

## Pengaruh Kitosan secara Topikal terhadap Penyembuhan Luka Bakar Kimiawi pada Kulit *Rattus norvegicus*

### *The Influence of Topical Chitosan on Chemical Burn Healing in Skin *Rattus norvegicus**

Aditiya Pramudya Wardono<sup>1</sup>, Barii Hafidh Pramono<sup>1</sup>, Rizqi Afrian Jamaludin Husein<sup>1</sup>, Sri Tasminatun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

\*Email: tasmi\_a@yahoo.co.id

#### Abstrak

Kontak antara kulit dengan zat kimia iritatif seperti asam sulfat dapat menyebabkan luka bakar kimiawi. Senyawa yang telah diteliti efektif mempunyai kemampuan mengakselerasi proliferasi sel, migrasi sel PMN, daya antiinfeksi, dan bersifat basa adalah kitosan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh kitosan secara topikal terhadap penyembuhan luka bakar kimiawi pada kulit tikus putih terinduksi asam sulfat. Penelitian eksperimental *in vivo*, sebanyak 30 ekor tikus dibagi enam kelompok (kontrol tanpa perlakuan, kontrol vaselin, kontrol Bioplacenton<sup>®</sup>, salep kitosan dosis 1,25%, 2,5%, dan 5%). Luka bakar kimiawi diinduksi dengan 0,1 ml asam sulfat 75%. Data dianalisis dengan metode ANAVA dilanjutkan uji Tuckey. Waktu sembuh paling cepat adalah kelompok salep kitosan dosis 2,5% (20,2±2,9 hari) dan yang paling lama adalah kelompok kontrol tanpa perlakuan (30,4±4,8 hari). Pemberian salep kitosan dosis 1,25%, 2,5%, dan 5% signifikan mempercepat waktu sembuh dibandingkan kontrol tanpa perlakuan dan vaselin. Salep kitosan 2,5% paling signifikan mempercepat waktu sembuh dibandingkan kontrol tanpa perlakuan dan vaselin ( $p=0,003$ ;  $p=0,006$ ). Persentase penyembuhan kelompok salep kitosan 1,25%, 2,5%, dan 5% mempunyai kurva peningkatan persentase lebih tinggi dari semua kelompok kontrol. Salep kitosan 2,5% signifikan meningkatkan persentase penyembuhan dibandingkan semua kelompok kontrol termasuk kontrol positif<sup>®</sup> ( $p=0,008$ ). Disimpulkan bahwa kitosan mempunyai pengaruh terhadap penyembuhan luka bakar kimiawi.

Kata kunci: kitosan, luka bakar kimiawi, penyembuhan luka, persentase penyembuhan, waktu sembuh

#### Abstract

Contact between skin with chemicals substance such as sulfuric acid can cause chemical burns. A compound that had been researched effective have ability to accelerate cell proliferation, migration of PMN cells, the anti-infective, and the base pH is Chitosan. The aims is to determine the effect of topical chitosan on chemical burn healing in skin rat induced sulfuric acid. Experimental *in-vivo* with 30 female rats divided into six groups (control without treatment, Vaseline control, Bioplacenton<sup>®</sup> control, Chitosan ointment 1.25%, 2.5%, and 5% dose). Chemical burn was induced with 0.1 ml of 75% sulfuric. Data were analyzed by Anova method continued with Tuckey test. The results of healing time which fastest was Chitosan ointment 2.5% (20.2±2.9 days) and which longest was control without treatment group (30.4±4.8 days). Chitosan ointment 1.25%, 2.5%, and 5% dose significantly accelerated healing time compared with without treatment and Vaseline control groups. Chitosan ointment 2.5% most significantly accelerated the healing time compared with without treatment and Vaseline control ( $p=0.003$   $p=0.006$ ). The healing percentage of Chitosan ointment 1.25%, 2.5%, and 5% dose have higher percentage increasing curve than all control groups. Chitosan ointment 2.5% dose significantly increased the healing percent-

age than all control groups including positive control ( $p=0.008$ ). It was concluded that chitosan have an influence on the healing of chemical burn.

**Key words:** chitosan, chemical burn, wound healing, healing percentage, healing time

## PENDAHULUAN

Kulit merupakan suatu struktur pembungkus tubuh dan pelindung organ-organ yang ada di dalamnya.<sup>1</sup> Kulit merupakan pelindung utama yang menghalangi masuknya zat-zat kimia, mikroba dan material asing lain yang mempunyai sifat iritatif, toksigenik, dan patogenik.<sup>2</sup>

Kerusakan kulit dikarenakan oleh banyak hal, salah satu diantaranya adalah terjadinya kontak antara kulit dengan zat kimiawi. Semakin kuat daya iritasi dari zat kimia maka semakin tinggi tingkat kerusakan jaringan kulit. Zat yang mempunyai daya iritasi kuat adalah asam kuat seperti asam sulfat.<sup>3</sup> Keseluruhan hasil proses kerusakan jaringan kulit itu menyebabkan luka bakar kimiawi.<sup>4</sup> Luka bakar kimiawi adalah kerusakan atau kehilangan jaringan pada kulit yang disebabkan kontak dengan bahan kimia.<sup>5</sup> Insidensi luka bakar di Indonesia adalah sebesar 2,2%. Insidensi tertinggi terdapat di Provinsi NAD dan Kepulauan Riau sebesar 3,8%.<sup>6</sup> Kerusakan jaringan kulit menyebabkan kemampuan kapiler untuk berfungsi sebagai sawar difusi hilang, cairan keluar dari sistem vaskular dan memicu proses peradangan yang disebabkan oleh peran mediator peradangan histamin dan prostaglandin.<sup>7</sup>

Penatalaksanaan medis luka bakar kimiawi dikategorikan penanganan darurat (*emergency*). Penanganan luka derajat pertama adalah dengan irigasi air mengalir untuk mencegah penumpukan sel radang dan cairan filtrat. Luka derajat dua dan

tiga memerlukan pembersihan luka secara bedah, pemberian obat anti inflamasi, pemberian antibiotik, dan apabila mungkin penanaman (kultur) kulit dari bagian tubuh lain. Pemberian obat secara khusus untuk luka bakar kimiawi selama ini belum ada.<sup>8</sup> Salah satu zat yang perlu untuk dikaji adalah kitosan. Kitosan adalah suatu turunan dari kitin yang diolah dari kulit kepiting, udang, atau kerang dengan proses demineralisasi, deproteinisasi, dan deasetilisasi. Kitosan yang merupakan konstituen organik penting pada skeleton adalah suatu kopolimer molekuler tinggi dengan acetilglukosamin dan glu-kosamin pada rantai-nya.

Pada bidang kesehatan kitosan digunakan sebagai agen antiobesitas, antikanker, antibakteria, antifungi, antiperdarahan dan penyembuh luka. Kitosan telah diteliti mampu memacu proliferasi sel, meningkatkan kolagenisasi, dan mengakselerasi regenerasi sel (reepitelisasi) pada kulit yang terluka.<sup>9,10,11,12,13</sup> Kitosan dapat memacu migrasi sel PMN, mengaktifasi makrofag, dan memediasi proses fagositosis pada jaringan yang terluka.<sup>13,14,15</sup> Kitosan mempunyai daya antiinfeksi yaitu kemampuan anti bakteri dan antifungi.<sup>16,17</sup> Kitosan mampu menghentikan perdarahan pada fase awal luka.<sup>13,18</sup> Kitosan juga mempunyai sifat kimia dari polimernya yang cenderung basa sehingga dimungkinkan terjadi proses penetralan dari asam sulfat penyebab luka bakar kimiawi pada fase awal paparan.<sup>19</sup>

Kitosan dalam berbagai bentuk sediaan telah diteliti mempunyai pengaruh terhadap percepatan proses penyembuhan luka insisi, sehingga diduga pemberian salep kitosan juga bisa berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka bakar kimiawi.

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh kitosan secara topikal terhadap penyembuhan luka bakar kimiawi pada kulit tikus putih terinduksi asam sulfat.

## BAHAN DAN CARA

Jenis penelitian eksperimental *in vivo* dengan hewan uji. 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur Sprague Dawley (umur 6-8 minggu dan berat  $\pm$ 180-230 gram), serbuk kitosan murni yang diperoleh dari PT. Ultratrend Biotech Indonesia, Vaselin golongan album, Bioplacenton<sup>®</sup>, asam sulfat 75%, aether, kapas dan alkohol 70%.

Dengan menggunakan modifikasi Metode Morton dibuat luka bakar kimiawi. Luka bakar kimiawi pada penelitian ini adalah luka bakar derajat tiga dengan penyembuhan sekunder. Parameter penilaian penyembuhan luka adalah berdasarkan waktu sembuh dan persentase penyembuhan.

Kriteria makroskopis luka bakar derajat tiga adalah tidak dijumpai bula (penumpukan cairan infiltrat), permukaan kulit terlihat berlemak, kerusakan meliputi epidermis, dermis, subkutan, folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebacea, kulit yang terluka berwarna merah atau pucat abu-abu. Penyembuhan lukanya termasuk dalam kategori penyembuhan sekunder karena tidak dilakukan intervensi untuk merapatkan tepi luka dengan penjahitan atau jenis intervensi lain.

Indikator kesembuhan adalah pengamatan lu-

ka secara makroskopis dengan data diameter luka dan persentase penyembuhan yang dihitung dari waktu ke waktu telah mencapai diameter 0 mm (persentase 100%),<sup>20</sup> dan ditunjang dengan tanda-tanda luka bakar derajat tiga yang menghilang menggantikan jaringan parut sebagai penanda kesembuhan serta tanda-tanda radang yang menghilang. Dengan menggunakan dasar pijakan di atas maka luka bakar kimiawi dapat dianalisis penyembuhan lukanya.

Penelitian dilakukan dengan mencukur rambut pada punggung kanan bawah tikus hingga bersih. Tikus dibagi dalam 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan, kontrol negatif vaselin, kontrol positif Bioplacenton<sup>®</sup>, perlakuan salep kitosan dosis 1,25%, perlakuan salep kitosan dosis 2,5%, dan perlakuan salep kitosan dosis 5%. Pembuatan salep kitosan dilakukan dengan menformulasikan kitosan dengan bahan pembawa vaselin golongan album pada dosis 1,25%, 2,5% dan 5%. Salep kitosan sebanyak 0,125 ml dioleskan pada kulit punggung tikus setelah induksi asam sulfat.

Tikus dianastesi dan diinduksi luka bakar kimiawi dengan meneteskan sejumlah 0,1 ml asam sulfat 75% pada kulit yang telah diberi cincin pembatas luka berbentuk lingkaran berdiameter 15 mm. Luka ditunggu selama 10 menit kemudian diukur diameter awal dan diberi perlakuan bahan uji sesuai kelompoknya masing-masing. Tikus diberi perlakuan bahan uji, diamati penyembuhan, dan dicatat waktu sembuhnya setiap hari. Pengukuran diameter luka dilakukan dalam berbagai arah seperti pada Gambar 1. dengan Metode Morton<sup>20</sup> dan dihitung diameter rata-ratanya dengan rumus sebagai berikut:

$$dx = \frac{dx_{(1)} + dx_{(2)} + dx_{(3)} + dx_{(4)}}{4}$$

Keterangan:

dx : diameter luka hari ke-x (dalam mm)  
 $dx_{(1)}, (2), (3)$  dan  $(4)$  : diameter luka diukur dalam berbagai arah

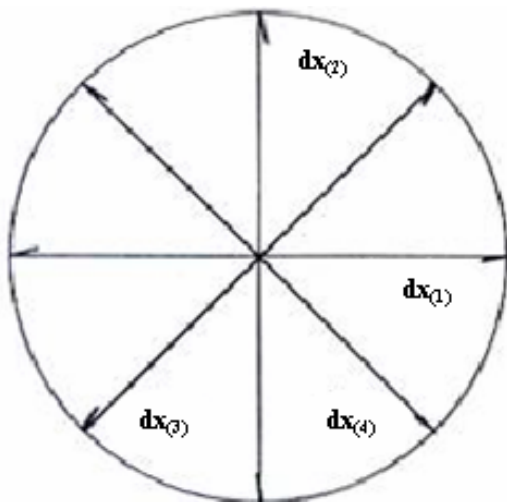
Hasil pengukuran diameter kemudian dirubah menjadi persentase penyembuhan (dalam %) dengan menggunakan "Rumus Konversi Persentase":

$$Px = \frac{d_1^2 - dx^2}{d_1^2} \times 100 \%$$

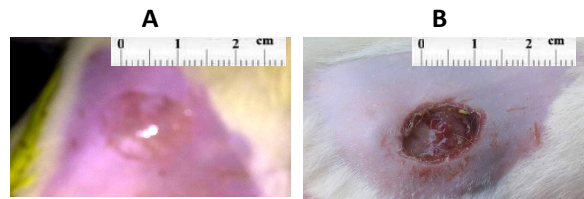
Keterangan:

Px : persentase penyembuhan hari ke-x (dalam %)  
 $d_1$  : diameter luka hari pertama  
 dx : diameter luka hari ke-x

Pada akhir penelitian didapatkan data meliputi waktu sembuh (dalam hari) dan persentase penyembuhan (dalam %). Data dianalisis dengan metode ANAVA dilanjutkan uji Tuckey.



Gambar 1. Cara Mengukur Diameter Luka <sup>20</sup>



Gambar 2. Luka Bakar Kimiawi Terinduksi Asam Sulfat 75%  
 A. Luka bakar kimiawi setelah 10 menit B. Luka bakar kimiawi setelah sehari

## HASIL

Pada akhir penelitian telah dibuat suatu model luka bakar kimiawi pada kulit tikus putih yang diinduksi dengan asam sulfat 75%. Hasil akhir luka bakar kimiawi memenuhi kriteria makroskopis luka bakar derajat tiga pada pengamatan setelah sehari tanpa perlakuan apapun. Luka bakar derajat tiga pada subyek tikus penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 1. menunjukkan bahwa kelompok salep kitosan dosis 1,25%, 2,5% dan 5% signifikan mempercepat waktu sembuh dibandingkan kontrol negatif tanpa perlakuan dan kontrol negatif vaselin. Menyusul di urutan kedua dan ketiga yang mempunyai perbedaan bermakna adalah salep kitosan 5% dan salep kitosan 1,25%.

Kontrol positif (Bioplacenton<sup>®</sup>) tidak memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok manapun. Pada uji Tuckey diketahui bahwa salep kitosan 2,5% terhadap waktu sembuh mempunyai perbedaan paling signifikan dibandingkan kontrol

Tabel 1. Rata-rata Waktu Sembuh Luka Bakar Kimiawi

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Waktu Sembuh
Kontrol Negatif (Tanpa Perlakuan)	30,4 ± 4,83 <sup>a</sup>
Kontrol Negatif (Vaselin)	29,8 ± 5,31 <sup>a</sup>
Kontrol Positif (Bioplacenton <sup>®</sup> )	24,4 ± 2,70 <sup>a,b</sup>
Salep Kitosan 1,25 %	22,2 ± 3,96 <sup>b</sup>
Salep Kitosan 2,5 %	20,2 ± 2,95 <sup>b</sup>
Salep Kitosan 5 %	20,4 ± 1,82 <sup>b</sup>

Keterangan: angka yang diikuti huruf berbeda (a, b, c) memiliki perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ )

negatif tanpa perlakuan dan kontrol negatif vaselin dengan nilai p masing-masing yaitu  $p=0,003$  dan  $p=0,006$ . Perbandingan rata-rata waktu sembuh luka bakar kimiawi antar kelompok dapat dilihat pada Gambar 3. Pada gambar ditampilkan lebih jelas manakah kelompok yang mencapai waktu sembuh lebih cepat dibandingkan kelompok perlakuan lain.

Hasil rata-rata persentase penyembuhan luka bakar kimiawi dari semua kelompok pada penelitian ini diolah dan dianalisis dengan menggunakan dua *factor list* yaitu, data waktu (hari) dan kelompok perlakuan. Oleh karena itu, dalam pengolahan dan penyajiannya terdiri dari 3 komponen yaitu, data rata-rata persentase penyembuhan, waktu dan kelompok perlakuan.

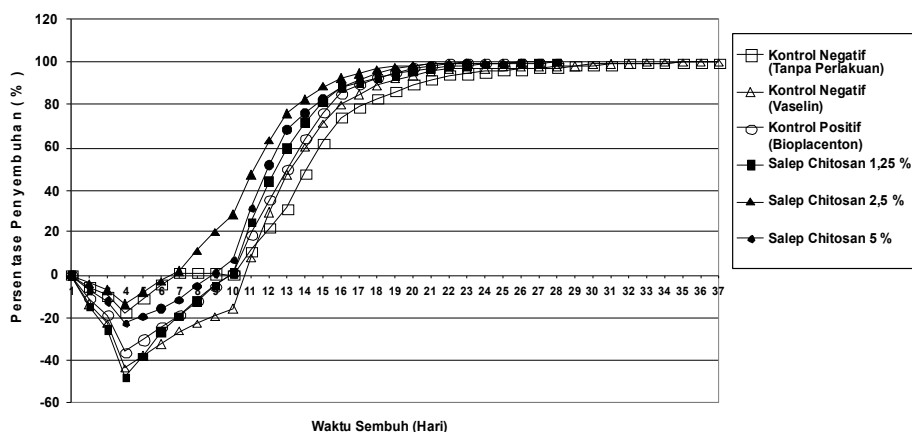
Perbandingan perkembangan rata-rata persentase penyembuhan luka bakar kimiawi dari semua kelompok selama 37 hari dapat dilihat pada kurva yang disajikan pada Gambar 3. Pada Gambar 3. ditampilkan lebih jelas tentang kelompok yang mempunyai peningkatan persentase penyembuhan lebih baik dan cepat dibandingkan kelompok perlakuan lain. Kurva yang lebih baik dan cepat pada peningkatan persentase penyembuhan adalah yang memiliki posisi disebelah kiri dan men-

capai persentase 100% dengan waktu (hari) yang lebih cepat. Data rata-rata persentase penyembuhan luka bakar kimiawi dari semua kelompok, kemudian dianalisis dengan metode ANAVA dua arah dilanjutkan uji *Tuckey*.

Hasil analisis ANAVA dua arah dilakukan untuk melengkapi dan memperkuat analisis dari kurva di Gambar 4. Hasil ANAVA dua arah tersebut menampilkan bahwa pemberian salep kitosan 2,5% signifikan meningkatkan persentase penyembuhan dibandingkan semua kelompok, kecuali salep kitosan 5% dengan detail lengkap nilai p yaitu, terhadap kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan sebesar 0,001; kelompok kontrol negatif vaselin sebesar 0,000; kontrol Bioplacenton® sebesar 0,008; salep kitosan dosis 1,25% sebesar 0,006 dan salep kitosan dosis 5% sebesar 0,431. Uji *Tuckey* juga menampilkan bahwa pemberian salep kitosan 2,5% adalah yang paling signifikan meningkatkan persentase penyembuhan.

## DISKUSI

Pada Tabel 1. terlihat bahwa kelompok salep kitosan 2,5% memiliki rata-rata waktu sembuh yang paling cepat yaitu  $20,2 \pm 2,9$  hari jika dibandingkan



Gambar 4. Grafik Rata-rata Persentase Penyembuhan Luka Bakar Kimiawi

dengan kelompok lainnya. Waktu sembuh yang paling lama adalah pada kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) yaitu  $30,4 \pm 4,8$  hari (lihat Tabel 3). Ilustrasi lebih jelas bisa dilihat pada histogram rata-rata waktu sembuh. Urutan waktu sembuh semua kelompok dari yang tercepat adalah salep kitosan dosis 2,5%, salep kitosan 5%, salep kitosan 1,25%, kontrol positif Bioplacenton®, kontrol negatif vaselin dan terakhir kontrol negatif tanpa perlakuan.

Berdasarkan analisis statistik antara kelompok perlakuan terhadap data waktu sembuh didapatkan hasil yaitu distribusi normal, variasi yang sama dan independensi data maka selanjutnya bisa dilakukan uji hipotesis parametrik dengan metode ANAVA satu arah (*one way anova*). Hasil analisis *Tuckey* menyatakan bahwa salep kitosan 2,5% mempunyai perbedaan waktu sembuh paling bermakna (signifikan) dibandingkan kontrol negatif tanpa perlakuan dan kontrol negatif vaselin ( $p=0,003$  dan  $p=0,006$ ). Menyusul di urutan kedua dan ketiga yang mempunyai perbedaan bermakna adalah salep kitosan 5% dan salep kitosan 1,25%. Kontrol positif (Bioplacenton®) tidak memiliki perbedaan bermakna terhadap semua kelompok.

Gambar 4. menyatakan bahwa kelompok salep kitosan 2,5% mempunyai peningkatan persentase penyembuhan tertinggi dari hari ke hari sampai luka menjadi sembuh (persentase 100%). Hal ini dikarenakan kelompok perlakuan ini memiliki garis kurva di posisi paling kiri dan mencapai nilai persentase penyembuhan 100% dengan waktu sembuh yang lebih cepat (hari ke-26), sedangkan kelompok yang mempunyai peningkatan persentase penyembuhan terendah adalah kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) dan kontrol negatif (vaselin) karena keduanya memiliki garis kurva di posisi

paling kanan dan mencapai nilai persentase penyembuhan 100% dengan waktu sembuh yang paling lama (hari ke-37). Kelompok lainnya mempunyai kurva yang terletak diantaranya dengan urutan sebagai berikut: salep kitosan 5%, salep kitosan 1,25% dan kontrol positif (Bioplacenton®).

Pada kurva di Gambar 4. terlihat bahwa pada hari pertama sampai keempat semua kelompok mengalami pelebaran luka yang ditandai dengan penurunan persentase sampai nilainya minus. Kelompok yang memiliki pelebaran luka paling besar adalah kontrol vaselin dan salep kitosan 1,25%, namun setelah hari keempat keatas, terjadi pemulihan luka yang ditandai dengan peningkatan persentase penyembuhan.

Hal ini dikarenakan luka bakar kimiawi pada fase awal masih terjadi reaksi erosi dari zat asam tersisa yang terus menerus masih mendenaturasi lapisan epitel dan keratin kulit sehingga luka semakin melebar. Pada fase awal ini juga masih terjadi reaksi inflamasi yang menyebabkan pelebaran luka tersebut.<sup>3</sup> Mengenai kelompok vaselin dan salep kitosan 1,25% yang melebar paling besar adalah dikarenakan bahwa pemberian vaselin saja tidak mampu menetralkan asam sulfat dibandingkan pemberian perlakuan kelompok yang lain. Pemberian vaselin juga tidak mempunyai daya sembuh karena peranannya hanya sebatas bahan pembawa, sedangkan mengapa pemberian salep kitosan dosis 1,25% juga melebar paling besar sama seperti kelompok vaselin, diduga karena dosis 1,25% tidak cukup untuk menetralkan asam sulfat pada fase awal, tetapi setelah hari keempat, salep kitosan 1,25% ini mampu menyembuhkan luka yang telah melebar secara lebih baik dibandingkan semua kelompok kontrol karena salep kitosan

1,25% mempunyai agen penyembuh yaitu kadar kitosan sejumlah 1,25% tersebut. Dengan kata lain kemampuan salep kitosan adalah pada fase awal tidak mampu menetralkan asam sulfat lalu setelah hari keempat kitosan mampu mempercepat penyembuhan luka.<sup>10, 19</sup>

Hasil dari uji Tuckey HSD diketahui bahwa kelompok salep kitosan 2,5% mempunyai perbedaan yang bermakna pada persentase penyembuhannya jika dibandingkan terhadap semua kelompok perlakuan kecuali terhadap salep kitosan 5%, sedangkan salep kitosan 5% hanya memiliki perbedaan bermakna terhadap kontrol negatif vaselin ( $p=0,012$ ), selain kelompok tersebut tidak terdapat suatu perbedaan bermakna. Nilai  $p$  dari salep Kitosan 2,5% terhadap setiap kelompok adalah kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan sebesar 0,001; kelompok kontrol negatif vaselin sebesar 0,000; kontrol Bioplacenton® sebesar 0,008; salep kitosan dosis 1,25% sebesar 0,006; dan salep kitosan dosis 5% sebesar 0,431. Nilai  $p$  tersebut membuktikan bahwa pemberian salep kitosan 2,5% signifikan meningkatkan persentase penyembuhan dibandingkan semua kelompok kontrol termasuk Bioplacenton®, kecuali dibandingkan dengan salep kitosan 5%.

Berdasarkan hasil penelitian secara keseluruhan didapatkan hasil bahwa kelompok tikus yang diberi salep kitosan kadar 2,5% adalah yang mempunyai perbedaan paling signifikan dibandingkan kelompok lain. Ini berarti kelompok salep kitosan 2,5% paling berpengaruh terhadap persentase penyembuhan dan waktu sembuh luka bakar kimiawi. Kelompok 1,25% dan 5% mempunyai nilai signifikan yang berada dibawah salep kitosan 2,5%.

Kemampuan kitosan 2,5% yang lebih baik daripada salep kitosan 1,25% adalah kemungkinan sesuai dengan pembahasan sebelumnya yang menyatakan bahwa kitosan 1,25% mempunyai kemampuan menetralkan asam sulfat pada fase awal yang kurang dibandingkan kitosan 2,5%, karena prinsipnya semakin tinggi kadar zat yang bersifat basa (kitosan) maka semakin tinggi sifat basa pada campuran salep tersebut.<sup>19</sup> Luka yang sangat lebar pada kitosan 1,25% menjadikan penyembuhan lukanya lebih lama dan lebih lambat dalam kenaikan persentase penyembuhan luka dibanding luka pada kitosan 2,5% yang lebih kecil lukanya pada fase awal. Jadi, kemampuan penetralan asam pada kitosan pada dosis 2,5% yang lebih tinggi adalah yang membuat salep kitosan dosis 2,5% lebih baik dibanding 1,25% dalam menyembuhkan luka dengan berbagai jalur penyembuhan luka.

Kemampuan kitosan 2,5% persen yang lebih baik daripada salep kitosan 5% adalah kemungkinan karena kadar kitosan yang terkandung dalam salep kitosan 5% terlalu tinggi sehingga kurang mampu untuk memacu berbagai proses dalam jalur penyembuhan luka. Sesuai penelitian sebelumnya bahwa kitosan semakin kecil kadarnya semakin memiliki kemampuan daya sembuh dalam memacu jalur-jalur penyembuhan. Kadar kitosan yang telah diteliti adalah dalam rentang antara 0,1%–5% untuk dosis topikal. Dosis yang lebih kecil pada kitosan 2,5% lah yang memiliki kemampuan lebih baik dibanding dosis 5%.<sup>20</sup>

Jadi, dapat dikatakan bahwa salep kitosan 2,5% memiliki dosis yang optimum dalam penyembuhan luka bakar kimiawi. Dosis topikal 2,5% adalah pertemuan dosis paling optimum pada kombina-

si kemampuan penetralan asam-basa dan kemampuan memacu jalur-jalur penyembuhan pada luka bakar kimiawi.

Penjelasan terjadinya proses penyembuhan luka bakar kimiawi yang lebih baik dan lebih cepat dengan pemberian salep kitosan 2,5% dapat dibagi kedalam 7 jalur penyembuhan luka bakar kimiawi. Jalur penyembuhan luka bakar kimiawi yang pertama adalah penetralan zat kimia iritatif penyebab luka yaitu asam sulfat. Sifat kimia alami dari kitosan yang berupa polimer yang cenderung basa dengan  $pH > 5$  membuat kitosan mempunyai kemampuan untuk menetralkan asam sulfat 75% pada fase-fase awal paparan luka bakar kimiawi.<sup>19</sup>

Jalur penyembuhan luka bakar kimiawi yang kedua adalah menghentikan perdarahan pada fase awal luka. Ini berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Masami dkk. (2002),<sup>18</sup> yang menyatakan bahwa larutan kitosan mampu menghentikan perdarahan secara komplet sehari setelah pembuatan luka dengan menumbuhkan sejumlah besar fibrin pada permukaan luka, dan setelah itu luka dengan cepat akan mengkerut. Kitosan adalah hemostat yang membantu pembekuan darah alami dan memblokir akhiran saraf untuk mengurangi nyeri.<sup>9</sup> Jinab dkk. pada tahun 2006 melakukan penelitian tentang perbandingan kitosan dan heparin pada luas awal luka bakar dengan hasil derajat luka bakar pada kelompok kitosan lebih ringan daripada kelompok kontrol dan kitosan sangat baik untuk mencegah meluasnya luka bakar pada fase awal, sedangkan heparin tidak berpengaruh sama sekali.<sup>21</sup>

Jalur penyembuhan luka bakar kimiawi yang ketiga adalah dengan memacu (akselerator) sel PMN (*polymorphonuclear*) pada fase awal luka (fase inflamasi). Hasil ini sesuai dengan penelitian

sebelumnya yang menyatakan bahwa mekanisme penyembuhan luka dapat dipercepat oleh kitin dan kitosan dengan memacu aktivitas dan akumulasi sel PMN. Hal ini terjadi karena aktivasi komplemen melalui *alternative pathway* atau jalur alternatif. Pada jalur ini, sejumlah tinggi *anaphylatoxins* (C3a dan C5a) akan diproduksi dan mengaktifasi PMN, sel *mononuclear* (MN), dan endotelium. Migrasi PMN dan MN terjadi segera setelah pemberian kitosan atau kitin pada luka.<sup>15</sup>

Jalur penyembuhan luka bakar kimiawi yang keempat adalah dengan memediasi proses fagositosis atau mengaktifasi makrofag. Kitosan dan derivatnya menginduksi apoptosis pada peritoneal makrofag setelah pemberian *low-molecular soluble chitosan*. Kitosan adalah makrofag aktivator yang memediasi fagositosis dan mempercepat penyembuhan luka.<sup>14,22</sup>

Jalur penyembuhan luka bakar kimiawi yang kelima adalah menstimulasi proliferasi sel (reepitelisasi) dan penyedia matriks non protein untuk pertumbuhan jaringan. Ketika fase proliferasi seluler yaitu fase terbentuknya granulasi jaringan baru dengan memproduksi kolagen dan protein matriks ekstraseluler yang lain, serta meningkatkan vaskularisasi ke luka untuk memberikan nutrisi yang dibutuhkan oleh sintesis protein. Kitosan menyediakan matrik non protein untuk pertumbuhan jaringan 3D dan mengaktifasi makrofag untuk aktifitas tumorisidal. Kitosan menstimulasi proliferasi sel dan mengorganisasi jaringan *histoarchitectural*. Epitelisasi merupakan pembentukan epitelium di atas permukaan kulit, epitelisasi dari luka melibatkan migrasi sel di pinggir luka dalam jarak kurang dari satu milimeter, luka diepitelisasi lebih dari 48 jam setelah terjadi luka.<sup>21,23</sup> Hasil penelitian Oka-



moto dkk. (2003),<sup>13</sup> menunjukkan reepitalisasi cenderung lebih besar pada kelompok kitin dan kitosan daripada kelompok kontrol. Kitosan mempunyai efek positif pada reepitalisasi dan regenerasi lapisan granular.<sup>10</sup>

Jalur penyembuhan luka bakar kimiawi yang keenam adalah meningkatkan kolagenisasi, fibroblas dan vaskularisasi (pembuluh darah). Hal ini berdasarkan penelitian Chiba dkk. pada tahun 2006 yang menyatakan bahwa hewan yang diberi perlakuan *chitosan oligosaccharide* menunjukkan resolusi yang lebih cepat pada pembentukan pembuluh darah baru, induksi fibroblas yang lebih besar, dan berikut produksi serat kolagen dibandingkan dengan kontrol.<sup>20</sup> Penelitian lain juga menunjukkan bahwa proliferasi fibroblas dan peningkatan jumlah kapiler diobservasi pada kelompok kontrol dan perlakuan, namun granulasi jaringan lebih banyak terdapat pada kelompok kitosan. Hasil ini menjelaskan bahwa kitosan sendiri memfasilitasi penyembuhan luka.<sup>24</sup> Kitosan akan melepas *N-acetyl-b-D-glucosamine* yang menginisiasi proliferasi fibroblast, membantu mengatur deposisi kolagen dan menstimulasi peningkatan level dari sintesis asam hialuronik alami pada luka. Ini membantu mempercepat penyembuhan luka dan mencegah bekas luka. Pada fase awal proses penyembuhan luka, makrofag mengeluarkan kolagenase dan elastase yang memproduksi kolagen dan melepaskan sitokin.<sup>21</sup> Selanjutnya pada fase remodeling, jaringan granulasi digantikan oleh kolagen dan serat elastik yang membentuk bekas luka.<sup>9</sup>

Jalur penyembuhan luka bakar kimiawi yang ketujuh adalah efek kitosan sebagai antiinfeksi (antibakteri dan antifungi). Menurut penelitian,

kitosan memberikan hasil efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri secara *in vitro* pada spesies *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella paratyphi* dan bakteri gram positif *Staphylococcus aureus*. Kitosan juga efektif menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* dan *Microsporum canis*. Pada penelitian secara *in vivo* dengan model luka infeksi pada tikus, Kitosan memberikan hasil lebih efektif dibandingkan kontrol antibiotik silver sulfadiazine dan kontrol negatif tanpa perlakuan karena kitosan mampu secara cepat membunuh bakteri pada luka sebelum bakteri tersebut menyebar sistemik.<sup>16,17</sup>

## SIMPULAN

Salep kitosan 1,25%, 2,5% dan 5% mempunyai pengaruh mempercepat waktu sembuh dan meningkatkan persentase penyembuhan luka bakar kimiawi. Pengaruh paling signifikan adalah pada kelompok salep kitosan 2,5%.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wasitaatmadja, S.M. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin: Anatomi Kulit*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007.
2. Corwin, E.J. *Buku Saku Patofisiologi, Edisi 1*. Jakarta: EGC. 2001.
3. Sularsito, S.A. dan Djuanda, S. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin: Dermatitis*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007.
4. Moenajat, S.B. *Luka Bakar dan Penanganannya*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2003.
5. American College of Surgeons. *Advance Trauma Life Support® For Doctors 7th Edition*. Chicago, USA. 2004.

6. Departemen Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007: Laporan Nasional. Jakarta. 2008.
7. Cox, R.D. *Chemical Burns*. 2008. Diakses 12 Januari 2009, dari <http://emedicine.medscape.com/article/769336-overview>
8. Khasim, B. Trauma Wajah, Luka Bakar dan Luka Avulsi. *Cermin Dunia Kedokteran*, Edisi Khusus. 1992; 80: 31-34.
9. Shelma R., Paul, W. and Sharma C.P. Chitin Nanofibre Reinforced Thin Chitosan Films for Wound Healing Application. *Trends Biomaterials and Artificial Organs*, 2008; 22 (2): 111-115.
10. Kojima, K., Okamoto, Y., Kojima, K., Miyatake, K., Fujise, H., Shigemasa, Y., dkk. Effects of Chitin and Chitosan on Collagen Synthesis in Wound Healing. *J Vet Med Sci*, 2004; 66 (12): 1595-1598.
11. Sezer, D.A., Hatipoglu, F., Cevher, E., Ogurtan, Z., Bas, A.L. & Akbuga, J. Chitosan Film Containing Fucoidan as a Wound Dressing for Dermal Burn Healing: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 2007; 8 (2): Article 39.
12. Paul, W. and Sharma, C.P. Chitosan and Alginate Wound Dressings: A Short Review. *Trends Biomaterial*, 2004; 18 (1): 18-23.
13. Okamoto, Y., Shibazaki, K., Minami, S., Matsushashi, A., Tanioka, S. and Shigemasa, Y. Evaluation of Chitin and Chitosan on Open Wound Healing in Dogs. *J Vet Med Sci*. 2003; 57 (5): 851-4.
14. Mori, T. Study on The Mechanisms of Wound Healing Acceleration by Chitin and Chitosan. *Jpn J Vet Res*, 1998; 46 (2-3): 113-114.
15. Minami, S. Mechanisms of Wound Healing Acceleration by Chitin and Chitosan. *Jpn. J Vet Res*, 1997; 44 (4) 218-219.
16. Burkatovskaya, M., Tegos, G.P., Swietlik E., Demidova, T.N, Sactano A.P. and Hamblin M.R. Use of Chitosan Bandage to Prevent Fatal Infections Developing from Highly Contaminated Wounds in Mice. *Biomater*. 2006; 27 (22): 4157-4164.
17. Ramisz, A.B., Pajak, A.W., Pilarczyk, B., Ramisz, A., Laurans, L. Antibacterial and Antifungal Activity of Chitosan. *ISAH 2005 - Warsaw, Poland*, 2005; 2: 406-408.
18. Masami, I., Hiromichi, O., Rui, I., Masahiro, N., Kiyotaka, W., Seiichi, K., dkk. Effect of Liquid Chitosan in Wound Healing of Cattle. *J Clin Vet Med*, 2002; 20 (2):46-49.
19. Park, J.W., Choi, K.H. and Park, K.K. Acid Base Equilibria and Related Properties of Chitosan. *Bulletin of Koreans Chemical Society*, 1983; 4 (2): 68-72.
20. Chiba, Y., Kamada, A., Sugashima, S., Taya, K., Matsubuchi, S., Saito, T., dkk. Effects of Intravenous Administration of Chitosan Oligosaccharide on the Wound Healing Process of Oral Mucosal Injury in Mice. *Ohu University Dental Journal*. 2006; 33 (4): 207-213
21. Jinab, Y., Lingab, P.X., Heb, Y.L. and Zhangab, T.M. Effects of Chitosan and Heparin on Early Extension of Burns. *Burns*. 2006; 33 (8): 1027-1031.
22. Romo T, Pearson JM, Yalamanchili H, Zoumalan RA. Wound Healing, Skin. Medscape Web site. [emedicine.medscape.com/article/884594-overview](http://emedicine.medscape.com/article/884594-overview). Accessed January 5, 2009.

23. Azad, A.K., Sermsintham, N., Chandkrachang, S. and Stevens W.S. Chitosan Membrane as a Wound Healing Dressing: Characterization and Clinical Application. *J Biomed Mat Res.* 2004; 69 (2): 216-22.
24. Mizuno, K., Yamamura, K., Yano, K., Osada, T., Saeki, S., Takimoto N., dkk. Effect of Chitosan Film Containing Basic Fibroblast Growth Factor on Wound Healing in Genetically Diabetic Mice. *J. of Biomed Mat Res.* 2002; 64A (1): 177-181.