

**PERBEDAAN KEPADATAN KOLAGEN
DI SEKITAR LUKA INSISI TIKUS WISTAR
YANG DIBALUT KASA KONVENSIONAL DAN
PENUTUP OKLUSIF HIDROKOLOID
SELAMA 2 DAN 14 HARI**

*The Difference of Collagen Density Around Wistar Mice Wound
Incision Dressing with Conventional Gauze and Occlusive
Hydrocolloid
for 2 and 14 days*



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Bedah**

ROBIN NOVRIANSYAH

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

TESIS

**PERBEDAAN KEPADATAN KOLAGEN DI SEKITAR LUKA
INSISI TIKUS WISTAR YANG DIBALUT KASA
KONVENSIONAL DAN PENUTUP OKLUSIF HIDROKOLOID
SELAMA 2 DAN 14 HARI**

Disusun oleh :

Robin Novriansyah

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Pada tanggal 11 Maret 2008

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Kunsemedi Setyadi, SpBD
NIP.140 256 085

Prof.dr. Edi Dharmana,Sp.ParK. MSc, PhD
NIP.130 529 451

Mengetahui :

Ketua Program Studi
PPDS I Bedah
Universitas Diponegoro Semarang

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Universitas Diponegoro Semarang

Dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU
NIP. 131 757 921

Prof.dr.H. Soebowo,SpPA(K)
NIP. 130 352 249

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 10 Maret 2008

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Robin Novriansyah
NIM PPDS I Bedah : G3A002011
Tempat / tanggal lahir : Palembang/ 8 November 1975
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki - laki
Istri : dr. Lintang Riskaning tyas. SpM
Anak : 1. Dinanti Bintang Shahrani
2. Maritza Bintang Rismadha
3. Reza Bintang Pahlevi

B. Riwayat Pendidikan

1. SD : Lulus tahun 1988
2. SMP : Lulus tahun 1991
3. SMA : Lulus tahun 1994
4. FK UNDIP Semarang Jawa Tengah : Lulus tahun 2000
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang Jawa Tengah
6. Magister Biomedik.

KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul Perbedaan Kepadatan Kolagen di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokolloid Selama 2 dan 14 hari.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana S2 dan program pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada dr. Kunsemedi Setyadi, SpBD dan Prof. dr. Edi Dharmana, Sp.ParK. MSc, PhD sebagai dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, sumbangan pikiran, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr.dr. Susilo Wibowo, MSMed, SpAnd, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. dr. Soejoto, SpKK(K), Dekan Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian.

4. Prof.dr.H. Soebowo, Sp PA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca sarjana Universitas Diponegoro.
5. Prof. Drs. Y. Warella, MPA, Ph.D, selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.
6. dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP dr. Kariadi Semarang.
7. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. dra. Mulyati S, M.Si, Kepala Bidang Pra Klinik FKH UGM Yogyakarta
9. drh. Sitarina Widyarini, MP, PhD, Ahli Patologi FKH UGM Yogyakarta
10. Seluruh staf pengajar Bagian Bedah dan Ilmu Biomedik FK UNDIP dan nara sumber yang dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
11. Semua rekan sejawat Residen Ilmu Bedah FK UNDIP Semarang.
12. Kedua orang tua serta kedua mertua ku yang selalu mencurahkan dorongan moral dan doa demi kebahagiaan serta keberhasilan penulis.
13. Tesis ini kupersembahkan untuk istriku tercinta Lintang dan anak – anakku tersayang Rani, Ritza dan Reza.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan kami terima dengan senang hati.

Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, 10 Maret 2008

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
1. Modifikasi dari <i>wound healing</i>	11
2. Perawatan luka	26
3. Grafik Dotplot kepadatan kolagen	49
DAFTAR TABEL	xiv
1. Tabel kepadatan kolagen disekitar luka insisi hari ke-14 tikus <i>wistar</i>	47
2. Hasil analisis kepadatan kolagen	48
3. Hasil uji statistik <i>Mann – Whitney U</i>	50
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii

BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4. Manfaat penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Penyembuhan luka	7
2.1.1 Peran oksigen dalam penyembuhan luka	8
2.1.2 Faktor – faktor yang mempengaruhi nilai PtO_2 pada penyembuhan luka	10
2.1.3 Fase penyembuhan luka	11
2.1.4 Fase inflamasi	11
2.1.5 Fase proliferasi	13
2.1.6 Fase maturasi	15
2.2 Kolagen	16
2.2.1 Sintesis kolagen	17
2.2.2 Peran kolagen dalam penyembuhan luka	18
2.3 Faktor sistemik dan lokal dalam penyembuhan luka	20
2.4 Penutup luka	21

2.4.1 Fungsi pada fase pembersihan (Eksudasi)	22
2.4.2 Fungsi pada proliferasi (Granulasi)	22
2.4.3 Fungsi pada fase maturasi	23
2.5 Metode penutup luka	23
2.6 Macam penutup luka	24
2.6.1 Penutup luka kasa konvensional	24
2.6.1 Penutup luka oklusif hidrokoloid	25
2.7 Patofisiologi pembentukan kolagen	29
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	30
3.1 Kerangka teori	30
3.2 Kerangka konsep	31
3.3 Hipotesis	32
BAB 4 METODE PENELITIAN	33
4.1 Rancangan penelitian	33
4.2 Sampel penelitian	34
4.3 Waktu dan tempat penelitian	35
4.4 Variabel penelitian	35
4.4.1 Variabel bebas	35
4.4.2 Variabel tergantung	35
4.5 Definisi operasional	36

4.6 Subyek dan alat penelitian	37
4.6.1 Subyek penelitian	37
4.6.2 Alat untuk insisi	38
4.6.3 Alat dan reagensia untuk pengecatan Masson's trichrom	38
4.7 Alur penelitian	39
4.7.1 Cara perlakuan	39
4.7.2 Alur kerja penelitian	41
4.8 Prosedur pemeriksaan	42
4.8.1 Prosedur eksisi biopsi	42
4.8.2 Prosedur pembuatan preparat histopatologi	42
4.9 Cara pengumpulan data	44
4.10 Analisis data	44
BAB 5 HASIL	45
BAB 6 PEMBAHASAN	51
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	57
7.1 Simpulan	57
7.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	67

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosine Triphosphate
bFGF	: Basic Fibroblast Growth Factor
ECM	: Extra Cellular Matrix
EGF	: Epithelial Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
IGF	: Insulin – Like Growth Factor
IL 1/4/6	: Interleukin 1/4/6
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
POH	: Penutup Oklusif Hidrokoloid
PKK	: Penutup Kasa Konvensional
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
P _t O ₂	: Partial Oxygen Tension
ROS	: Reactive Oxygen Species
TNF α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
TGF β	: Transforming Growth Factor Beta
T _c PO ₂	: Transcutaneous Oxygen Tension
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Modifikasi dari <i>wound healing</i>	11
2. Perawatan Luka	26
4. Grafik Dotplot kepadatan kolagen	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kepadatan kolagen disekitar luka insisi hari ke-14 pada tikus <i>wistar</i>	47
Tabel 2. Hasil analisis kepadatan kolagen	48
Tabel 3. Hasil uji statistik <i>Mann - Whitney U</i> terhadap kepadatan kolagen	50

DAFTAR LAMPIRAN

Gambar interpretasi kolagen berdasarkan skor histopatologi 1 sampai 4

Ethical Clearance FK UNDIP - RSUP Dr. Kariadi

Surat keterangan pelaksanaan penelitian LP3HP - LPPT UGM

Surat keterangan pemeliharaan dan dekapitasi terhadap hewan coba

Data penelitian dan analisis statistik

ABSTRAK

Latar belakang : Kolagen memegang peranan penting pada proses penyembuhan luka. Penutup luka oklusif hidrokoloid bersifat semipermeabel, atraumatik, dengan nilai MVTR yang rendah, sehingga tekanan oksigen di dalam jaringan tinggi, pembalut kasa konvensional bersifat traumatik dengan nilai MVTR (*moisture vapor transmission rate*) yang tinggi yang selanjutnya akan mempengaruhi tekanan oksigen di dalam jaringan. Lamanya luka terpapar oksigen lingkungan mempengaruhi tekanan oksigen di dalam luka, sehingga mempengaruhi kepadatan kolagen di dalam luka.

Tujuan : Membuktikan pengaruh metode dan lama penutupan luka terhadap kepadatan kolagen di dalam luka tikus wistar.

Metode : Duapuluh empat tikus wistar dengan desain *randomized post test only control group design*, dibagi 4 kelompok, kelompok kontrol luka ditutup kasa konvensional (PKK) 14 hari, diganti balut tiap 2 hari, PI kelompok luka ditutup (PKK) 2 hari lalu dibiarkan terbuka sampai 14 hari, PII kelompok luka ditutup pembalut oklusif hidrokolloid (POH) 2 hari lalu dibiarkan terbuka sampai 14 hari, PIII kelompok luka ditutup POH sampai 14 hari, diganti balut tiap 2 hari. Dilakukan eksisi biopsi kemudian dilihat kepadatan kolagen dengan parameter skoring histopatologi 0 sampai 4. Analisa statistik kepadatan kolagen menggunakan uji statistik nonparametrik *Mann-Whitney U test*.

Hasil : Uji Nonparametrik dengan *Shapiro – Wilk* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,01$), dilanjutkan dengan uji beda dengan *Mann-Whitney U* antara kontrol (rerata = 3) dan PI (rerata = 3,4) tidak berbeda bermakna ($p = 0,134$), kontrol (K) dan PII (rerata = 3,6) berbeda bermakna ($p = 0,05$), K dan PIII (rerata = 4) berbeda bermakna ($p = 0,03$), PI dan PII tidak berbeda bermakna ($p = 0,549$), PI dan PIII berbeda bermakna ($p = 0,05$), PII dan PIII tidak berbeda bermakna ($p = 0,134$).

Simpulan : Pembalut oklusif hidrokolloid lebih baik dibanding kasa konvensional. Tingkat rata – rata penguapan oksigen dan uap air (MVTR) yang rendah akan memperlambat pertumbuhan kepadatan kolagen.

Kata kunci : Kepadatan kolagen, kasa konvensional, pembalut oklusif hidrokolloid.

ABSTRACT

Background : *Collagens play an important role in wound healing processes. Occlusive hydrocolloid wound dressing is characterized by semipermeable and atraumatic, low level of MVTR (moisture vapor transmission rate) will increase tissue oxygen tension, conventional gauze is characterized by traumatic with high level of MVTR which will subsequently effect the tissue oxygen tension. Duration of the wound exposure by oxygen environment influence oxygen tension in the wound, which will impact on collagen density in the wound.*

Objective : *To define the influence of method and duration of wound dressing to the collagen density in wistar mice wound.*

Method : *Randomized post test only control group was designed for 24 wistar mice, divided to 4 group, control group wound were dressed with conventional gauze (CG) for 14 days and were changed every 2 days. PI group wound were dressed with CG 2 days and then lied open till 14 days, PII group wound dressed by use occlusive hydrocolloid (OH) dressing 2 and then lied open to 14 days, PIII group wound were dressed with OH dressing for 14 days and were changed every 2 days. Excision biopsy was done to see the collagen density using the parametric hystopatologi score 0 to 4. Statistic analysis of the collagen density define by nonparametric statistic Mann-Whitney U test.*

Result : *Shapiro – Wilk Statistic test analysis defined there was difference ($p < 0.01$). Mann-Whitney U test between control (mean =3) and PI (mean=3.4) there was not difference ($p = 0.134$), control (C) and PII (mean = 3.6) there was difference ($p = 0.05$), C and PIII (mean=4) there was difference ($p = 0.03$), PI and PII there was not difference ($p = 0.549$), PI and PIII there was difference ($p = 0.05$), PII and PIII there was not difference ($p = 0.134$)*

Conclusion : *Occlusive hydrocolloid dressing is better than conventional gauze. Low level of Moisture vapor transmission rate (MVTR) will be decreasing collagen density.*

Keywords : *Collagen density, Conventional gauze, Occlusive hydrocolloid dressing.*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kolagen memegang peranan yang sangat penting pada proses penyembuhan luka. Kolagen mempunyai kemampuan antara lain dalam hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan dan mendorong proses fibroplasia dan terkadang pada proliferasi epidermis.^{1,2}

Oksigen bersama dua asam amino (prolin dan lysin) bekerjasama dalam sintesis kolagen. Kolagen disintesis oleh fibroblas dari prolin dan lysin kemudian dihidrosilasi dengan oksigen.³

Penelitian metabolisme energi jaringan luka tikus dengan pemberian O₂ 11 % secara terus – menerus, udara bebas dan oksigen 55%, menunjukkan suplai oksigen bertambah serta meningkatkan PO₂ pada jaringan luka. Oksigen merupakan komponen normal pada penyembuhan luka dan diperlukan bagi berbagai macam fungsi sel, termasuk membunuh bakteri oleh leukosit PMN. Tekanan oksigen yang rendah pada jaringan sekitar luka akan mempengaruhi fungsi neutrofil, makrofag dan fibroblas, sehingga akan menyebabkan abnormalitas fase penyembuhan luka.^{4,5}

Proses penyembuhan luka pada umumnya dibagi atas beberapa fase yang masing – masing saling berkaitan mulai dari fase inflamasi(eksudatif), proliferasi, sampai fase maturasi. Segera setelah terjadi luka, lingkungan sekitar luka kekurangan oksigen akibat kerusakan pembuluh darah, yang disebabkan suatu trauma atau disebabkan "high oxygen consumption " akibat dari aktifitas sel pada pada proses katabolik. Eksudat yang terbentuk sebagai respons terhadap substansi vasoaktif akan menyebabkan suasana yang lembab dan asam pada daerah sekitar luka yang menyebabkan konversi fibrosit menjadi fibroblas, walaupun lingkungan sekitar luka dalam kondisi hipoksia, sel endotel dan fibroblas masih dapat berfungsi . Sel marginal basalis bermigrasi sepanjang serat – serat dan permukaan luka akan dipenuhi oleh sel lekosit PMN serta makrofag, pada keadaan ini luka sudah mengalami kontak secara seluler dalam 48 jam. Proliferasi kapiler yang cepat segera setelah luka akan mengakibatkan perubahan tekanan oksigen sekitar luka melalui proses revaskularisasi. Hipoksia sekitar luka pada tahap awal akan merangsang perbaikan jaringan dan angiogenesis serta memacu sintesis *growth factor*, akan tetapi keadaan ini hanya berlangsung dalam 48 jam setelah luka. Bila keadaan hipoksia terus berlanjut, tekanan oksigen sekitar luka akan menurun, berakibat proses sintesis kolagen akan terhambat^{6,7}

Pada penelitian kelinci luka iskemik, pemberian oksigen 100% topikal secara kontinyu mengakibatkan peningkatan proses epitelisasi. Pada penelitian klinis tekanan oksigen sekitar luka diukur dan dibandingkan. Peningkatan tekanan

sekitar luka memberikan respons terhadap meningkatnya rata – rata kesembuhan luka. Pada beberapa observasi klinis, tekanan oksigen sekitar luka diukur transkutaneus, dibandingkan antara tekanan 5 – 20 mmHg antara jaringan kontrol dengan tekanan oksigen 30 -50 mmHg dan disimpulkan bahwa penyembuhan luka akan lebih lambat pada tekanan oksigen jaringan yang lebih rendah. Tekanan oksigen jaringan yang berada pada lingkungan dengan O₂ 20 % (1 atm)berbeda dengan O₂ 2 %, menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara tekanan oksigen jaringan dengan media di mana jaringan tersebut berada ⁷

Pemakaian penutup luka oklusif hidrokoloid (POH) akan mempertahankan suasana lembab, tekanan oksigen jaringan sekitar luka rendah yang akan memberikan stimulus pada makrofag untuk mengeluarkan sitokin serta *growth factor* seperti TNF α , IL 1, IL4, IL6 serta PDGF, FGF, TGF β . Proses ini berlangsung pada tahap awal penyembuhan luka di mana terjadi hipoksia jaringan sekitar luka akibat dari trauma vaskuler serta kebutuhan oksigen yang tinggi. Namun bila proses proliferasi telah sempurna akan diikuti dengan tekanan oksigen sekitar luka yang normal kembali. Penutup luka oklusif hidrokoloid memiliki tingkat penguapan yang rendah (MVTR = $8 \pm 0,008$) sehingga akan menyebabkan kelembaban diatas permukaan luka tinggi dan tekanan oksigen dalam jaringan luka cukup tinggi, sehingga tahap penyembuhan luka akan lebih cepat. Penutup luka oklusif hidrokoloid dapat menyebabkan fibrinolisis, adanya fibrin akan menyebabkan berkurangnya difusi oksigen dari lingkungan ke dalam jaringan

luka sehingga kepadatan kolagen didalam luka akan kurang. Penutup kasa konvensional (PKK) memiliki rata – rata penguapan yang tinggi (MVTR = 68 ± 2) sehingga kelembaban diatas permukaan luka rendah yang akan menyebabkan tekanan oksigen di dalam luka lebih rendah selanjutnya proses sintesis kolagen berlangsung lebih lambat.⁸ POH tidak menyebabkan trauma pada saat penggantian pembalut luka berbeda dengan PKK yang menyebabkan perlekatan pada luka, sehingga pada saat penggantian pembalut akan mengangkat jaringan granulasi yang sudah terbentuk, hal tersebut akan menyebabkan proses penyembuhan luka akan berlangsung lebih lama dan pembentukan kolagen terhambat^{9,10}

Semakin dini luka terpapar oksigen dari lingkungan sekitar luka akan mengakibatkan tekanan oksigen didalam luka akan semakin tinggi, sehingga akan mempercepat terbentuknya kolagen . Terdapat dua metode penutupan luka secara kering dan lembab di mana keduanya memiliki perbedaan dalam hal pertukaran oksigen (*gas permeability*) . Penutup luka dengan kasa konvensional merupakan penutup luka secara kering dan penutup oklusif hidrokolloid merupakan penutup luka secara lembab di mana memiliki permeabilitas oksigen yang lebih rendah .¹¹

Penelitian pada tikus diabetes yang dilakukan perawatan luka dengan salin normal kemudian dilakukan insisi biopsi pada hari ke-14 setelah perlukaan, menunjukkan kepadatan kolagen lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa pemberian salin normal.¹²

Dari uraian tersebut diatas peneliti terdorong untuk melakukan penelitian tentang perbedaan kepadatan kolagen disekitar luka insisi tikus *wistar* yang ditutup luka secara kering dengan kasa konvensional dan secara lembab dengan penutup oklusif hidrokoloid selama 2 dan 14 hari.

1.2. Rumusan masalah

Atas dasar latar belakang masalah tersebut diatas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

Apakah metode serta lamanya penutupan luka akan mempengaruhi kepadatan kolagen dalam kaitannya dengan proses penyembuhan luka pada hewan percobaan.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan pangaruh metode serta lamanya penutupan luka terhadap kepadatan kolagen sekitar luka pada tikus *Wistar*.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh penutupan luka dengan pembalut kasa konvensional dan pembalut oklusif hidrokoloid terhadap kepadatan kolagen disekitar luka.
2. Menganalisis pengaruh penutupan luka dengan pembalut kasa konvensional selama 2 dan 14 hari terhadap kepadatan kolagen disekitar

luka.

3. Menganalisis pengaruh penutupan luka dengan pembalut oklusif hidrokoloid selama 2 dan 14 hari terhadap kepadatan kolagen di sekitar luka.

1.4. Manfaat penelitian

Bila hipotesis penelitian ini terbukti, maka diharapkan :

1. Penelitian ini dapat memberikan sumbangan teori yang mengungkapkan mekanisme penyembuhan luka akibat dari perubahan tekanan oksigen didalam jaringan luka.
yang disebabkan oleh metode serta lamanya penutupan luka.
2. Mendapatkan metode penutupan luka yang lebih baik dalam perawatan luka.
3. Mendapatkan alternatif metode untuk menghemat pengeluaran biaya pada saat perawatan luka.
4. Penelitian ini dapat dijadikan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. PENYEMBUHAN LUKA

Rangsang endogen dan eksogen dapat menimbulkan kerusakan sel, dan tahap selanjutnya akan memicu reaksi vaskuler kompleks pada jaringan yang mengandung pembuluh darah. Reaksi inflamasi berguna sebagai proteksi jaringan yang mengalami kerusakan agar tidak mengalami infeksi dan meluas tanpa terkendali. Proses inflamasi sangat erat hubungannya dengan penyembuhan luka. Tanpa adanya proses inflamasi proses penyembuhan luka tidak akan terjadi. Luka akan menyebabkan disrupsi vaskuler jaringan sekitar luka sehingga akan menyebabkan hipoksia jaringan luka pada tahap awal.¹³⁻¹⁵

Peradangan dan perbaikan merupakan proses yang terus menerus pada penyembuhan luka, sel – sel inflamasi, epitel, endotel, trombosit dan fibroblas keluar secara bersamaan dari tempatnya semula dan berinteraksi untuk mengembalikan kerusakan jaringan serta proses revaskularisasi. Kerusakan jaringan dan pembuluh darah akan diikuti oleh reaksi kompleks dalam jaringan pengikat yang memiliki pembuluh darah. Segera setelah trauma, luka akan mengalami kondisi lingkungan yang kekurangan oksigen. Hal ini tidak hanya disebabkan oleh kerusakan vaskuler, akan tetapi karena kebutuhan oksigen yang meningkat akibat proses katabolisme. Hipoksia jaringan akan menyebabkan tekanan oksigen jaringan rendah,

pada tingkat seluler dan molekuler terbukti kondisi tersebut merupakan stimulator sinyal awal pada penyembuhan luka (*tissue repair / angiogenesis*), proliferasi fibroblas, sintesis faktor pertumbuhan. Sel endotel yang mengalami hipoksia memproduksi sejumlah *platelet-derived growth factor*, endotelin, dan *vascular endothelial growth factor* yang berperan dalam proses angiogenesis, motilitas keratinosit juga akan meningkat dengan kondisi tekanan oksigen yang rendah. Kondisi ini hanya berlangsung sampai dengan 2 – 3 hari setelah luka, selanjutnya kondisi akan berbalik tekanan oksigen jaringan menjadi normal kembali setelah terjadi revaskularisasi jaringan. Tekanan oksigen yang rendah dan persisten akan menyebabkan gangguan pada proses penyembuhan luka dan integritas jaringan.^{7,10}

2.1.1. PERAN OKSIGEN DALAM PENYEMBUHAN LUKA

Pada tingkat seluler oksigen merupakan nutrisi yang penting bagi metabolisme sel, terutama produksi energi. Energi tersebut terutama diperoleh dari Co-enzim ATP, yang merupakan energi kimia paling penting pada *level* molekul dan enzim ATP disintesis dalam mitokondria melalui proses fosforilasi oksidatif. Reaksi tersebut sangat tergantung pada oksigen dan tidak dapat berlangsung tanpa keberadaan oksigen. *NADPH-linked oxygenase* merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam proses fagositosis leukosit. Pada fase inflamasi *NADPH-linked oxygenase* memproduksi sejumlah besar oksidan melalui konsumsi sejumlah besar oksigen. Penyembuhan luka dapat terjadi dengan keberadaan enzim tersebut, karena oksidan dibutuhkan untuk mencegah

infeksi. Penelitian terkini menunjukkan hampir semua sel di lingkungan sekitar luka berkaitan erat dengan enzim-enzim tertentu yang merubah O_2 menjadi *reactive oxygen species (ROS)*, radikal bebas dan H_2O_2 . ROS berperan sebagai selular *messenger* dalam mengadakan beberapa proses yang penting yang menyokong penyembuhan luka. Dengan demikian O_2 tidak saja berperan sebagai nutrisi bagi luka tapi juga berperan sebagai antibiotik. *Platelet-derived growth factor (PDGF)*, membutuhkan ROS, pada saat kerjanya tingkat selular, dengan demikian bahwa terapi O_2 merupakan alternatif pilihan dalam penyembuhan luka.^{22,23}

Pada tingkat jaringan sebagai sumber nutrisi oksigen memiliki beberapa efek. *Angiogenesis* merupakan aspek kritis yang pertama kali pada proses penyembuhan luka. Kondisi hipoksia merupakan rangsangan untuk terjadinya neovaskularisasi. Akan tetapi kondisi hipoksia itu sendiri selanjutnya tidak dapat mempertahankan proses neovaskularisasi tersebut. Suplemen oksigen yang diberikan akan meningkatkan pertumbuhan pembuluh darah. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* merupakan stimulus utama angiogenesis dalam jangka waktu yang lama pada daerah luka.²²

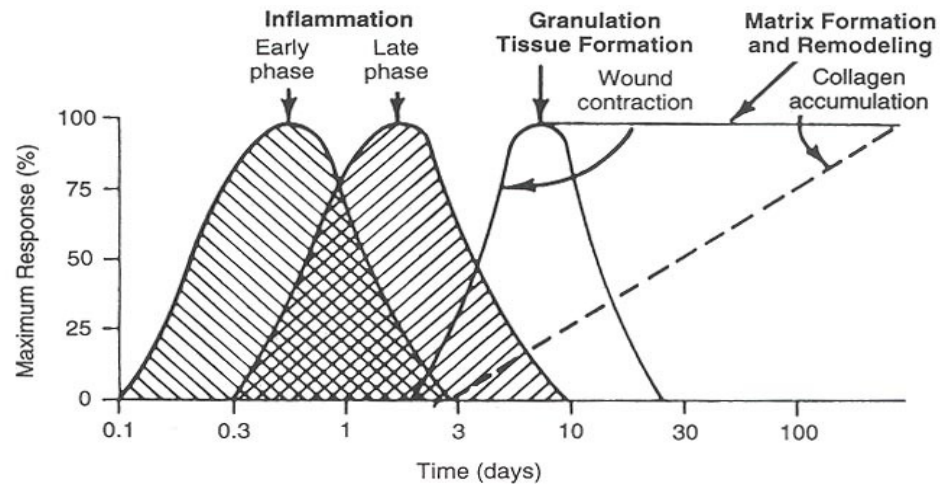
Tekanan oksigen (P_iO_2) tergantung pada faktor – faktor berikut ini : pengangkutan oksigen dari paru-paru ke jaringan (oksigenasi pembuluh darah arteri, sirkulasi, dll), transport oksigen dari darah ke jaringan, tekanan partial oksigen dalam darah, jarak difusi O_2 , konsumsi oksigen di jaringan. Pada saat ini pengukuran P_iO_2 merupakan cara terbaik untuk mengetahui status oksigen pada

level jaringan. Tekanan oksigen jaringan diukur dengan T_cPO_2 (*transcutaneous oxygen tension*) dalam mmHg . Menurut data dari SHEFFIELD (1998), T_cPO_2 jaringan yang mendapatkan paparan udara dari lingkungan (1 ATM = 760 mmHg) adalah kurang lebih 69 ± 6 mmHg.^{22,24}

2.1.2. Faktor – faktor yang mempengaruhi nilai P_tO_2 pada penyembuhan luka

Baik faktor internal maupun faktor eksternal mempengaruhi P_tO_2 . Pada jaringan subkutan perfusi jaringan sangat bergantung sekali terhadap kondisi hemodinamik , temperatur lokal ataupun lingkungan, nyeri, ketakutan (stress) , merokok dan obat –obat vasoaktif, merokok, kafein, infeksi. Sedangkan faktor lokal daerah sekitar luka yang mempengaruhi adalah meningkatnya ketebalan jaringan yang mempengaruhi konsumsi oksigen, obesitas, edema lokal, kelembaban, sellulitis, keadaan pembuluh darah jaringan sekitar luka.

2.1.3. FASE PENYEMBUHAN LUKA.



Gambar 1. Modifikasi dari *wound healing*

Dikutip dari (<http://www.orthoteers.co.uk/Nrujp-ij33lm/orthwound.htm>)

Kolagen berperan pada fase akhir inflamasi sampai fase maturasi.¹⁷

2.1.4 Fase inflamasi

Proses penyembuhan terjadi sejak awal pada saat terjadi luka, fase inflamasi terjadi pada hari 0 – 5. Luka trauma atau luka pembedahan mengakibatkan kerusakan pada struktur jaringan dan mengakibatkan perdarahan. Pada tahap awal darah akan mengisi jaringan yang cedera dan terpaparnya darah terhadap kolagen berakibat terjadinya degranulasi trombosit dan pengaktifan faktor Hageman. Hal ini akan memicu sistem biologis lain seperti pengaktifan komplemen kinin, kaskade pembekuan dan pembentukan plasmin. Keadaan ini memperkuat sinyal dari tempat luka, sehingga tidak hanya mengaktifkan pembentukan bekuan yang menyatukan tepi luka akan tetapi juga akumulasi dari beberapa mitogen dan

menarik zat kimia ke daerah luka. Pembentukan kinin dan prostaglandin menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah di daerah luka. Hal ini menyebabkan edema dan kemudian menimbulkan pembengkakan dan nyeri pada awal terjadinya luka. Leukosit PMN adalah sel pertama yang menuju ke tempat luka. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya pada 24 – 48 jam. Fungsi utamanya adalah melakukan fagositosis bakteri yang masuk. Pada penyembuhan luka normal kehadiran sel – sel ini tidak begitu penting. Adanya sel ini menunjukkan bahwa luka terkontaminasi bakteri. Bila tidak terjadi infeksi PMN berumur pendek dan jumlahnya menurun cepat setelah hari ketiga¹²⁻¹⁸

Makrofag merupakan komponen imun seluler yang muncul pada tahap selanjutnya. Makrofag muncul pertama 48 – 96 jam setelah terjadinya luka dan mencapai puncak pada hari ke 3. Dibandingkan dengan leukosit PMN makrofag berumur lebih panjang dan tetap ada didalam luka sampai proses penyembuhan luka berjalan sempurna. Setelah makrofag akan muncul limfosit T dengan jumlah bermakna pada hari ke 5 dan mencapai puncaknya pada hari ke 7. Berbeda dengan sel PMN, makrofag dan limfosit T penting keberadaannya pada penyembuhan luka normal. Sama halnya dengan neutrofil, makrofag melakukan fagositosis dan mencerna organisme – organisme patologis dan jaringan sisa. Disamping itu makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengawali dan mempercepat formasi jaringan granulasi.^{16,17}

2.1.5. Fase proliferasi

Fase ini terjadi pada hari ke 3 – 14. Bila tidak ada kontaminasi atau infeksi yang bermakna, fase inflamasi akan berlangsung pendek. Jaringan granulasi merupakan kombinasi elemen seluler termasuk fibroblas dan sel inflamasi, bersamaan dengan timbulnya kapiler baru tertanam dalam jaringan longgar ekstra seluler matriks kolagen, fibronectin dan asam hialuronik. Fibroblas muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke 3 dan mencapai puncaknya pada hari ke 7. Meningkatnya jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proses proliferasi dan migrasi. Fibroblas memproduksi kolagen dalam jumlah yang besar, kolagen ini berupa glikoprotein berantai tripel, unsur utama matriks luka ekstraseluler yang sangat berguna untuk membentuk kekuatan pada jaringan parut. Kolagen pertama kali terdeteksi pada hari ke 3 setelah luka, meningkat terus sampai minggu ke 3. Pada awalnya penumpukan kolagen terjadi berlebihan kemudian *fibril* kolagen mengalami reorganisasi sehingga terbentuk jaringan reguler sepanjang luka. Fibroblas juga menyebabkan matriks fibronectin, asam hialuronik dan glikosaminoglikan.^{14,16}

Proses revaskularisasi luka terjadi secara bersamaan dengan fibroplasia. Tunas – tunas kapiler tumbuh dari pembuluh darah yang berdekatan dengan luka, tunas- tunas kapiler ini bercabang di ujung kemudian bersatu membentuk lengkung kapiler dimana darah kemudian mengalir. Tunas – tunas baru akan muncul dari lengkung kapiler membentuk pleksus kapiler. Faktor-faktor terlarut yang menyebabkan angiogenesis belum diketahui sepenuhnya. Diperkirakan

proses ini terjadi dari kombinasi proses proliferasi dan migrasi. Mediator terbentuknya sel pertumbuhan ini dan kemotaksis termasuk sitokin yang dihasilkan trombosit, makrofag dan limfosit pada luka. Tekanan oksigen yang rendah, terbentuknya asam laktat dan amin biogenik merupakan stimulan potensial terbentuknya sitokin dan *growth factor* seperti *platelet – derived growth factor* (PDGF), endothelin, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), FGF. Beberapa sitokin yang dilepaskan oleh makrofag serta terlibat dalam proses penyembuhan yaitu : TNF α , IL 1, IL 6, IL 8 dan TGF β . Peran TGF β dalam proses penyembuhan luka adalah meningkatkan matrik ekstra seluler (ECM) dan meningkatkan kolagenasi.^{9,19}

Proses yang telah diuraikan sebelumnya merupakan proses pada fase proliferasi didalam luka, sementara itu pada permukaan luka juga akan terjadi restorasi integrasi epitel. Reepitelisasi terjadi beberapa jam setelah luka. Pada tepi luka epidermis segera mendekati tepi luka dan menebal. Sel marginal basalis mulai mengalami migrasi sepanjang serat – serat fibrin dan berhenti ketika tepi luka sudah kontak. Pada tingkat seluler seluruh luka telah mengalami epitelisasi pada kurang dari 48 jam. Stimulator reepitelisasi sampai saat ini belum diketahui secara lengkap. Faktor – faktor yang diduga berperan adalah EGF, TGF β , bFGF, PDGF dan IGF. Proses epitelisasi terus berulang ketika permukaan epitel sudah menebal. Fibroblas akan muncul pada bagian dalam luka, selanjutnya diproduksi kolagen.^{14,16}

2.1.6. Fase maturasi

Fase ini berlangsung dari hari ke -7 sampai dengan 1 tahun. Setelah matriks ekstra sel terbentuk, dimulailah reorganisasi. Matriks ekstra sel pada mulanya kaya akan fibronektin. Hal ini tidak hanya menghasilkan migrasi sel substratum dan pertumbuhan sel ke dalam tetapi juga menyebabkan penumpukan kolagen oleh fibroblas. Terbentuknya asam hialuronidase dan proteoglikan dengan berat molekul besar berperan pada pembentukan matriks ekstraseluler dengan konsistensi seperti gel dan membantu infiltrasi seluler. Kolagen selanjutnya berkembang cepat menjadi faktor utama yang membentuk matriks. Pada awalnya serabut kolagen terdistribusi secara acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi serabut fibril secara perlahan menyebabkan penyembuhan jaringan dan meningkatkan kekakuan serta kekuatan ketegangan luka. Setelah 5 hari periode jeda, pada saat ini bersesuaian dengan pembentukan jaringan granulasi awal dengan matriks sebagian besar tersusun dari fibronektin dan asam hialuronidase, selanjutnya akan terjadi peningkatan cepat dari kekuatan tahanan luka karena proses fibrogenesis kolagen. Pencapaian kekuatan tegangan luka berjalan lambat. Setelah 3 minggu kekuatan penyembuhan luka mencapai 20 % dari kekuatan akhir.^{16,18}

Proses pengembalian ketegangan berjalan perlahan karena deposisi jaringan kolagen terus - menerus, *remodeling* serabut kolagen membentuk serabut-serabut kolagen lebih besar dan perubahan dari *cross linking* inter molekuler. *Remodeling*

kolagen selama pembentukan jaringan parut tergantung pada proses sintesis dan katabolisme kolagen yang berkesinambungan. Degradasi kolagen pada luka dikendalikan oleh enzim kolagenase. Kecepatan sintesis kolagen yang tinggi mengembalikan luka ke jaringan normal dalam waktu 6 bulan sampai 1 tahun.^{16,19}

2.2. KOLAGEN

Kolagen berperan sangat penting pada setiap tahap penyembuhan luka. Kolagen memiliki kemampuan antara lain hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan dan memacu proses fibroplasia dan proliferasi epidermis.^{1,2}

Kolagen merupakan protein utama yang menyusun komponen matrik ekstraseluler dan merupakan protein terbanyak yang ditemukan dalam tubuh manusia. Kolagen tersusun atas *triple helix* dari tiga rantai α polipeptida.¹

Saat deposisi matrik ekstra seluler, sintesis kolagen diperbanyak oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yaitu PDGF, FGF, TGF β dan IL 1, IL 4, IgG 1 yang diproduksi oleh leukosit dan limfosit saat sintesis kolagen. Pada proses remodeling jaringan, faktor pertumbuhan dan sitokin seperti PDGF, FGF, TGF β , IL 1 dan TNF α akan menstimulasi sintesis kolagen serta jaringan ikat yang lain. Selanjutnya sitokin dan faktor pertumbuhan memodulasi sintesis dan aktivasi metaloproteinase, suatu enzim yang berfungsi untuk degradasi ECM. Hasil

sintesis dan degradasi ECM merupakan remodeling kerangka jaringan ikat, struktur ini merupakan gambaran pokok penyembuhan luka pada inflamasi kronis.

2.2.1. SINTESIS KOLAGEN

Sintesis kolagen dari fibroblas merupakan suatu proses yang sangat memerlukan oksigen. Oksigen merupakan ko-faktor yang penting selama hidroksilasi prolin dan lysin dalam proses pembentukan prokolagen. Sintesis kolagen matur memerlukan *prolyl-hydroxylase* dan *lysyl-hydroxylase*, kedua enzim tersebut fungsinya tergantung oksigen. Pada proses sintesis 1 atom kolagen dibutuhkan 1 atom oksigen setiap 3 urutan asam amino . Oksigen juga diperlukan dalam jumlah yang meningkat pada proses pemulihan (*repair*) yang membutuhkan energi untuk sintesis protein. Bila luka dalam keadaan hipoksia sehingga menyebabkan tekanan oksigen jaringan sekitar luka menurun, akan mengakibatkan proses hidroksilasi prokolagen menjadi kolagen terganggu sehingga pembentukan kolagen matur juga terganggu. Vitamin C mempunyai peran penting dalam sintesis kolagen. Tanpa adanya vitamin C maka kolagen muda yang di ekskresikan ke daerah luka oleh fibroblas berjumlah sedikit . Oksidasi vitamin C dengan kofaktor Fe^{2+} menyebabkan dikeluarkannya sejumlah energi dalam bentuk anion radikal oksigen superoksida (O^{2-}). Ketika produksi O^{2-} melebihi jumlah oksigen yang tersedia, sintesis kolagen akan meningkat. Hal ini menunjukkan kenyataan bahwa penyembuhan luka membutuhkan sediaan oksigen yang cukup.^{9,20}

2.2.2. PERAN KOLAGEN DALAM PEYEMBUHAN LUKA

Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks dan berkesinambungan. Hemostasis atau penghentian perdarahan adalah proses pertama pada penyembuhan luka. Trombosit dan faktor-faktor pembekuan merupakan faktor hemostatik intravaskuler yang utama. Kolagen merupakan agen hemostatik yang sangat efisien, sebab trombosit melekat pada kolagen, kolagen akan membengkak dan selanjutnya melepaskan substansi yang memulai proses hemostasis. Interaksi kolagen-trombosit tergantung pada tingkat polimerisasi dari maturasi kolagen dan pengaruh positif pada molekul kolagen.^{19,21}

Kolagen dapat membantu agregasi trombosit karena kemampuannya mengikat fibronektin. Mekanisme yang pasti dari interaksi kolagen belum diketahui secara jelas, akan tetapi data yang pasti menunjukkan bahwa interaksi kolagen dan trombosit merupakan tahap pertama terjadinya proses penyembuhan yaitu hemostasis, kemudian diikuti dengan vasokonstriksi dan vasodilatasi. Selama vasodilatasi, daerah non trauma menjadi lebih *permeabel* selanjutnya terjadi perembesan hormon, protein plasma, elektrolit, antibodi, cairan dan leukosit PMN. Terjadi vasokonstriksi dan diikuti dengan vasodilatasi serta proses pembersihan daerah luka. Terjadi akumulasi yang cepat dari leukosit PMN dan makrofag pada tempat trauma. Kolagen mempunyai kemampuan kemotaksis terhadap monosit. Monosit seperti makrofag berfungsi melakukan fagositosis kuman di daerah luka dan membersihkan debris. Menurunnya jumlah makrofag akan

memperlambat pembersihan luka. Makrofag akan menarik fibroblas ke tempat luka dan mulai terjadi sintesis kolagen.^{2,19}

Komponen yang paling banyak pada jaringan granulasi adalah fibroblas. Sintesis dan deposit kolagen merupakan saat yang penting pada fase proliferasi dan proses penyembuhan luka secara umum. Kolagen disekresi ke ruang ekstraseluler dalam bentuk prokolagen. Bentuk ini selanjutnya membelah diri pada segmen terminal dan disebut tropokolagen. Tropokolagen dapat bergabung dengan molekul tropokolagen lainnya membentuk filamen kolagen. Filamen ini kemudian bergabung membentuk *fibril*. *Fibril – fibril* ini selanjutnya bergabung membentuk serat – serat kolagen. Bentuk filamen, *fibril*, dan serat terjadi di dalam matrik glikosaminoglikan, asam hialuronidase, chondroitin sulfat, dermatan sulfat dan heparin sulfat yang dihasilkan oleh fibroblas. Sintesis kolagen dimulai hari ke 3 setelah luka dan berlangsung cepat sekitar minggu ke 2 – 4. Sintesis kolagen dikontrol oleh enzim kolagenase dan faktor – faktor lain yang mempengaruhi kolagen serta selanjutnya akan dibentuk kolagen baru.^{12,14}

Proses *remodeling* kolagen pada fase maturasi tergantung pada berlangsungnya sintesis kolagen dan adanya degradasi kolagen. Kolagenase dan metalloproteinase di dalam dalam luka akan membuang kelebihan kolagen sementara sintesis kolagen yang baru tetap berlanjut. Selama *remodeling*, kolagen menjadi lebih terorganisasi. Secara bertahap fibonektin akan menghilang, asam hialuronidase dan glikosaminoglikan diganti tempatnya oleh proteoglikan. Kolagen tipe III tempatnya digantikan oleh kolagen tipe I, air akan diserap dari

jaringan parut. Pada saat yang sama serat-serat kolagen menutup bersama, menyebabkan kolagen *cross-linking* dan akhirnya mengurangi ketebalan jaringan parut. Kolagen intermolekul dan intramolekul *cross-link* menghasilkan peningkatan kekuatan luka.²²

2.3. FAKTOR SISTEMIK DAN LOKAL DALAM PENYEMBUHAN LUKA.

Proses penyembuhan luka mulai dari fase inflamasi, proliferasi, serta maturasi berjalan secara tumpang tindih, hanya awal masing - masing proses yang berlainan. Terdapat beberapa faktor sistemik dan faktor lokal yang mempengaruhi proses penyembuhan luka.

Faktor - faktor tersebut antara lain, faktor sistemik :

1. Nutrisi, merupakan pengaruh yang cukup menonjol. Kekurangan vitamin C dan protein akan mempengaruhi sintesis kolagen serta memperlama penyembuhan luka.
2. Status metabolik, misalnya penyakit diabetes melitus.
3. Status sirkulasi darah.
4. Status imunitas, gangguan dan defisiensi sistem imun menyebabkan luka mudah terinfeksi dan mengganggu penyembuhan luka.
5. Hormonal, hormon glukokortikoid mempunyai pengaruh sebagai anti inflamasi, dapat mempengaruhi proses inflamasi dan proliferasi, sehingga dapat mempengaruhi sintesis kolagen.
6. Psikososial.

Faktor - faktor lokal :

1. Infeksi luka.
2. Faktor mekanik, misalnya mobilisasi awal, pergerakan diatas luka akan memperlambat proses penyembuhan luka, perlekatan luka dan pembalut.
3. Benda asing, misalnya benang jahit yang tidak terarbsorbsi, kotoran, pecahan tulang.
4. Macam, ukuran, dan lokasi luka.
5. Oksigenasi , merupakan faktor terpenting yang berpengaruh pada kecepatan penyembuhan luka^{18,35}

2.4. PENUTUP LUKA

Penutup luka berfungsi sampai proses penyembuhan luka terjadi dan robekan pada kulit menutup. Beberapa fungsi penutup luka diantaranya :

1. Melindungi terhadap pengaruh mekanik (kotoran, tekanan, gesekan), melindungi terhadap kontaminasi dan iritasi kimia.
2. Melindungi infeksi sekunder.
3. Melindungi kekeringan dan hilangnya cairan tubuh.
4. Melindungi terjadinya penguapan.

Penutupan luka juga dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka melalui aktifitas pembersihan luka, menciptakan suasana atau iklim disekitar luka yang meningkatkan penyembuhan luka dan penutup luka juga akan menjaga selalu dalam keadaan istirahat.

2.4.1. Fungsi pada fase pembersihan (Eksudasi)

Eksudat yang berkumpul pada luka akan mengganggu proses penyembuhan luka baik secara mekanis maupun biologis, disamping itu resiko untuk terjadinya infeksi juga akan bertambah. Adanya penutupan luka akan mendukung dan mempercepat pembersihan luka dan membantu mencegah terjadinya infeksi oleh mikroorganisme patogen yang ada.

2.4.2. Fungsi pada fase proliferasi (Granulasi)

Kelembaban lingkungan sekitar luka yang seimbang berperan dalam mikrosirkulasi luka dan sangat diperlukan dalam pembentukan jaringan granulasi. Proses penyembuhan luka terganggu karena luka yang kering maupun luka yang sangat basah. Pengaturan keseimbangan kelembaban luka tersebut dapat terjadi bila penutup luka bersifat mengabsorpsi sekresi cairan luka yang berlebih dan mencegah luka menjadi kering. Menjaga jaringan granulasi yang terbentuk terhadap truma lebih lanjut merupakan hal yang sangat penting pula dalam fase ini, sehingga penutup luka seharusnya atraumatik dan tidak melekat dengan luka. Jaringan granulasi akan rusak karena terangkatnya sel - sel pada saat penggantian pembalut luka hal ini akan menyebabkan proses penyembuhan luka kembali ke fase inflamasi. Terbentuknya jaringan granulasi dilain pihak juga akan melindungi luka terhadap infeksi.

2.4.3. Fungsi pada fase maturasi.

Jaringan granulasi yang mature dan permukaan luka yang selalu lembab di butuhkan untuk mencapai akhir dari proses epitelisasi. Pembalut luka sebaiknya selalu menjaga luka dalam keadaan kelembaban yang seimbang. Sekret yang berlebihan pada luka menyebabkan sel epitel yang terbentuk akan ikut terbuang bersama sekret itu, jika luka terlalu kering menyebabkan terbentuk krusta, yang mana akan mengganggu terjadinya proses reepitelisasi karena untuk melewati krusta tersebut oleh sel epitel dibutuhkan waktu dan energi.³⁵

2.5. METODE PENUTUPAN LUKA

Penutupan luka terbagi atas metode penutupan secara kering dan lembab, penutup secara lembab merupakan penutupan luka yang bersifat permeabel bagi oksigen dan uap air serta bersifat oklusif terhadap bakteri dan air. Penutup secara lembab menciptakan lingkungan sekitar luka yang mengandung banyak uap air sehingga penyembuhan luka akan lebih cepat. Penutup luka yang dapat mempertahankan kelembaban luka akan mempertahankan sel makrofag tetap hidup, lingkungan luka yang tetap lembab akan menyebabkan makrofag mengeluarkan faktor pertumbuhan (*PDGF*, *FGF*, *EGF*), faktor pertumbuhan tersebut akan menstimulasi proliferasi fibroblas, keratinosit dan endothel. Menjaga kelembaban luka juga penting untuk reaksi enzim yang tergantung terhadap air dan oksigen sehingga proses penyembuhan luka tidak terganggu.⁸

Penutupan luka secara kering mempunyai beberapa indikasi diantaranya :

1. Sebagai pembalut pada pertolongan pertama luka.
2. Terapi pada penutupan luka yang dilakukan penjahitan secara primer.

Dapat digunakan sebagai bahan yang mengabsorpsi rembesan darah melindungi infeksi sekunder, serta melindungi luka terhadap iritasi mekanik.

Macam – macam penutup luka secara kering :

1. Kasa konvensional.
2. *Ointment dressing*.
3. *Wound dressing pad*.

Macam - macam penutup luka secara lembab :

1. Pembalut *tenderWet* - pembalut luka dengan *superabsorber*.
2. Pembalut/ tampon *calcium alginat*.
3. Pembalut hidrosorb.
4. Pembalut oklusif hidrokoloid.

2.6. MACAM PENUTUP LUKA

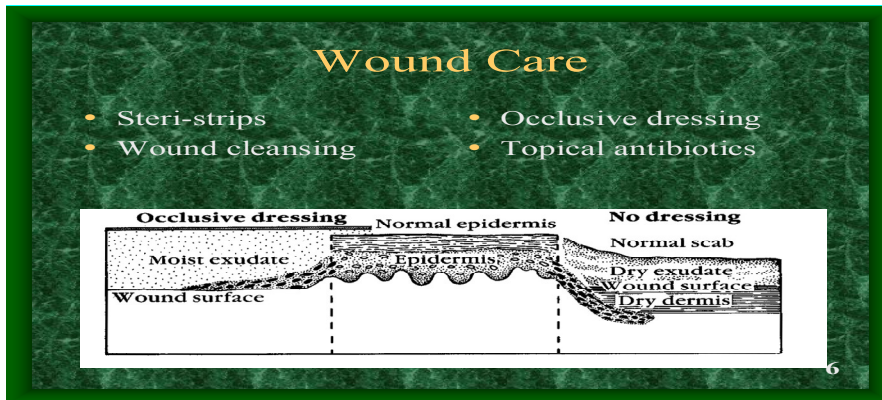
2.6.1. Penutup Luka Kasa Konvensional

Kasa konvensional merupakan penutup luka dengan tingkat permeabilitas terhadap gas dan uap air yang paling tinggi, oleh karena permeabilitasnya yang tinggi tersebut penguapan oksigen di permukaan luka tinggi sehingga kelembabannya menurun dengan akibat tekanan oksigen dalam jaringan luka menurun selanjutnya proses penyembuhan luka menjadi lebih lambat. Nilai rata -

rata penguapan (MVTR) yang cukup untuk menjaga kelembaban luka adalah $< 35 \text{ gram H}_2\text{O/ m}^2/\text{ jam}$, sedangkan rata – rata penguapan oksigen (*MVTR = moisture vapor transmission rate*) penutup kasa konvensional adalah 68 ± 2 , sehingga permukaan luka akan kering dengan akibat penyembuhan luka akan lebih lambat.¹⁰ Kasa konvensional terbuat dari material tekstil katun yang tersusun atas serabut – serabut anyaman, adanya serabut anyaman tersebut menyebabkan kasa konvensional melekat pada permukaan luka serta mengakibatkan nyeri pada saat mengganti pembalut. Luka yang melekat pada kasa akan menyebabkan sebagian dari proses penyembuhan luka kembali ke fase inflamasi sehingga penyembuhan luka terhambat.^{33,37}

2.6.2. Penutup Luka Oklusif Hidrokoloid

Penutup luka hidrokoloid (*Aqual, CombiDERM, Comfeel, Comfeell plus, Cutinova Foam, Hydrocoll Thin Film, Tegisorb, Dermafilm neo*), hidrokoloid merupakan suatu lembaran polimer hidrokoloid pada lapisan busa polyurethane yang akan membentuk lapisan seperti agar pada permukaan luka.



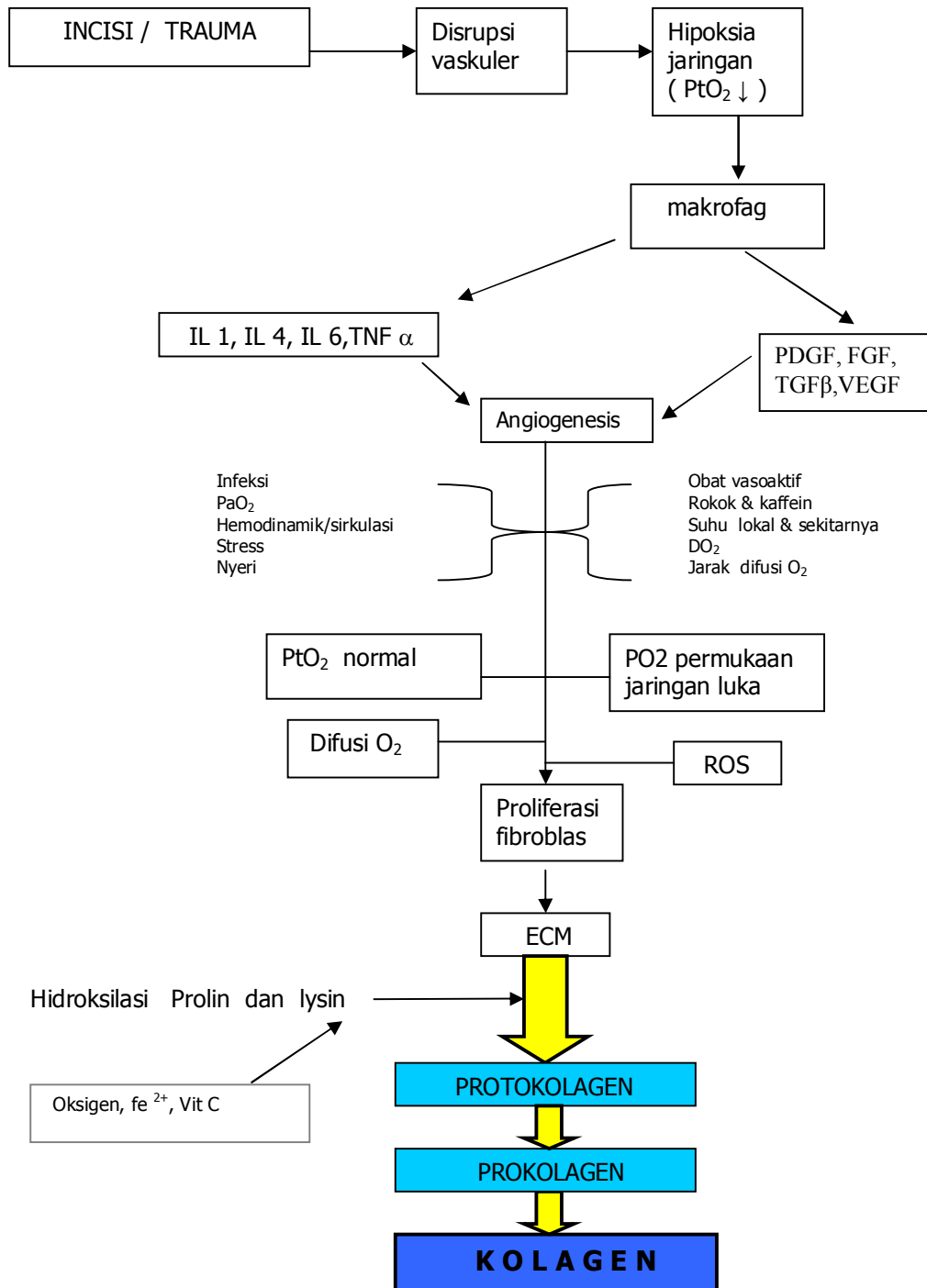
Gambar.2 . Perawatan Luka (Dikutip dari : <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/scar-Revision-2002-04.pdf>)³⁰

Penutup luka hidrokoloid terdiri dari beberapa bentuk diantaranya fibrous dan bentuk lembaran (*sheet*). Pembalut oklusif hidrokoloid mempunyai nilai *MVTR* : $8 \pm 0,08$, dimana tingkat rata – rata penguapan oksigen cukup rendah sehingga menyebabkan kondisi lingkungan diatas permukaan luka lembab, Hidrokoloid akan meningkatkan autolisis *debridemant* dan menstimulasi angiogenesis akibat dari tekanan oksigen lingkungan sekitar luka yang rendah, disamping itu tekanan oksigen lingkungan sekitar luka yang rendah merangsang makrofag membentuk sitokin dan faktor – faktor pertumbuhan.^{10,36} Penutup luka hidrokoloid dapat menyebabkan fibrinolisis dimana dapat menurunkan jumlah selubung fibrin yang berperan mengurangi difusi oksigen, hidrokoloid dapat memberikan kelembaban yang diperlukan untuk suatu enzim yang tergantung pada air. Di samping itu penutup luka oklusif hidrokoloid juga dapat mengurangi rasa sakit saat penggantian penutup luka. Hidrokoloid *sheet* merupakan penutup luka

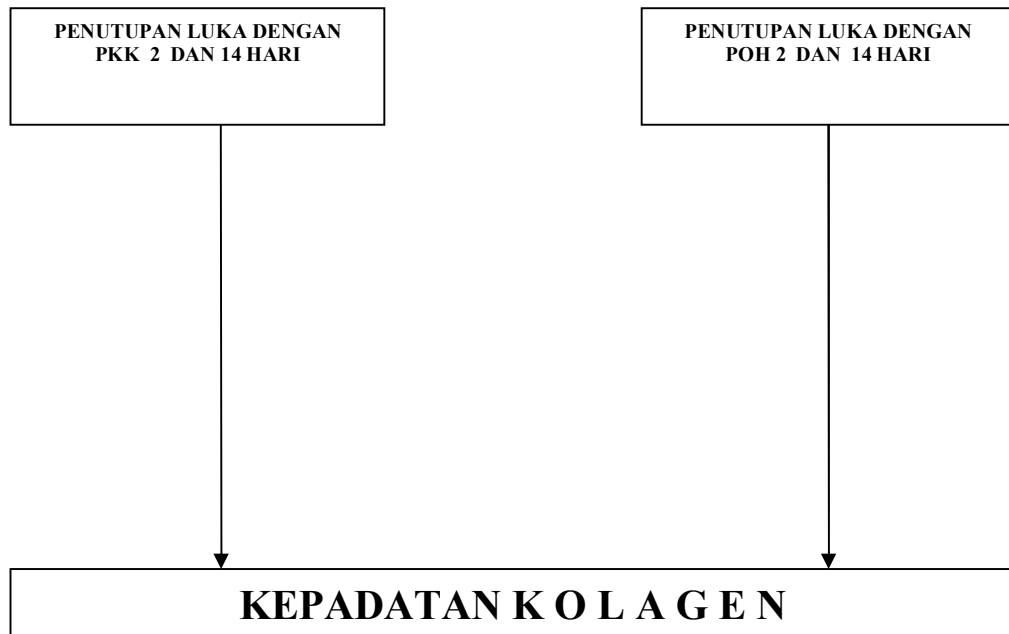
oklusif, cocok untuk menutup luka yang bersih, luka yang mengandung jaringan granulasi dan luka yang nekrotik dengan kandungan eksudat rendah sampai dengan sedang, di samping itu dapat melindungi luka terhadap penetrasi bakteri dari luar dan menyebabkan suasana asam pada luka sehingga angka infeksi lebih rendah. Bila terdapat infeksi ditandai dengan adanya eritema dengan atau tanpa cairan serous, abses dengan atau tanpa disertai demam.^{10,25} Penutup oklusif hidrokoloid (POH) sering digunakan sebagai penutup luka pada luka bakar dan ulkus. Frekuensi penggantian penutup luka ditentukan oleh jumlah eksudat yang dihasilkan oleh luka. Meskipun rata – rata ganti balut 3 -5 hari, penutup luka kadang – kadang tetap dipertahankan selama 7 hari. Penutup luka hidrokoloid yang memerlukan penggantian lebih sering dari waktu rata - rata 3 hari, mengindikasikan dibutuhkan suatu produk yang lebih bersifat *absorbent*. Penutup luka oklusif hidrokoloid dapat diberikan penghangatan dengan tujuan meningkatkan adhesi oksigen pada jaringan sekitar luka serta agar penutup luka lebih lunak. Pada penutupan luka dengan POH harus dipastikan luka ditutupi oleh pembalut 1,5 – 2 cm dari tepi luka untuk menurunkan resiko kebocoran . Pasien seharusnya mengetahui bahwa dengan POH akan menyebabkan bau yang tidak menyenangkan. Pada luka yang terinfeksi penutupan luka dengan oklusif akan mendorong pertumbuhan bakteri anaerob sehingga memerlukan perhatian khusus pada perawatan luka yang terinfeksi.^{26,27} Produk - produk hidrokoloid memiliki komposisi dan karakter fisik yang bermacam – macam. Beberapa penelitian pada pasien ulkus dilakukan pembalutan luka dengan oklusif

hidrokoloid yang bersifat mempertahankan kelembaban dibandingkan dengan penutupan luka secara konvensional yang bersifat kering karena tingkat penguapan yang cukup tinggi, berupa pembalutan luka dengan kasa yang dilembabkan dengan cairan normal salin. Penelitian tersebut berkesimpulan bahwa penutupan luka oklusif hidrokoloid memiliki keuntungan dalam kecepatan penyembuhan luka.²⁸ Sedangkan dalam hal besarnya biaya yang harus dikeluarkan pada perawatan luka dengan pembalut oklusif hidrokoloid dipengaruhi oleh seringnya ganti balut.²⁶

2.7. PATOFISIOLOGI PEMBENTUKKAN KOLAGEN :



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

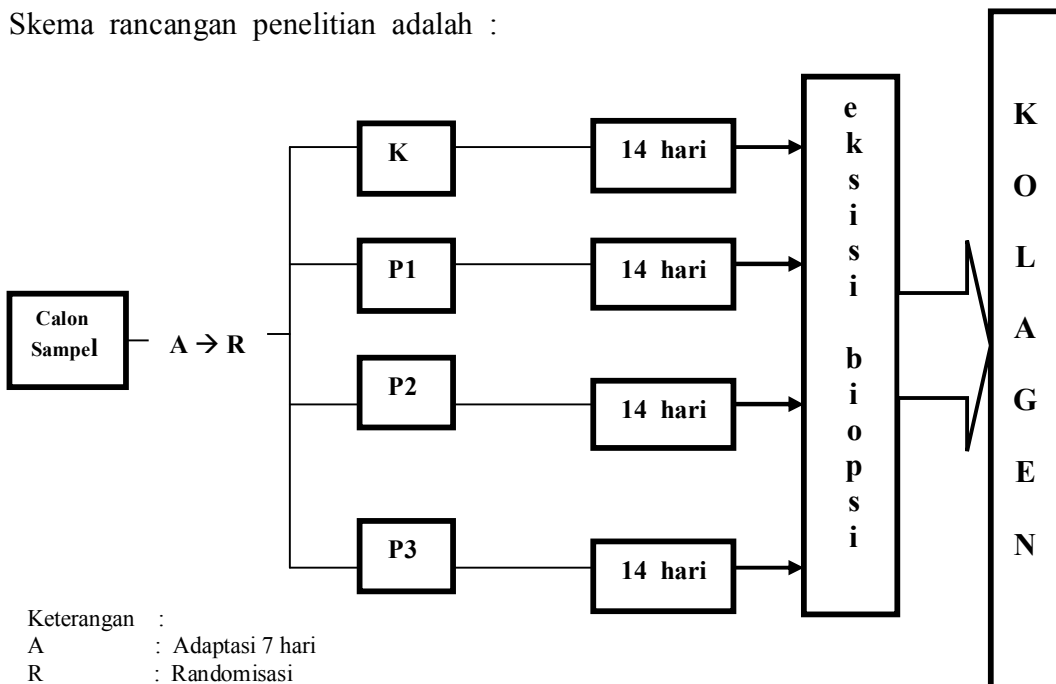
1. Kepadatan kolagen kelompok luka ditutup POH selama 2 hari lebih banyak dari kelompok PKK.
2. Kepadatan kolagen kelompok luka ditutup POH selama 14 hari lebih banyak dari kelompok PKK.

BAB 4
METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan disain *Randomized Post test only control group* yang menggunakan tikus *Wistar* percobaan sebagai subyek penelitian. Perlakuan yang diberikan berupa penutupan luka dengan kasa konvensional selama 2 hari serta penutup luka oklusif hidrokoloid (POH) selama 2 hari dan diganti setiap 2 hari sampai 14 hari, sebagai kontrol adalah luka ditutup dengan penutup kasa konvensional (PKK) selama 2 hari dan diganti setiap 2 hari sampai 14 hari, dengan *outcome* berupa kepadatan kolagen.

Skema rancangan penelitian adalah :



4.2 Sampel penelitian

Hewan percobaan adalah tikus *Wistar* yang diperoleh dari Unit Layanan Penelitian Pra – Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan (LP3HP) Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

Kriteria inklusi :

- a. Keturunan murni
- b. Umur dua sampai dua setengah bulan
- c. Berat badan 250 – 300 gram
- d. Tidak ada abnormalitas anatomis yang tampak

Kriteria eksklusi :

- a. Sakit selama masa adaptasi 7 hari
- b. Infeksi selama perlakuan percobaan berlangsung
- c. Mati selama perlakuan percobaan berlangsung

Besar sampel yang diambil menurut WHO 5 ekor dan perkiraan *drop-out* 10 %, jadi pada penelitian ini memakai jumlah sampel sebanyak 6 ekor, tiap kelompok perlakuan.²⁹

Proses Randomisasi adalah : 24 ekor tikus dikelompokkan secara random menjadi 4 kelompok dimana masing – masing terdapat 1 ekor tikus cadangan, terdiri atas :

Kelompok Kontrol (K)	: 6 tikus
Kelompok Perlakuan I (P1)	: 6 tikus
Kelompok Perlakuan II (P2)	: 6 tikus
Kelompok Perlakuan III (P3)	: 6 tikus

4.3. Waktu dan tempat penelitian

Masa penelitian sampai dengan pengumpulan data dilakukan selama kurang lebih 1 bulan. Perlakuan pada tikus sampai dengan tindakan eksisi biopsi dilakukan di Unit Layanan Penelitian Pra – Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan (LP3HP) Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Proses blok parafin, pewarnaan dengan metode *Masson's trichrom* serta interpretasinya berupa pemeriksaan kepadatan kolagen dilakukan di laboratorium Mikroanatomi FKH UGM Yogyakarta.

4.4. Variabel penelitian

4.4.1. Variabel bebas

Pembalutan luka dengan penutup kasa konvensional dan Penutup luka oklusif hidrokoloid.

4.4.2. Variabel tergantung

Variabel tergantung adalah kepadatan kolagen.

4.5. Definisi operasional

1. Penutup oklusif hidrokoloid (POH) : Merupakan penutupan luka secara lembab bersifat *impermeable* untuk bakteri dan air, *permeable* terhadap uap air dan oksigen. Merupakan *absorbent* yang kuat dan bersifat atraumatik.

Pada penelitian ini digunakan POH dengan nama dagang ; *Dermafilm* yang bersifat

1. *High MVP (Moisture Vapor Permeable)*.
2. Kedap air.
3. *Impermeable* terhadap bakteri.
4. *Arbsobent* kuat dan atraumatik (*non-sticky*).
5. Bersifat *Adhsive*.
6. Berbentuk lembaran dengan ukuran 6,5 x 5 cm,
7. terdapat didalam kemasan steril.

2. Pembalut kasa konvensional (PKK) : Pembalut yang terbuat dari material tekstil katun, terdiri dari serat - serat multifilamen, *microporous* (< 10 μ m), berwarna putih , dalam kemasan steril berbentuk persegi empat dengan ukuran 6 x 4 cm.

3. Kepadatan kolagen : Merupakan serabut berwarna biru dengan pengecatan *Masson's trichrom*, pada saat dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop OLYMPUS seri EX51 dengan pembesaran 100 kali pada satu lapangan pandang, lokasi pengamatan kolagen adalah didaerah bekas luka insisi, selanjutnya

kepadatan kolagen di interpretasikan secara semikuantitatif dengan melihat kepadatannya.

Parameter skoring histopatologi untuk kepadatan kolagen

(berdasarkan perhitungan 1 lapang pandang, pada objek pembesaran 100 X)

+0 = Tidak ditemukan adanya serabut kolagen pada daerah luka.

+1 = Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka rendah

+2 = Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sedang

+3 = Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka rapat

+4 = Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sangat rapat.

3. Pengecatan *Masson's trichrom* : Merupakan pengecatan khusus untuk serat elastis dan retikulin (serat jaringan ikat yang ada dalam organ), serat retikulin adalah serat kolagen yang kaya akan selubung glikoprotein, serat kolagen akan nampak berwarna biru pada pewarnaan ini.^{16,36}

4.6. Subyek dan alat penelitian

4.6.1. Subyek Penelitian

Hewan coba adalah tikus *Wistar* dengan umur 2 sampai 2,5 bulan dan berat badan 250 -300 gram. Tikus *Wistar* adalah salah satu galur ratus – ratus, berasal dari benua Amerika, banyak digunakan sebagai hewan percobaan pada penelitian dibidang kedokteran , pengobatan , dan kedokteran hewan.

Tikus diperoleh dari Unit Layanan Penelitian Pra – Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan (LP3HP) LPPT Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Selama percobaan, hewan percobaan diletakkan dikandang dan diberi pakan standar dan minum secukupnya. Pakan standar yang diberikan dibuat oleh Laboratorium Pangan dan Gizi UGM .

Antiseptik yang digunakan dalam penelitian ini adalah *betadine antiseptic solution*. Antibiotik profilaksis yang diberikan pada penelitian ini adalah *cefotaxime* injeksi intramuskuler dengan dosis 25 – 50 mg/kgBB/12 jam (pada manusia)³¹ dengan menggunakan konstanta dosis konversi pada tikus sebesar $0,4 \times 25\text{mg} \times 0,082 = 0,82 \text{ mg}$.³²

4.6.2. Alat Untuk Insisi

Perangkat bedah minor :

- Alat pencukur rambut
- Gagang bisturi
- Bisturi no.15
- Pinset *chirurgis*
- Gunting
- Doek steril

4.6.3. Alat dan Reagensia Untuk Pengecatan *Masson's trichrom*

- a. Formalin buffer 10 %
- b. Alkohol 70 %, 80%,95%,100%
- c. Xylol
- d. Xylene dan Carbol-xylene.
- e. Parafin cair (Histoelast)
- f. Larutan weigert't iron hematoxylin
- g. Larutan asam Phosphomolybdic- phosphotungstic
- h. Larutan anilin blue
- i. Larutan asam asetat glasial.
- j. Balsam Kanada

4.7. Alur Penelitian

4.7.1. Cara Perlakuan

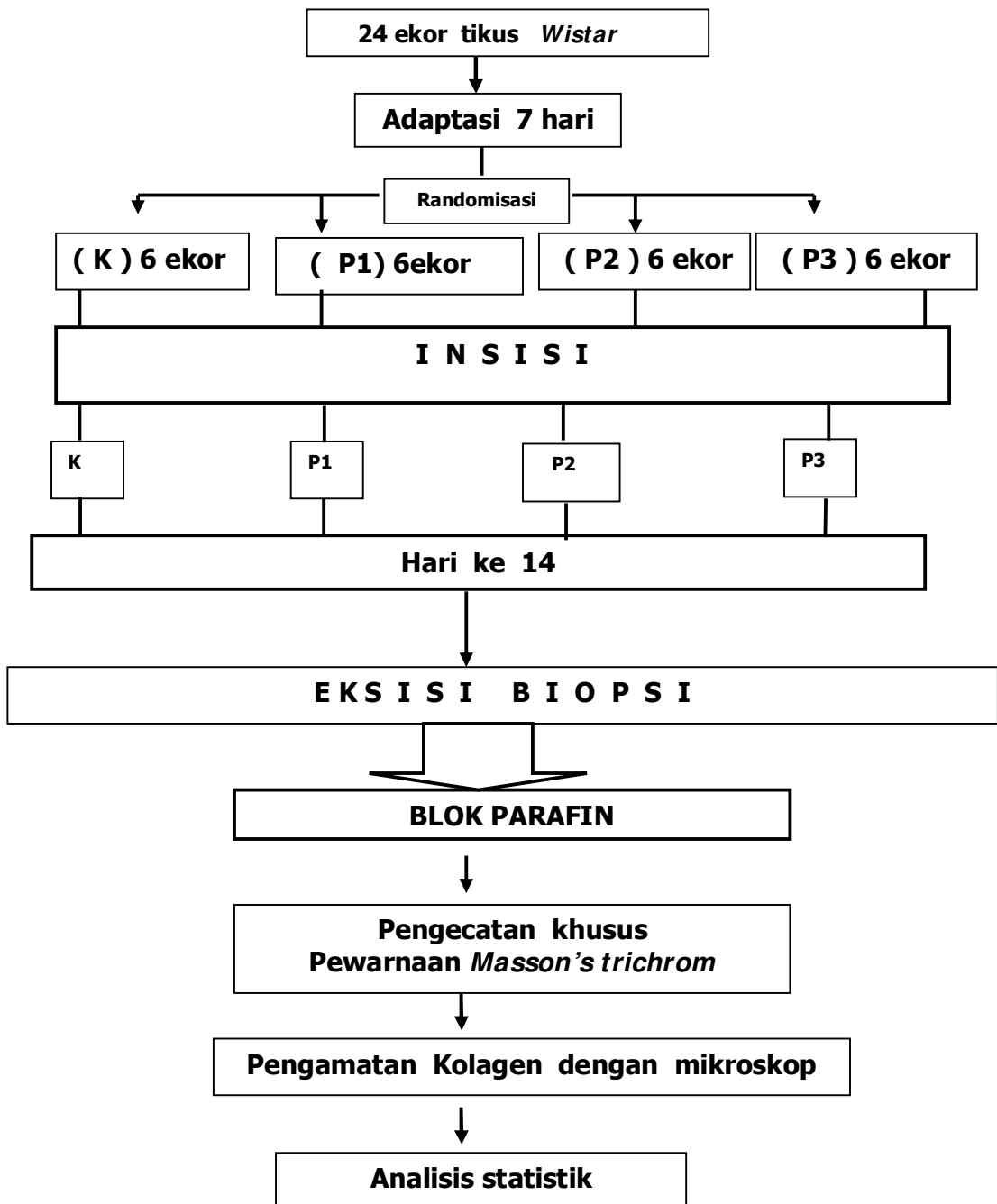
Sebanyak 24 ekor tikus *Wistar* betina dilakukan adaptasi di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi makanan standar secukupnya selama 7 hari. Setelah masa adaptasi berakhir, tikus dibagi menjadi 4 kelompok (K, P1, P2, P3) yang masing – masing terdiri dari 6 ekor tikus yang ditentukan secara acak, kemudian dipindahkan ke dalam kandang tunggal setiap kelompoknya.

Tikus kelompok K, kelompok P1, kelompok P2 dan kelompok P3. Tikus yang hidup sehat (aktif) diberi antibiotik profilaksis dengan cefotaxim sebanyak 0,82 mg intramuskuler (2 jam sebelum insisi kulit). Dilakukan pembiusan dengan menggunakan eter, setelah terbius bulu sekitar punggung dicukur bersih dan

didesinfeksi menggunakan betadin.. Selanjutnya dibuat irisan sepanjang 3 cm dengan kedalaman sampai subkutis. Luka tempat irisan dibersihkan dan dicuci luka dengan Nacl fisiologis, setelah itu luka ditutup dengan pembalut oklusif hidrokoloid yang transparan serta dengan kasa konvensional, penutupan luka sampai dengan 1,5 cm dari tepi luka. Untuk kelompok kontrol (K) : Penutupan luka selama 2 hari dengan PKK lalu diganti pembalut setiap 2 hari selama 14 hari, perlakuan P1 : Penutupan luka selama 2 hari dengan PKK lalu luka dibiarkan terbuka selama 14 hari, kelompok perlakuan P2 penutupan luka selama 2 hari dengan POH lalu dibiarkan terbuka selama 14 hari, sedangkan perlakuan P3 penutupan luka selama 2 hari dengan POH lalu diganti pembalut setiap 2 hari selama 14 hari .

Pada hari ke 14 semua tikus dibunuh dengan cara mematahkan tulang leher, kemudian dilakukan eksisi biopsi pada jaringan bekas luka irisan 4 cm persegi dengan kedalaman sampai dengan subkutis. Dari tiap – tiap kelompok (K,P1 P2 dan P3) diambil 5 jaringan eksisi biopsi, dilakukan blok parafin kemudian dibuat preparat histopatologi lalu dilakukan pengecatan khusus jaringan pengikat dengan pewarnaan *Masson's trichrom*. Setelah itu sediaan diamati dibawah mikroskop OLYMPUS seri EX51 dengan pembesaran 100 kali oleh 2 ahli patologi anatomi FKH beserta peneliti, setelah didapatkan interpretasi kepadatan kolagen selanjutnya dilakukan analisis statistik.

4.7.2. Alur kerja penelitian



4.8. Prosedur Pemeriksaan

4.8.1. Prosedur eksisi biopsi

Tikus pada setiap kelompok dibunuh dengan cara melakukan pematahan tulang leher. Kelompok K, setelah tikus mati bulu di sekitar punggung dicukur bersih dan didesinfeksi menggunakan menggunakan betadin, diusap dengan alkohol 70 % selanjutnya dibuat eksisi biopsi lebih kurang 4 cm persegi. Kelompok P1, kelompok P2 dan kelompok P3, jaringan bekas irisan diusap dengan alkohol 70% lalu dibuat eksisi – biopsi kurang lebih 4 cm persegi dengan melintasi garis irisan dengan kedalaman sampai subkutis. Semua jaringan eksisi biopsi dimasukkan kedalam larutan formalin 10%, dibuat blok parafin kemudian dilakukan pengecatan dengan pewarnaan *Masson's trichrom*.

4.8.2. Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi

A. Fiksasi

Jaringan hasil eksisi biopsi dimasukkan dalam larutan formalin buffer (larutan formalin 10 % dalam Phospat Buffer Salin pada PH 7,0). Lamanya fiksasi jaringan 18 – 24 jam . Setelah fiksasi selesai, jaringan dimasukkan dalam larutan aquadest selama 1 jam agar larutan fiksasi hilang.

B. Dehidrasi

Jaringan dimasukkan dalam alkohol konsentrasi bertingkat. Jaringan akan menjadi lebih jernih dan transparan. Jaringan kemudian dimasukkan kedalam

larutan alkohol- xylol selama 1 jam , kemudian larutan xylol murni selama 2x2 jam.

C. *Impregnasi*

Potongan jaringan dimasukkan dalam parafin cair selama 2 x 2 jam

D. *Embedding*

Potongan jaringan dalam parafin padat dengan titik lebur 56 – 58 °C , ditunggu sampai parafin menjadi padat. Jaringan dalam parafin dipotong setebal 4 mikron dengan menggunakan alat mikrotom. Potongan jaringan ditempelkan diatas objek glass yang sebelumnya telah diolesi polilisin sebagai perekat. Selanjutnya jaringan pada kaca objek dipanaskan didalam inkubator suhu 56 – 58 °C sampai parafin mencair.

F. Pewarnaan dengan metode *Masson's trichrom*

Preparat difiksasi dengan Formalin 10 %, kemudian dilakukan deparafinisasi dengan aqua bidest , masukkan kedalam larutan boin's selama 1 jam pada suhu 56 °C , dinginkan dan cuci dengan air mengalir sampai warna kuningnya menghilang, bilas dengan aqua bidest. masukkan preparat kedalam larutan weigert't iron hematoxylin selama 10 menit lalu cuci dengan air mengalir selama 10 menit, kemudian dibilas dengan aqua bidest. Rendam dalam larutan biebrich scarlet – acid fuchisin selama 2 menit, bilas kembali dengan aqua bidest, masukkan ke dalam larutan asam phosphomolymdic-phosphotungstic selama 10 menit lalu larutan anillin blue selama 5 menit, bilas dengan aqua bidest, masukkan ke dalam larutan asam glasial asetat selama 3 menit. Dehidrasi dengan

alkohol 95%,100%, bersihkan dengan xylene sebanyak 2x, kemudian di lakukan *mounting* dengan kanada balsam..

4.9. Cara pengumpulan data

Kepadatan kolagen preparat yang diamati dibawah mikroskop OLYMPUS seri E51 yang dilengkapi dengan camera digital DP 12 (Japan) dengan pembesaran 100x, kemudian dilakukan interpretasi kepadatan kolagen berdasarkan parameter skoring histopatologi yang sudah disepakati oleh ahli patologi, data di kumpulkan, di edit, di *coding*, di *entry* dalam file, dalam file komputer di lakukan *cleaning*, selanjutnya di lakukan analisis statistik semikuantitatif dan analisis hasil.

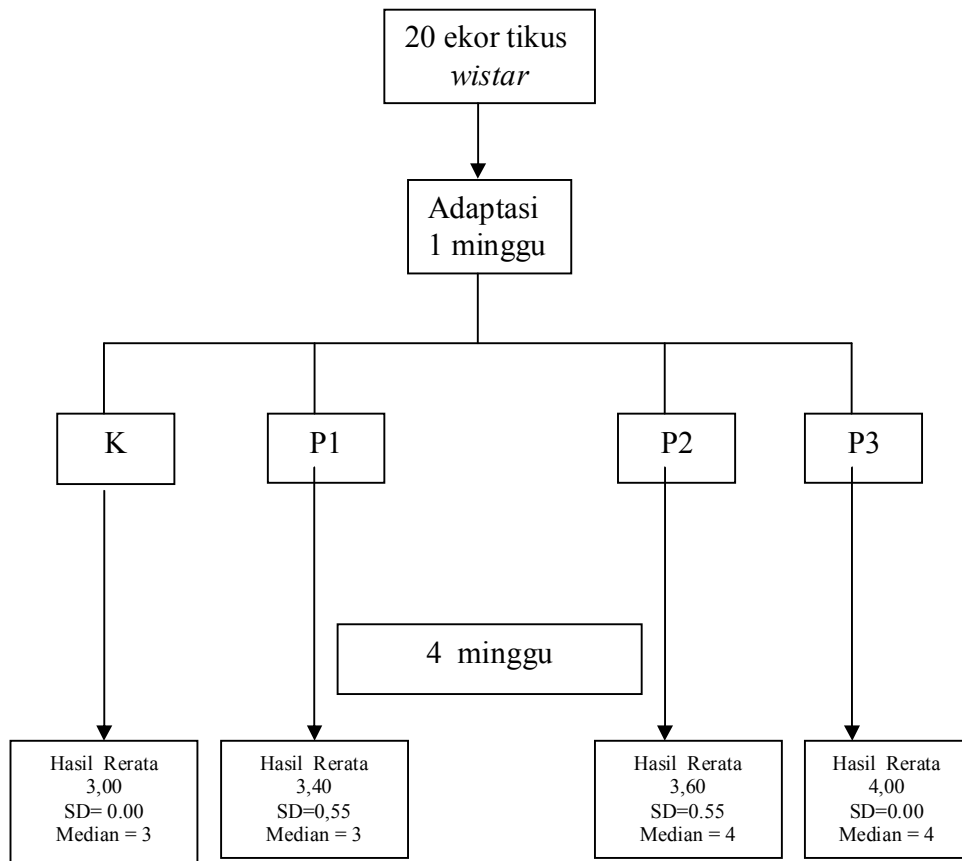
4.10. Analisis data

Analisis deskriptif, dihitung nilai kecenderungan sentral (*mean* dan *median*) dan sebaran (SD) dari variabel tergantung (kepadatan kolagen). Hasilnya disajikan dalam bentuk tabel. Dibuat grafik *dot – plot* menurut kelompok perlakuan. Data hasil pemeriksaan kepadatan kolagen merupakan data dengan skala ordinal sehingga dilakukan uji hipotesis nonparametrik *Kruskal – Wallis* dilanjutkan dengan uji beda *Mann- whitney U*. Batas derajat kemaknaan apabila $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95 %. Analisis data dilakukan dengan program komputer SPSS 15 *for windows*.

BAB 5

HASIL

Dari 20 ekor dan 4 ekor tikus *wistar* cadangan tidak didapatkan tikus sakit maupun mati, kemudian dilakukan perlakuan 4 kelompok dengan sampel masing – masing kelompok sebanyak 6 tikus *wistar* (kontrol : ditutup luka dengan kasa konvensional selama 2 hari lalu diganti balut tiap 2 hari sampai 14 hari, P1 : ditutup luka dengan kasa konvensional selama 2 hari lalu dibuka sampai 14 hari, P2 : ditutup luka dengan pembalut oklusif hidrokoloid selama 2 hari lalu dibuka sampai 14 hari, P3 : ditutup luka dengan pembalut oklusif hidrokoloid selama 2 hari lalu diganti balut tiap 2 hari sampai 14 hari), masing - masing perlakuan diambil 5 ekor tikus selanjutnya dilakukan eksisi biopsi. Setelah 1 bulan dilakukan percobaan didapatkan : rata-rata skor kepadatan kolagen secara histopatologis kelompok kontrol : 3,00, median 3,00, SD = 0,00 ; P1 : 3,40, median 3,00, SD = 0,55 ; P2 : 3,60, median 4,00, SD = 0,55 ; P3 : 4,00, median 4,00, SD = 0,00.



Tabel 1. Kepadatan kolagen disekitar luka insisi hari ke-14 pada tikus *wistar*

Kelompok	Kontrol	PI	PII	PIII
Subyek				
N1	3	4	4	4
N2	3	3	3	4
N3	3	4	3	4
N4	3	3	4	4
N5	3	3	4	4

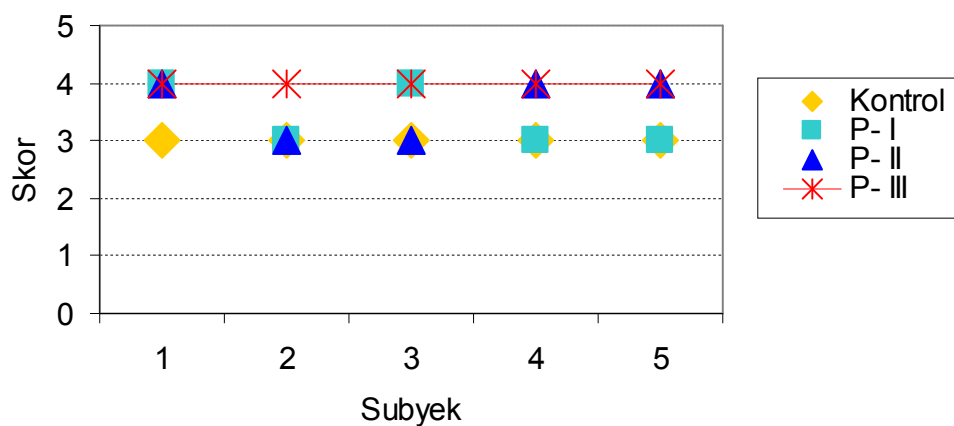
Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa kepadatan kolagen pada luka insisi tikus *wistar* pada hari ke-14 kelompok kontrol semua menunjukkan derajat padat (skor = 3), kelompok PIII derajat sangat padat (skor = 4), sedangkan PI dan PII menunjukkan variasi antara derajat padat serta sangat padat.

Sebelum dilakukan analisis statistik dilakukan eksplorasi data terlebih dahulu Selanjutnya dilanjutkan dengan test nonparametrik dengan menggunakan uji *Kruskal- Wallis* dengan hasil $p= 0,02$ ($p<0,05$) yang berarti bermakna, untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan dilanjutkan dengan uji *Mann - Whitney U*.

Tabel 2. Hasil analisis kepadatan kolagen

Kelompok perlakuan	N	Rerata	Median	Standar Deviasi	Standar Error	Interval Kepercayaan 95 %	
						Batas Bawah	Batas Atas
						Kontrol	5
I	5	3,40	3,00	,55	,24	2,72	4,08
II	5	3,60	4,00	,55	,24	2,92	4,00
III	5	4,00	4,00	,00	,00	4,00	3,74

Pada tabel 2 didapatkan hasil bahwa nilai rerata kepadatan kolagen paling rendah didapatkan pada kelompok kontrol dengan nilai 3,00, sedangkan nilai rerata paling tinggi didapatkan pada kelompok PIII dengan nilai 4,00, rerata kepadatan kolagen kelompok PI adalah 3,4, sedangkan kelompok PII rerata kepadatan kolagen adalah 3,6.



Gambar 3. Grafik *Dot Plot* kepadatan kolagen

Dari grafik dot plot terlihat bahwa rerata kepadatan kolagen yang paling tinggi didapatkan pada kelompok PIII, yaitu kelompok luka yang ditutup dengan pembalut oklusif hidrokoloid, sedangkan rerata kepadatan kolagen yang paling rendah didapatkan pada kelompok kontrol, yaitu kelompok luka yang ditutup dengan pembalut kasa konvensional. Skor kolagen paling tinggi adalah 4 (sangat padat), sedangkan yang paling rendah adalah 3 (padat). Grafik dot plot menunjukkan sebaran data kepadatan kolagen pada masing – masing perlakuan adalah tidak normal.

Tabel 3. Hasil Uji Statistik *Mann Whitney-U* terhadap kepadatan kolagen

Kelompok Perlakuan	Rerata	Kemaknaan
Kontrol terhadap	3,0	
PI	3,4	$p = 0,134$
PII	3,6	$p = 0,05$
PIII	4,0	$p = 0,03$
PI terhadap	3,4	
PII	3,6	$p = 0,549$
PIII	4,0	$p = 0,05$
PII terhadap	3,6	
PIII	4,0	$p = 0,134$

Dari tabel 3 menunjukkan bahwa kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok PI tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0.134$), kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok PII terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0.05$), kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok PIII terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0.03$). Perbandingan antara kelompok PI terhadap kelompok PII menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p = 0.549$), sedangkan kelompok PI terhadap PIII menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0.05$). Perbandingan antara kelompok PII terhadap kelompok PIII menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ($p = 0.134$).

BAB 6

PEMBAHASAN

Kolagen berperan sangat penting pada setiap penyembuhan luka. Kolagen merupakan protein utama yang menyusun komponen matriks ekstra seluler dan merupakan protein terbanyak yang ditemukan dalam tubuh manusia, sintesis kolagen dari fibroblas merupakan proses yang sangat memerlukan oksigen. Oksigen merupakan ko-faktor yang penting selama hidroksilasi prolin dan lysin dalam proses pembentukan prokolagen. Pembentukan kolagen dalam hubungannya dengan proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa faktor : infeksi, tekanan oksigen pasial jaringan sekitar luka, difusi oksigen, proses fagositosis, stress, nyeri, nutrisi, serta faktor genetik pada masing - masing individu (*host factor*) . Metode penutupan luka kering dan lembab (*dry and moist wound dressing*) berpengaruh dalam pembentukan kolagen karena adanya perbedaan tekanan oksigen pada permukaan luka.^{35,38}

Lamanya penutupan luka dan frekuensi penggantian pembalut akan mempengaruhi pembentukan kolagen dalam kaitannya dengan pengaruh perbedaan oksigenasi permukaan luka serta faktor mekanik pada saat penggantian balutan yang akan menyebabkan perlekatan sekret permukaan luka, selanjutnya proses penyembuhan luka sebagian atau seluruhnya akan kembali ke fase sebelumnya dengan demikian pembentukan kolagen akan lebih lambat. Permeabilitas gas dari

pembalut merupakan faktor yang penting dalam penutupan luka dimana pertukaran oksigen dan karbondioksida mempunyai efek terhadap konsentrasi oksigen di jaringan luka yang akhirnya mempengaruhi proses penyembuhan luka secara seluler.³³

Pengamatan pertumbuhan kolagen pada luka insisi tikus *wistar* menunjukkan kolagen sudah muncul pada hari ke-2 setelah insisi, tidak semua perlakuan menunjukkan keseragaman waktu pertama tumbuhnya kolagen, hal ini mungkin disebabkan oleh *host factor* (*genetic factor*) dari masing – masing tikus yang berbeda dalam hal kemampuan stimulasi dari *growth factor* dan *cytokines* merespon adanya stimulasi luka (*injury*) serta adanya faktor inhibisi sel yang berbeda-beda pada masing-masing tikus.³⁵

Pengamatan pertumbuhan kepadatan kolagen pada luka tikus *wistar* yang dibalut dengan penutup oklusif hidrokoloid sampai 14 hari lalu di ganti balut tiap 2 hari menunjukkan pertumbuhan kepadatan kolagen paling cepat dibandingkan dengan penutup kasa konvensional atau penutupan luka dengan POH 2 hari lalu di buka sampai 14 hari, hal ini disebabkan karena adanya sifat - sifat dari pembalut oklusif yang *semipermeabel* yang mana *permeabel* terhadap oksigen dan uap air sehingga tekanan oksigen jaringan dipermukaan luka tetap tinggi, *impermeabel* terhadap bakteri sehingga tidak terjadi infeksi. Tekanan oksigen sangat dipengaruhi oleh infeksi, konsumsi oksigen yang meningkat akibat infeksi akan menyebabkan ketidakseimbangan PtO_2 . Pembalut oklusif hidrokoloid bersifat *arbsobent* yang baik dan atraumatik sehingga menciptakan lingkungan optimal untuk pertumbuhan

kepadatan kolagen yang selanjutnya akan mempercepat proses penyembuhan luka.^{33,38}

Uji statistik gambaran kolagen hari ke-14 pada kelompok kontrol terhadap PI menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0.134$). Hal ini disebabkan oleh kelembaban oksigen diatas permukaan luka antara kelompok kontrol dan PI relatif berimbang, MVTR yang tinggi pada kasa konvensional akan menyebabkan tingkat penguapan oksigen dan uap air yang tinggi sehingga akan menyebabkan tekanan oksigen jaringan di dalam luka rendah, selanjutnya pertumbuhan kepadatan kolagen lebih rendah, namun pada pengamatan pertumbuhan kolagen pada luka insisi tikus *wistar* menunjukkan pertumbuhan kolagen pada luka yang ditutup kasa konvensional sampai 14 hari lalu diganti balut tiap 2 hari lebih lambat dibandingkan luka yang ditutup kasa 2 hari lalu di buka sampai 14 hari.

Uji statistik gambaran kolagen pada kelompok kontrol terhadap PII menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0.05$). Perbedaan ini terjadi karena pada kelompok PII saat hari 1 dan ke-2 kelembaban dipermukaan luka lebih tinggi dari kelompok kontrol oleh karena pembalut oklusif hidrokoloid bersifat mempertahankan kelembaban, dengan rata – rata penguapan oksigen dan uap air yang rendah ($MVTR = 8 \pm 0,08$). Tingkat kelembaban yang tinggi akan menyebabkan tekanan oksigen di dalam jaringan luka lebih tinggi sehingga proses proliferasi fibroblas akan meningkat selanjutnya sintesis kolagen akan lebih

cepat, yang mana tampak pada rata – rata kepadatan yang lebih tinggi pada kelompok PII. Kasa konvensional pada kelompok kontrol akan menyebabkan perlekatan dengan luka sehingga proses penyembuhan luka akan lebih lambat. Pelekatan antara jaringan granulasi dan kasa akan menyebabkan perlidungan luka terhadap infeksi akan menurun. Beberapa penelitian menunjukkan aplikasi oksigen secara sistemik melalui paru dan sistem kardiovaskuler diketahui meningkatkan penyembuhan luka dan menurunkan angka infeksi. Penelitian dengan suplemen oksigen lewat pernafasan 2 hari pertama setelah operasi kolorektal telah menurunkan angka infeksi pada pasien kolorektal, pada pasien dengan penyakit yang sama diberikan oksigen sungkup 2 jam setelah operasi dengan konsentrasi oksigen 80% terjadi penurunan angka infeksi setengah dibandingkan yang diberi oksigen dengan konsentrasi 30%.²²

Uji statistik kepadatan kolagen pada kelompok kontrol terhadap PIII menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0.03$), hal ini disebabkan karena POH memiliki sifat *semipermeabel*, *permeabel* untuk oksigen dan uap air, dengan rata – rata penguapan yang rendah ($MVTR = 8 \pm 0,08$) sehingga kelembaban di atas permukaan luka cukup tinggi dengan demikian tekanan oksigen di dalam jaringan luka tinggi, POH bersifat *impermeabel* terhadap bakteri sehingga angka infeksi lebih rendah, serta bersifat *arbsorbent* yang baik dan atraumatik. PKK walaupun memiliki permeabilitas terhadap oksigen dan uap air paling tinggi namun memiliki rata – rata penguapan yang tinggi ($MVTR = 68 \pm 2$) sehingga

kelembaban di permukaan luka rendah sehingga sintesis kolagen akan lebih lambat. Kasa konvensional bersifat traumatik terhadap luka akibat perlekatan antara kasa dengan permukaan luka sehingga fase penyembuhan luka akan berulang seluruh atau sebagian dengan akibat pertumbuhan kepadatan kolagen lebih lambat. Penelitian pada hewan coba yang mengalami luka bakar kemudian ditutup dengan pembalut oklusif hidrokolloid digabung dengan katalis nonorganik akan memproduksi oksigen dan air, pada penutupan luka tersebut telah menunjukkan tercapainya tekanan oksigen parsial sebesar 350 mmHg (± 5 kali tekanan atmosfer)⁴

Uji statistik kepadatan kolagen pada kelompok PI terhadap PII menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ($p = 0.549$). Hal ini disebabkan karena lamanya terpapar oksigen lingkungan antara PI dan PII sama, sehingga konsentrasi oksigen dan kelembaban di permukaan luka relatif sama selanjutnya menyebabkan tekanan oksigen jaringan di dalam luka berimbang sehingga respon terhadap penyembuhan luka relatif sama antara PI dan PII. Pada penelitian lain menunjukkan pemberian oksigen sistemik 100 % 1 atm dengan oksigen 100 % 2,4 atm menunjukkan peningkatan tekanan oksigen jaringan sekitar luka, yang selanjutnya meningkatkan respon terhadap penyembuhan luka, secara in vitro efek pemberian oksigen 20 % (160 mmHg) meningkatkan bioaktivitas fibroblast dan makrofag^{7,9}

Uji statistik kolagen pada kelompok PI terhadap PIII menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara metode penutupan luka dengan PKK selama 2 hari

lalu dibuka sampai 14 hari dengan metode penutupan luka dengan POH sampai 14 hari dan diganti tiap 2 hari ($p = 0.05$). Hal ini disebabkan oleh karena adanya faktor mekanik akibat perlekatan antara luka dengan kasa konvensional sejak awal mempengaruhi proses penyembuhan luka, sel-sel granulosit akan ikut terangkut, jaringan granulosit sangat diperlukan untuk mengatasi infeksi luka.³³ Kelembaban di permukaan luka yang lebih rendah pada PI juga akan mempengaruhi sintesis kolagen. Pengamatan pertumbuhan kepadatan kolagen menunjukkan bahwa pertumbuhan kepadatan kolagen pada kelompok PIII lebih cepat dibandingkan kelompok PI.

Uji statistik kepadatan kolagen pada kelompok PII terhadap PIII menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna. Hal ini disebabkan oleh tidak adanya pengaruh mekanik saat penggantian penutup luka pada PIII karena sifatnya yang atraumatik (*wound friendly*), tekanan oksigen di permukaan luka yang tetap tinggi pada PIII karena sifatnya yang *permeabel* terhadap oksigen dan uap air. Tidak adanya pengaruh faktor mekanik pada saat membuka pembalut pada PII menyebabkan proses penyembuhan luka tidak terganggu sehingga pertumbuhan kepadatan kolagen tidak terhambat. Pada pengamatan pertumbuhan kepadatan kolagen nampak kolagen tumbuh lebih cepat pada luka yang ditutup POH selama 14 hari lalu di ganti balut tiap 2 hari, dibandingkan luka ditutup POH selama 2 hari lalu di biarkan terbuka sampai 14 hari.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

- Penutup oklusif hidrokoloid lebih baik dibanding kasa konvensional terbukti kepadatan kolagen yang lebih padat .
- Tingkat rata – rata penguapan oksigen dan uap air (MVTR) yang rendah pada pembalut luka akan meningkatkan pertumbuhan kepadatan kolagen

7.2. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor - faktor yang mempengaruhi kepadatan kolagen pada luka, faktor mekanik berupa sering mengganti pembalut kasa konvensional akan memperlambat pertumbuhan kepadatan kolagen.

Penelitian ini akan menjadi landasan untuk kemungkinan dilakukan pengujian klinis pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Collagen and the wound healing process. Available from URL:
<http://www.woundheal.com>
2. Collagen plays a significant role in all of wound healing. Available from URL
: <http://www.cyberadsstudio.com/envy/collagen.htm>
3. Hunt TK, Z. Hassain. Oxygen and its role in wound healing. 2003. Available
from URL : <http://www.etcbiomedical.com>
4. Terry EW, GP. Wyatt. The effects of oxygen – generating dressing on tissue
infection and wound healing. The journal of Applied Research. Vol 3. no
4;2003.
5. Whitney JD. The influence of tissue oxygen and perfusion on wound
healing. Nov, 1990. Available from URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
6. Tooru T. Basic of wound healing and treatment. Journal of livestock
medicine; 2005. Available from URL :
http://www.woundhealing.com/wound_healing_at_its_best.htm.
7. Tandra A, A. Thomas. Oxygen in wound healing- more than a
nutrient. New York : World Journal of Surgery. March 2004.
8. Feldman D. New intervention in pressure ulcer treatment. 1994. Available from
URL: <http://codi.buffallo.edu/archives/pubs/articles/skin.htm>.
9. Wound healing. Available from URL :
<http://www.aad.org/professionals/residents.Htm>

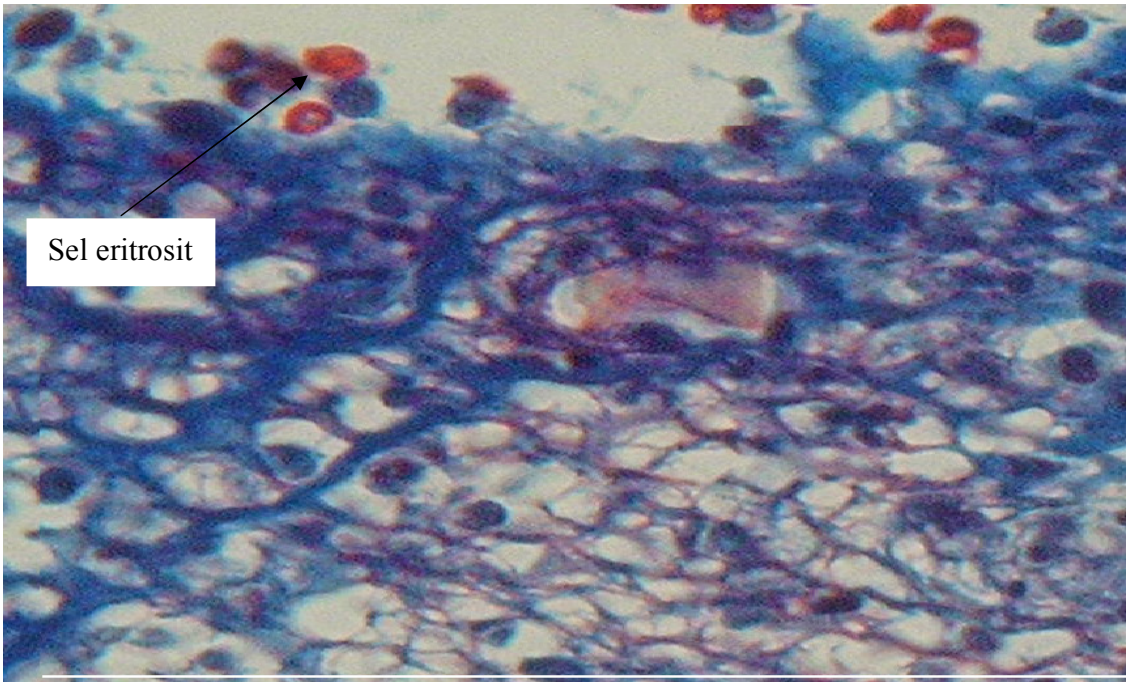
10. Field CK, MD. Kerstein. Overview of Wound Healing in a Moist Environment. The American Journal of Surgery. Vol 167. No 1A; Jan 1994: 16 - 20
11. Mathew R . Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β induced collagen synthesis : down regulation by c AMP FASEB J. 13; 1999;1774 – 86.
12. Biocore's collagen by increasing the concentrations of cellular and non cellular element including fibroblast and growth factor. . Available from URL : <http://www.cyberadsstudio.com/envy/healing.htm>
13. Abram SE. Pain pathways and mechanism; The pain clinic manom, 2000;2nd; 19 – 20.
14. Marcandetti M, A. Cohen. Wound healing, healing and repair. EMedicine. October 7.2002. Available from URL : <http://www.eMedicine.com.Inc>
15. Hollmann, W. Markus, E. Durieux, Local anesthetics and inflammatory response : A new therapeutic indication , Anesthesiology. September 2000 ; 93 : 858 – 75
16. Cotran RS, V. Kumar, T. Collins. pathology basic of disease. 6th ed. W B SaundersCo. Philadelphia.1999: 21 -201
17. Wound healing.<http://www.orthoteers.co.uk/Nrujp-ij33lm/orthwound.htm>
18. Mulyata S ; Analisis imunohistokimia TGF β indikasi hambatan kesembuhan luka operasi episiotomi pada tikus Sprague Dawley ; 1st Indonesian symposium on obstetric anesthesia. Bandung , 2002

19. Structure of collagen and wound healing. Available from URL :
[http://www.woundcare.org/news vol 2 no 3 / ed 2.htm](http://www.woundcare.org/news_vol_2_no_3_ed_2.htm)
20. Wound healing. Available from URL : <http://www.Recoveryyourlife.com>
21. Tissue perfusion and oxygenation in wound healing and infection. Available from URL : <http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/tissuerepair/tissuerepair-microabs.pdf>
22. Electron transport chain and HBOT. Available from URL : [http://www.HBO medical center – publications.htm](http://www.HBOmedical_center_publications.htm) .
23. Bartlett B. Wound healing perspectives.vol 1; 2004. Available from URL :
[http://www.ncbi.nlm.gov/entrez.vol.1 no 4 spring 2004.htm](http://www.ncbi.nlm.gov/entrez.vol.1_no_4_spring_2004.htm)
24. Modern wound management dressing. Prescribing nurse bulletin. Vol 1 ; 1999
Available from URL :
http://www.npc.co.uk/nurs_prescribing/Pdfs/modwoundvollno2.pdf
25. Kerstein MD. Moist wound healing. Am J surg 1994; 167; 1S
26. Dyson M, S.Young, CL. Pendle. Comparison of the effects of moist and dry conditions on dermal repair. Soc Invest Dermatol 1988 : 434 – 9
27. Wiechula R. Split thickness skin graft donor sites : post harvest management .
Evidence based practiced information sheets for health professionals. Volume 6, issue 2, 2002 ISSN 1329 – 1874.

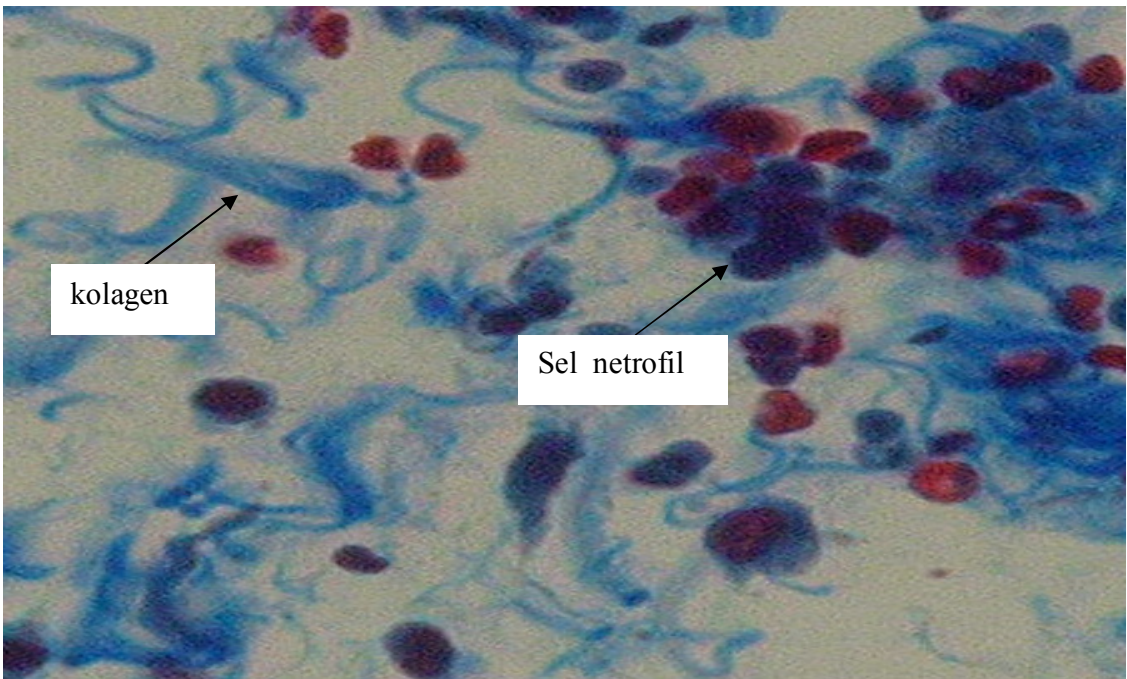
28. Gorse GJ, RL. Missner. Improved pressure sore healing with hydrocolloid dressings. Arch Dermatol 1987 ; 123: 766 – 71.
29. World Health Organization. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. 1993 : 44.
30. Alster TS, AB.Lewis. Scar – Revision – slides. April 2002. Available from URL : <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/pdf>
31. *Cephalosporins*. Indonesian IIMS 2nd ed. Medimedia. Jakarta, 2006 : 218.
32. Imono AD. Obat tradisional dan fitoterapi (uji toksikologi). Universitas Gajah Mada. Yogyakarta, 1986 : 3 – 21.
33. Lippert H. The use of wound dressing. Compendium Wounds and Wound Management. 1sted. 1999. HARTMANN medical edition. Heidenheim : 88 – 101.
34. Kawalec JS. Effect of Diode Laser on Wound Healing by Using Diabetic and non Diabetic Mice. 2005. Available from URL : [http://: www.Laser.nu/lllt/pdf/28laserabstracts.pdf](http://www.Laser.nu/lllt/pdf/28laserabstracts.pdf) .
35. Sabiston CD. Wound healing : Biologic and Clinical Feature. Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15thed. 1997. WBSaundersComp.Philadelphia : 207 - 219.
36. Johnson KE, alih bahasa ; FA. Gunawijaya. Histologi dan biologi sel: seri kapita selekta. Binarupa Aksara,1994: 5.
37. Cali R. Thermoplastic hydrogel impregnated composite material. 1995. Available from URL : [http://:www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp ?](http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp)

38. Brunicaudi FS, DK. Andersen, TR. Billiar, *Schwartz's* Principles of Surgery. 8th ed. McGraw-Hill medical publishing division. New York. 2005. 235 – 245.

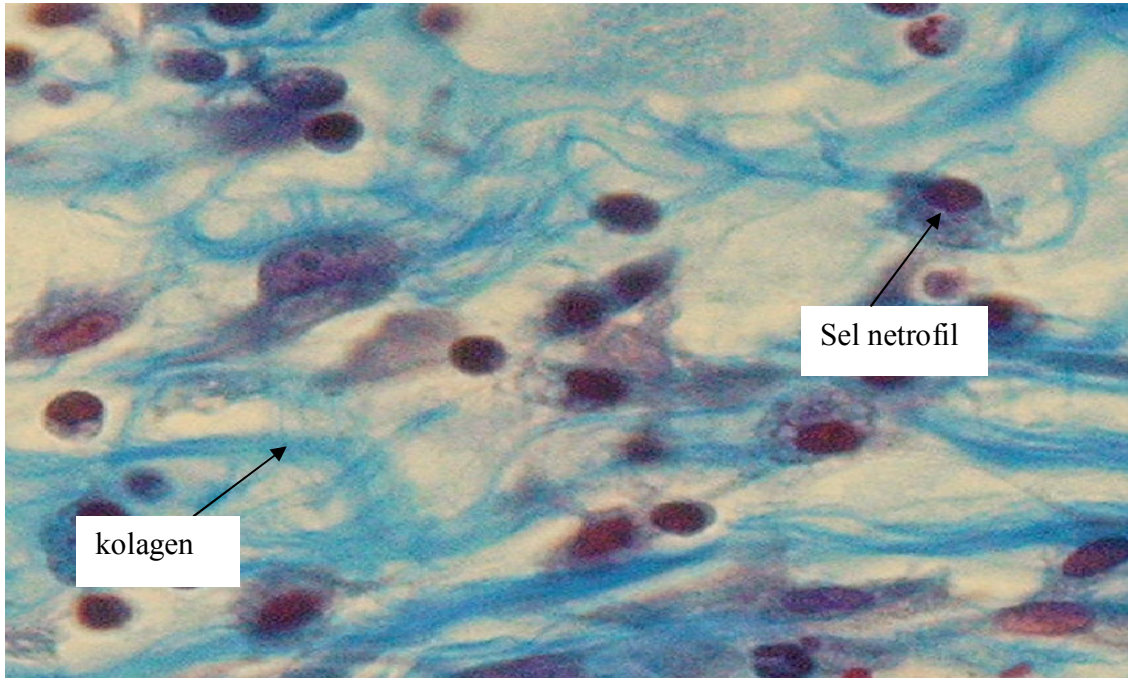
Lampiran :



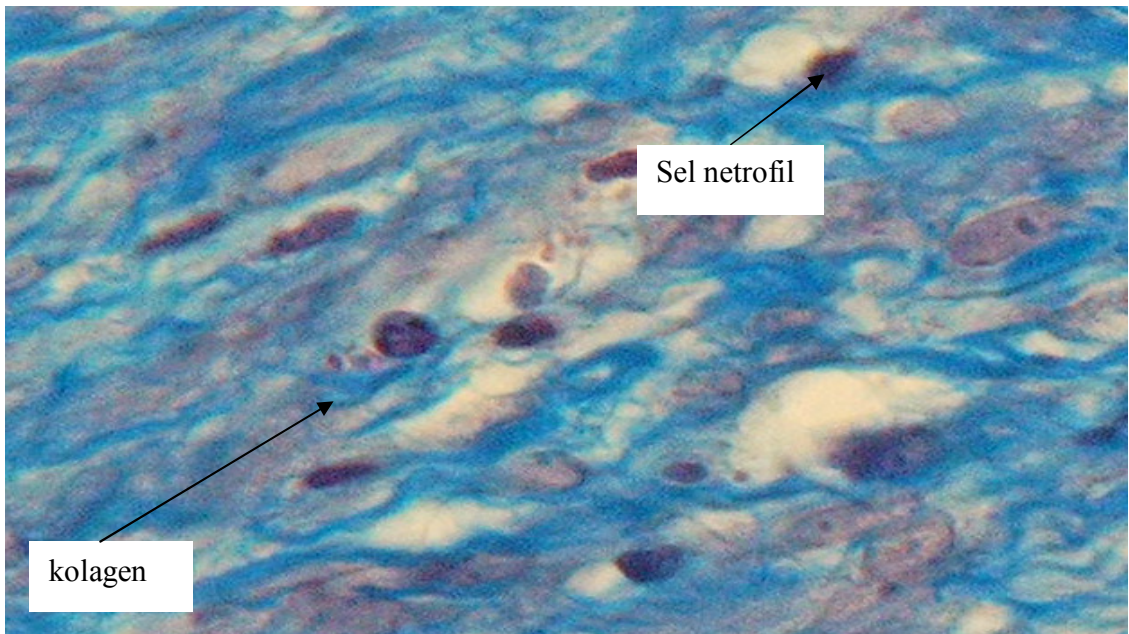
Gambar interpretasi kolagen dengan Skor histopatologi 0



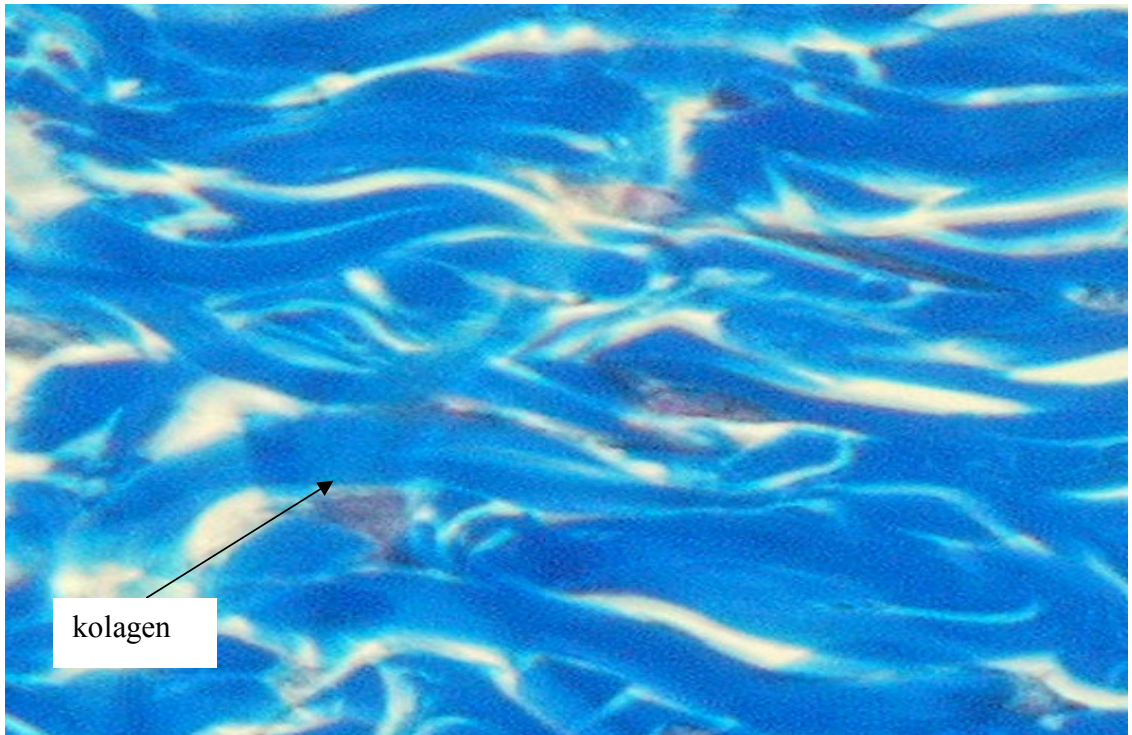
Gambar interpretasi kolagen dengan skor histopatologi 1



Gambar interpretasi kolagen dengan skor histopatologi 2



Gambar interpretasi kolagen dengan skor histopatologi 3



Gambaran interpretasi kolagen dengan skor histopatologi 4.



Tikus *wistar* yang diinsisi



Tikus *wistar* yang dibalut kasa konvensional



Tikus *wistar* yang ditutup pembalut oklusif hidrokolloid



lokasi pemeliharaan tikus *wistar* dan perlakuan



Lokasi pemeliharaan tikus dan perlakuan



Lokasi pengecatan dan pengamatan kolagen