi menggunakan STZ selanjutnya dibuat ulkus pada bagian punggung mencit dan diberi perlakuan. Jumlah mencit yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 24 ekor dan dibagi menjadi 3 Kelompok yaitu kelompok kontrol (K) (mencit ulkus diabetikum diberi NaCl 0,9%), kelompok P1 (mencit ulkus diabetikum diberi *aloe vera* 50%+*aquades*), dan kelompok P2 (mencit ulkus diabetikum diberi *aloe vera* 100%). Setelah diberi perlakuan selama 10 hari, dilakukan pengambilan sampel serum mencit untuk dilakukan pembacaan kadar TGF- β menggunakan ELISA.

4.1.1. Kadar TGF- β

Penelitian yang telah dilakukan ini memperoleh data berupa kadar TGF- β . Sampel pada penelitian ini berupa serum mencit yang terdiri dari 3 kelompok yaitu K (mencit ulkus diabetikum diberi NaCl 0,9%), P1 (mencit ulkus diabetikum diberi *aloe vera* 50%+*aquades*), dan P2 (mencit ulkus diabetikum diberi *aloe vera* 100%).

Tabel 4.1. Rerata kadar TGF- β antar kelompok

Kelompok	Mean SD	Min	Max	Frekuensi (n)
K	48,806 \pm 12,111	34,294	68,592	8
P1	34,344 \pm 5,438	28,510	42,344	8
P2	70,663 \pm 34,360	31,238	120,325	8



Gambar 4.1. Rerata kadar TGF- β antar kelompok

Berdasarkan tabel 4.1 dan gambar 4.1 didapatkan hasil bahwa P2 (*aloe vera 100%*) memiliki nilai rerata kadar TGF- β tertinggi yaitu 70,665 pg/ml diikuti dengan K (NaCl 0,9%) dengan rerata kadar TGF- β sebesar 48,806 pg/ml dan P1 (*aloe vera 50%*) dengan nilai rerata kadar TGF- β terendah yaitu sebesar 34,344 pg/ml.

4.1.2. Analisis perbedaan kadar TGF- β

Analisis perbedaan kadar TGF- β dilakukan dengan menggunakan uji parametrik *one way anova* pada hari ke-10 setelah pembuatan luka. Sebelum dilakukan uji ini dilakukan uji normalitas dan homogenitas data, dengan rincian sebagai berikut:

Tabel 4.2. Analisis uji normalitas dan homogenitas sebelum transformasi data

Kelompok	P-value	
	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Test</i>
K	0,166	
P1	0,229	0,000
P2	0,323	

Berdasarkan tabel 4.2 dapat diketahui bahwa data terdistribusi normal dengan nilai $p=0,166$, $p=0,229$, dan $p=0,323$ ($p>0,05$) namun data tidak homogen dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Oleh karena itu uji parametrik *one way anova* tidak dapat dilakukan karena tidak memenuhi syarat, yaitu data harus terdistribusi normal dan varian homogen. Oleh karena itu data dilakukan transformasi terlebih dahulu dan dilakukan kembali uji normalitas dan homogenitas sebelum dilakukan uji parametrik *one way anova*. Didapatkan data sebagai berikut:

Tabel 4.3. Analisis uji normalitas dan homogenitas setelah transformasi data

Kelompok	P-value	
	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Test</i>
K	0,577	
P1	0,258	0,051
P2	0,300	

Berdasarkan tabel 4.3 dapat diketahui bahwa data terdistribusi normal dengan nilai $p=0,577$, $p=0,258$,dan $p=0,300$ ($p>0,05$) dan data homogen dengan nilai $p=0,051$ ($p>0,05$). Sehingga data sudah memenuhi syarat untuk dapat dilakukan uji parametrik *one way anova*. Berikut rincian data:

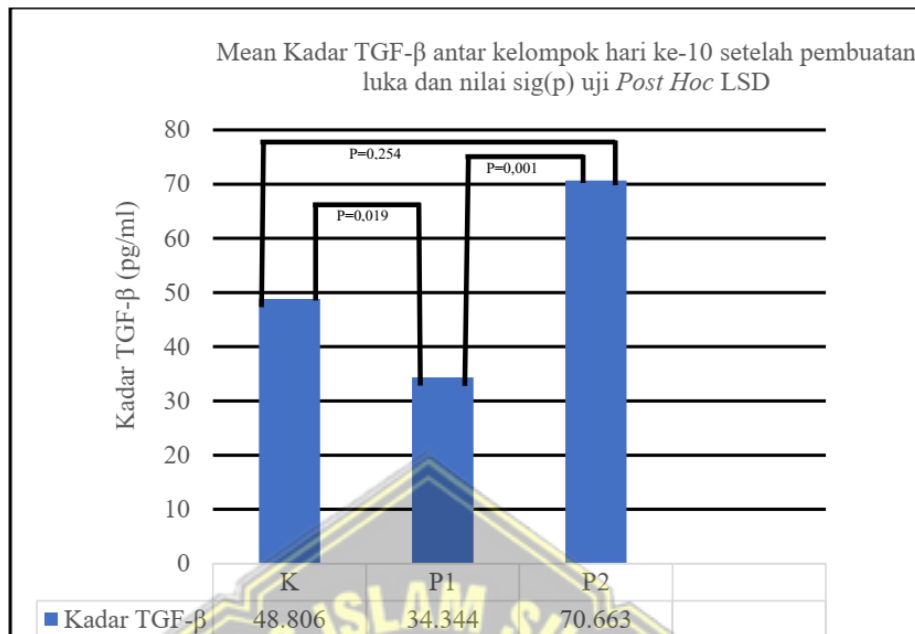
Tabel 4.4. Analisis uji parametrik *one way anova*

Kelompok	P-value		
	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	<i>One Way Anova</i>
K	0,577		
P1	0,258	0,051	0,04
P2	0,300		

Berdasarkan tabel 4.4 dapat diketahui bahwa uji parametrik *one way anova* didapatkan hasil $p=0,04$ ($p<0,005$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata kadar TGF- β pada ketiga kelompok penelitian diatas. Oleh karena terdapat perbedaan signifikan rerata pada kelompok diatas maka dilakukan uji lanjutan yaitu uji *post hoc anova* metode LSD untuk melihat kelompok data mana yang terdapat perbedaan signifikan. Berikut rincian data :

Tabel 4.5. Analisis Uji *Post Hoc* LSD

Kelompok (1)	Kelompok (2)	p-value
K	P1	0,019
	P2	0,254
P1	K	0,019
	P2	0,001
P2	K	0,254
	P1	0,001



Gambar 4.2 Analisis Uji *Post Hoc* LSD

Berdasarkan tabel 4.5 dan gambar 4.2 dapat diketahui terdapat perbedaan yang signifikan rerata kadar TGF- β pada K (NaCl 0,9%) dan P1 (*aloe vera* 50%) dengan nilai $p=0,019$ ($p<0,05$), serta perbedaan signifikan pada P1 (*aloe vera* 50%) dan P2 (*aloe vera* 100%) dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$).

4.2. Pembahasan

Ulkus diabetikum didefinisikan sebagai luka yang terjadi pada pasien DM yang berhubungan dengan neuropati, iskemia atau keduanya yang menyebabkan kerusakan pada jaringan dalam. Prevalensi terjadi ulkus diabetikum pada negara berkembang adalah 4-10% dengan 15% diantaranya adalah terjadi pada ekstremitas bawah (Oktorina *et al.*, 2019). Ulkus diabetikum ini sering terjadi pada pasien lanjut usia dengan 60-80% sembuh, 10-15% tetap aktif dan 5-24% diantaranya mengarah

ke amputasi dalam jangka waktu 6-18 bulan setelah dinyatakan terkena ulkus diabetikum (Afzal Farooqi *et al.*, 2019).

Aloe vera dipercaya memiliki efek pengobatan termasuk efek menyebabkan hipoglikemik, antiinflamasi, antibakterial, antifungal dan antiarthritis (Oktorina *et al.*, 2019). *Aloe vera* mengandung glukomanan. Polisakarida, gibberellin, dan *growth* hormon. Interaksi antara reseptor *growth* hormon dan fibroblas merangsang proliferasi yang akan meningkatkan sintesis kolagen setelah penggunaan *aloe vera* baik topikal maupun oral. Sediaan gel *aloe vera* ini bukan hanya meningkatkan kandungan kolagen pada luka namun juga mengubah komponen kolagen dan meningkatkan proses penyembuhan (Surjushe *et al.*, 2008).

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan rerata kadar TGF- β pada beberapa kelompok yang bisa dilihat pada perbedaan rerata kadar TGF- β kelompok kontrol (K) (NaCl 0,9%) dengan P1 (*aloe vera* 50%) dan P1 (*aloe vera* 50%) dengan P2 (*aloe vera* 100%) secara statistik. Perbedaan hasil yang signifikan dimana kelompok kontrol (K) lebih tinggi dibanding dengan kelompok P1 kemungkinan disebabkan karena waktu pengambilan sampel serum mencit yang dilakukan pada hari ke-10 setelah pembuatan luka, hal ini sesuai dengan kajian yang dilakukan oleh Yang *et al* (1999) pada tikus dengan luka pada punggung dan dilakukan perhitungan TGF- β yang menyebutkan bahwa aktivitas TGF- β meningkat pada satu jam hingga tiga hari setelah perlukaan dan memuncak pada hari ke-5 setelah perlukaan. Pada hari ke-10 kadar TGF- β menurun dan kadar TGF- β kembali ke kadar normal pada hari ke-14 setelah pembuatan luka. Peningkatan kadar TGF- β pada satu jam setelah perlukaan ini dilepaskan oleh

platelet di sekitar jaringan luka dan peningkatan kadar TGF- β pada hari ke-5 ini kemungkinan karena pelepasan yang sudah ada sebelumnya (Yang *et al.*, 1999). Perbedaan signifikan juga didapatkan pada rerata perbedaan kadar TGF- β pada P2 dibandingkan dengan P1. Hal ini kemungkinan karena P2 memiliki kadar *aloe vera* lebih tinggi dibandingkan dengan P1. P2 mengandung *Antraquinones* lebih tinggi dibanding dengan P1. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sari *et al* (2018) pada tikus dengan luka pada punggung, sudah diinduksi diabetes dan diberikan terapi pemberian gel *aloe vera* menyebutkan bahwa pada pemberian *aloe vera* dengan konsentrasi 30% memiliki efek lebih baik dibandingkan pemberian *aloe vera* 10% pada hari ke 8 dalam mengurangi intensitas inflamasi dibuktikan dengan kadar *Polumorphonuclear Neutrophils* (PMNs) yang lebih rendah pada *aloe vera* 30%. Hal ini disebabkan karena pada *aloe vera* mengandung *Antraquinones* yang memiliki efek untuk menekan inflamasi pada luka (Sari *et al.*, 2018).

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai rerata pada P2 (*aloe vera* 100%) menunjukkan hasil tertinggi yaitu 70,663 pg/ml. Hasil ini sejalan dengan Takzaree *et al* (2016) yang menyebutkan bahwa terdapat perbedaan kadar TGF- β pada tikus dengan luka punggung yang dilakukan pemberian *aloe vera* secara oles. TGF- β menstimulasi proses angiogenesis, proliferasi, diferensiasi myofibrolas dan pembentukan ECM pada jaringan luka (Takzaree *et al.*, 2016). Hasil ini juga sejalan dengan kajian yang dilakukan Afzal Farooqi *et al* (2019) yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan dalam proses penyembuhan ulkus diabetikum pada pasien yang diberi *aloe vera* dibanding menggunakan NaCl. Pemberian topikal *aloe vera* dapat mengisolasi aktivitas bakteri gram positif dan negatif serta dapat

mempercepat proses penyembuhan jaringan. *Aloe vera* dapat menstimulasi komunikasi pada tingkat *gap junction* dan dapat menstimulasi proliferasi kulit pada penderita diabetes tipe 2 (Afzal Farooqi *et al.*, 2019). Hasil ini juga sejalan dengan kajian oleh Prakoso *et al* (2019) pada mencit yang dilukai pada punggungnya dan diberikan topikal *aloe vera* yang menyebutkan bahwa *aloe vera* ini memiliki fungsi antioksidan, antibakterial, dan antiinflamatori. Pemberian topikal ini dapat menurunkan oksidasi di sekitar luka dan meningkatkan produksi kolagen dan ECM pada luka di hari ke-14, dan meregulasi pembentukan pembuluh darah baru di sekitar jaringan luka (Prakoso *et al.*, 2019).

Proses penyembuhan luka adalah proses yang kompleks, proses ini terdiri dari 4 fase yaitu: hemostatis, inflamasi, proliferasi dan remodeling. *Aloe vera* mengandung glukomanan, polisakarida, gibberellin, dan *growth* hormon. Interaksi antara reseptor *growth* hormon dan fibroblas merangsang proliferasi yang akan meningkatkan sintesis kolagen (Surjushe *et al.*, 2008). *Aloe vera* juga dapat menginisiasi angiogenesis dan perbaikan jaringan kulit yang mengalami luka dengan meregulasi VEGF dan ekspresi dari TGF- β yang dilepaskan oleh platelet dan makrofag (Refiani *et al.*, 2021).

TGF- β adalah faktor pertumbuhan yang memengaruhi penyembuhan luka. TGF- β merupakan faktor pertumbuhan multifungsional pada penyembuhan luka dengan cara meregulasi, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel. Selain itu, TGF- β juga berfungsi untuk produksi matriks ekstraseluler dan modulasi sistem imun (Lichtman *et al.*, 2016). TGF- β 1 merupakan faktor penting selama proses penyembuhan luka. TGF- β 1 disekresi oleh sel trombosit selama respon akut pada

luka dan berperan menjadi kemoatrakktan bagi makrofag dan fibroblas ke lokasi luka (Morikawa *et al.*, 2016). Kajian oleh Atiba *et al* (2010) juga menyebutkan terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar TGF- β tikus dengan ulkus diabetikum yang diberi terapi *aloe vera* pada hari ke 2 dibanding kelompok tanpa pemberian *aloe vera*. TGF- β diproduksi oleh leukosit dan makrofag. Peningkatan TGF- β ini terjadi karena *aloe vera* mengaktifkan makrofag dengan mengikat reseptor *mannose receptor*. TGF- β berfungsi untuk meningkatkan pembentukan kolagen pada proses penyembuhan luka. Selain menstimulasi *mannose receptor*, *aloe vera* mengandung *acemannan* yang berfungsi untuk meningkatkan produksi ECM (Atiba *et al.*, 2011). Hal yang sama juga disampaikan dalam kajian oleh zhang *et al* (2016) menunjukkan bahwa TGF- β menstimulasi sekresi dari ECM dan memainkan peran penting pada perubahan morfologi, proliferasi dan peningkatan jaringan pada proses penyembuhan jaringan (Zhang *et al.*, 2016).

4.3. Keterbatasan penelitian

Peneliti mengetahui masih adanya beberapa kekurangan dalam penelitian ini yaitu tidak dihitungnya Fibroblast dan Kolagen sebagai hasil aktivitas dari TGF- β .

BAB V

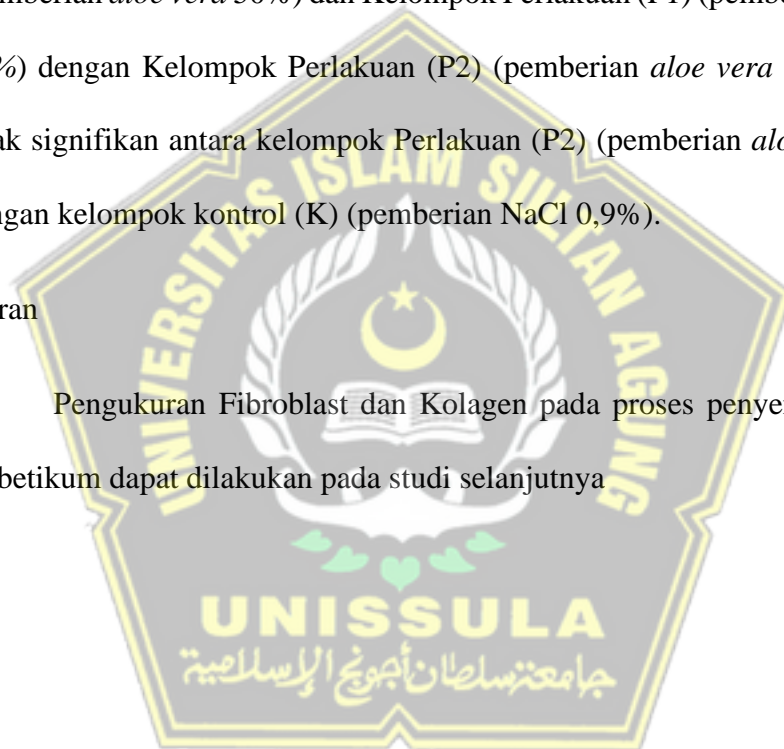
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Pemberian topikal *aloe vera* memengaruhi perbedaan rerata kadar TGF- β pada serum mencit dengan ulkus diabetikum yang signifikan pada kelompok Kontrol (K) (pemberian NaCl 0,9%) dengan Kelompok Perlakuan (P1) (pemberian *aloe vera* 50%) dan Kelompok Perlakuan (P1) (pemberian *aloe vera* 50%) dengan Kelompok Perlakuan (P2) (pemberian *aloe vera* 100%) namun tidak signifikan antara kelompok Perlakuan (P2) (pemberian *aloe vera* 100%) dengan kelompok kontrol (K) (pemberian NaCl 0,9%).

5.2. Saran

Pengukuran Fibroblast dan Kolagen pada proses penyembuhan ulkus diabetikum dapat dilakukan pada studi selanjutnya



DAFTAR PUSTAKA

- Afzal Farooqi, S., Sarwar Khan, J., Aqsa, T., Salman Shafique, M., Qureshi, U., & Changeez, M. (2019). Efficacy of Aloe Vera Cream for Healing Diabetic Foot Ulcers Comparison of insulin soaked dressing with the conventional dressing in diabetic ulcers View project Efficacy of Aloe Vera Cream for Healing Diabetic Foot Ulcers. In *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)* (Vol. 23, Issue 2). <https://www.researchgate.net/publication/335570073>
- Ananda, H., & Zuhrotun, A. (2017). *REVIEW: AKTIVITAS TANAMAN LIDAH BUAYA (Aloe vera Linn) SEBAGAI PENYEMBUH LUKA*.
- Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M. (2017). Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5), 101–105. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.11>
- Atiba, A., Ueno, H., & Uzuka, Y. (2011). The Effect of Aloe Vera Oral Administration on Cutaneous Wound Healing in Type 2 Diabetic Rats. In *J. Vet. Med. Sci* (Vol. 73, Issue 5). www.rsb.info.nih.gov/ij
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174–188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Burgess, J. L., Wyant, W. A., Abujamra, B. A., Kirsner, R. S., & Jozic, I. (2021). Diabetic wound-healing science. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 57, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>
- Bus, S. A., Armstrong, D. G., Gooday, C., Jarl, G., Caravaggi, C., Viswanathan, V., & Lazzarini, P. A. (2020). Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3274>
- Dinker R Pai, S. S. (2013). Diabetic Foot Ulcer – Diagnosis and Management. *Clinical Research on Foot & Ankle*, 01(03). <https://doi.org/10.4172/2329-910x.1000120>
- Eleftheriadou Ioanna, Kokkinos Alexandros, Liatis Stavros, Makrilakis Konstantinos, Tentolouris Nicholas, Tentolouris Anastasios, & Tzapogas GreecePanagiotis. (2018). *Atlas of the Diabetic Foot*.
- Endokrinologi Indonesia PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE, P. (n.d.). *PERKENI*.
- Endokrinologi Indonesia PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE, P. (2021). *PEDOMAN PENGELOLAAN DAN*

PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA DI INDONESIA-2021 PERKENI i Penerbit PB. PERKENI.

- Joseph, B., & Raj, S. J. (2010). PHARMACOGNOSTIC AND PHYTOCHEMICAL PROPERTIES OF ALOE VERA LINN-AN OVERVIEW. In *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* (Vol. 4, Issue 2). www.globalresearchonline.net
- LESTARI1, Z. ST. A. S., Biologi, J., Sains dan Teknologi, F., Alauddin Makassar, U., Pemeriksaan, C., Pengobatan dan Cara Pencegahan LESTARI, C., Aisyah Sijid, S., Studi Biologi, P., & Alauddin Makassar Jl Yasin Limpo Gowa, U. H. (2021). *Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan*. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
- Lichtman, M. K., Otero-Vinas, M., & Falanga, V. (2016). Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. In *Wound Repair and Regeneration* (Vol. 24, Issue 2, pp. 215–222). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/wrr.12398>
- Luluk, S. M. (2020). *POTENSI LIDAH BUAYA (Aloe vera Linn) SEBAGAI OBAT DAN SUMBER PANGAN*.
- Madhok, B. M., Vowden, K., & Vowden, P. (2013). New techniques for wound debridement. In *International Wound Journal* (Vol. 10, Issue 3, pp. 247–251). <https://doi.org/10.1111/iwj.12045>
- Morikawa, M., Derynck, R., & Miyazono, K. (2016). TGF- β and the TGF- β family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology. In *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (Vol. 8, Issue 5). Cold Spring Harbor Laboratory Press. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>
- Oktorina, R., Wahyuni, A., & Harahap, E. Y. (2019). Pencegahan Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Mellitus. *REAL in Nursing Journal (RNJ)*, 2(3), 108–117. <https://ojs.fdk.ac.id/index.php/Nursing/index>
- Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M. L., Rodriguez-Lazalde, J. G., Cid-Baez, M. A., Zamudio-Osuna, M. D. J., Martinez-Blanco, M. D. R., Mollinedo-Montaña, F. E., Rodriguez-Sanchez, I. P., Castañeda-Miranda, R., & Garza-Veloz, I. (2019). Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 55, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina55110714>
- Prakoso, Y. A., Kurniasih, K., Wijayanti, A. D., & Kristianingrum, Y. P. (2019). Treatment of experimentally induced diabetic wound infected with methicillin-resistant Staphylococcus aureus using aloe vera, Apium

- graveolens, and Sauropus androgynus extracts in rats. *International Journal of One Health*, 5, 99–106. <https://doi.org/10.14202/IJOH.2019.99-106>
- Ramirez, H., Patel, S. B., & Pastar, I. (2014). The Role of TGF β Signaling in Wound Epithelialization. *Advances in Wound Care*, 3(7), 482–491. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0466>
- Ranjitkar, S., Pradhan, E., Paudel, ; Sujan, Pradhan, S., & Dhakal, S. (2018). A Diabetic Foot Survey. *Journal of Diabetes and Endocrinology Association of Nepal*.
- Refiani, E., Maliza, R., Fitri, H., & Lestari, P. (2021). Therapeutic Effects of Medicinal Plants on Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 7(3), 167. <https://doi.org/10.19184/ams.v7i3.24244>
- Rosyid, F. N. (2017). Etiology, pathophysiology, diagnosis and management of diabetics' foot ulcer. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(10), 4206. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20174548>
- Sari, Y., Purnawan, I., Sutrisna, E., Kurniawan, D. W., & Nasruddin. (2018). Evaluation of the effect of different concentrations of aloe vera on inflammation and reepithelialization in diabetic ulcers in a rat model. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(Special Issue 3), 32–35. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11s3.30024>
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., & Lipsky, B. A. (2020). Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>
- Surjushe, A., Vasani, R., & Saple, D. (2008). Aloe vera: A short review. In *Indian Journal of Dermatology* (Vol. 53, Issue 4, pp. 163–166). <https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>
- Takzaree, N., Hadjiakhondi, A., Hassanzadeh, G., Rouini, M. R., Manayi, A., & Zolbin, M. M. (2016). Transforming growth factor- β (TGF- β) activation in cutaneous wounds after topical application of aloe vera gel. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(12), 1285–1290. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0460>
- Thomas, N., Kapoor, N., Velavan, J., & Vasani, K. S. (2016). *A practical guide to diabetes mellitus*.
- Utia Detty, A., Fitriyani, N., Prasetya, T., & Florentina, B. (2020). Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus The Characteristics of

Diabetic Ulcer in Patients with Diabetes Mellitus. *Juni*, 11(1), 258–264.
<https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.261>

vetnizah, juniantito, & bayu, vebram prasetyo. (2006). *AKTIVITAS SEDIAAN GEL DARI EKSTRAK LIDAH BUAYA (Aloe barbadensis Mill.) PADA PROSES PERSEMBUHAN LUKA MENCIT (Mus musculus albinus)*. 11.

Viaña-Mendieta, P., Sánchez, M. L., & Benavides, J. (2022). Rational selection of bioactive principles for wound healing applications: Growth factors and antioxidants. *International Wound Journal*, 19(1), 100–113.
<https://doi.org/10.1111/iwj.13602>

Wangnoo, S. K. (2016). Diabetic foot: Clinical presentation and management in 2015. *Journal of Indian College of Cardiology*, 6, 58–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.10.026>

Yang, L., Qiu, C. X., Ludlow, A., Ferguson, M. W. J., & Brunner, G. (1999). *Technical Advance Active Transforming Growth Factor-in Wound Repair Determination Using a New Assay*.

Zhang, F., Ren, Y., Liu, P., Ren, Y., & Wang, D. (2016). Expression of TGF- β 1 and miRNA-145 in patients with diabetic foot ulcers. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11(5), 2011–2014.
<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3123>

