



PERBANDINGAN KEPADATAN KOLAGEN PADA PERAWATAN LUKA INSISI DERMAL ANTARA PEMBERIAN KOMBINASI NaCl 0,9% DAN GENTAMICIN SULFATE DENGAN ELECTROLYZED STRONG ACID WATER PADA TIKUS WISTAR

Firjatul Syandana¹, Biomechy Oktomalia Putri², Fory Fortuna³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

³Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

E-mail: firjasyandana@gmail.com

Article History:

Received: 23-09-2024

Revised: 17-10-2024

Accepted: 21-10-2024

Keywords: Penyembuhan luka, Perawatan luka, NaCl 0,9%, Gentamicin, ESAW, Kepadatan kolagen

Abstract: Luka adalah rusaknya integritas sebagian jaringan tubuh akibat trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, dan gigitan hewan. Kolagen merupakan komponen utama matriks ekstraseluler yang berperan penting dalam proses integritas jaringan selama proses penyembuhan luka. Infeksi daerah operasi (IDO) merupakan komplikasi tersering yang dapat memperlambat penyembuhan luka sehingga dibutuhkan manajemen perawatan luka. Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan kepadatan kolagen pada perawatan luka insisi dermal antara pemberian kombinasi NaCl 0,9% dan gentamicin sulfat dengan ESAW pada tikus wistar. Penelitian ini merupakan penelitian true eksperimental dengan post test only control group design dengan menggunakan 21 ekor tikus wistar yang secara acak dibagi menjadi kelompok kontrol yang diberikan NaCl 0,9%, kelompok P1 yang diberikan kombinasi NaCl 0,9% dan gentamicin, dan kelompok P2 yang diberikan ESAW. Pewarnaan kolagen menggunakan HE dan kepadatan kolagen diukur dengan software ImageJ. Data akan diolah dengan uji One Way ANOVA dan dilanjutkan uji Post Hoc. Perbedaan dinyatakan signifikan jika $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan rerata tertinggi kepadatan kolagen berada pada kelompok tikus yang diberi kombinasi NaCl 0,9% dan gentamicin sulfat 0,1%, yakni $3,00 \pm 0,00$. Pada uji Post Hoc didapatkan nilai $p = 0,01$ sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kepadatan kolagen antara pemberian kombinasi NaCl 0,9% dan gentamicin sulfat 0,1% dengan pemberian ESAW.

© 2024 SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah

PENDAHULUAN

Luka adalah rusaknya integritas sebagian jaringan tubuh yang meliputi kulit, selaput lender, dan jaringan organ akibat trauma benda tajam atau tumpul, perubahan

suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, dan gigitan hewan. Penyembuhan luka merupakan proses fisiologis yang penting untuk menjaga integritas kulit pasca trauma.¹ Menurut Primadina, (2019) proses penyembuhan luka terdiri dari tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, fase maturasi (remodelling). Pertama, fase inflamasi dibagi menjadi *early inflammation* disebut juga fase hemostasis dan *late inflammation* yang berlangsung dari hari ke-0 sampai hari ke-5. Kedua, fase proliferasi yang terjadi dari hari ke-3 sampai hari ke-21 pasca trauma yang melalui 3 proses utama, yaitu neoangiogenesis, pembentukan fibroblast, dan re-epitelisasi. Ketiga, fase maturasi yang terjadi mulai dari hari ke-21 sampai 1 tahun pasca trauma.^{2,3,4}

Kolagen adalah suatu protein berbentuk serabut yang merupakan komponen utama matriks ekstraseluler yang berbentuk *triple helix* dari 3 rantai α polipeptida. pada lapisan dermis kulit yang berperan penting dalam proses integritas jaringan terutama dalam proses penyembuhan luka. Pembentukan kolagen pada saat terjadinya proliferasi dari fibroblas penting dalam menentukan hasil akhir dari penyembuhan luka karena kolagen memiliki *tensile strength* terhadap luka sehingga akan menautkan luka dan kolagen akan mengisi jaringan luka sehingga kulit kembali ke bentuk semula, kemudian diikuti oleh sel-sel keratinosit kulit akan membelah diri dan fibroblas juga memengaruhi proses re-epitelisasi yang akan menutupi area luka.^{5,6}

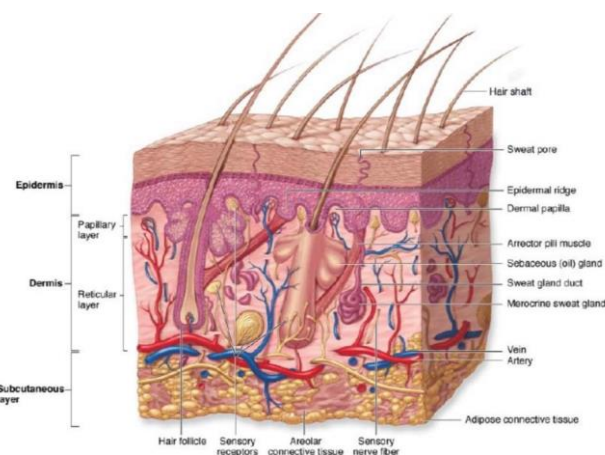
Dalam proses penyembuhan luka insisi sering terjadi komplikasi seperti infeksi pada luka insisi pasca pembedahan yang menempati urutan ketiga terbanyak dalam infeksi nosokomial yang dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan biaya perawatan pasien di rumah sakit karena proses penyembuhan yang lama, serta dapat menurunkan kualitas pelayanan kesehatan.⁷ Berdasarkan data World Health Organization (WHO) pada tahun 2013, infeksi luka operasi (ILO) terjadi pada 2-5% dari 27 juta pasien di dunia yang mendapatkan Tindakan pembedahan.⁸ Di Indonesia, berdasarkan data Depkes RI tahun 2011 angka infeksi untuk luka bedah di Rumah Sakit Pemerintah mencapai 55,1%. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2013 di RSUP Dr. Sardjito, dari 154 pasien yang mendapatkan tindakan *section caesarea* (SC) terdapat 12 pasien (7,8%) mengalami ILO. Sebagian besar pasien yang mengalami ILO ditemukan setelah 3 hari perawatan luka di ruang rawat inap. Oleh karena itu, sangat penting dilakukan manajemen perawatan luka yang tepat untuk mencegah terjadinya infeksi sehingga dapat mencegah kerusakan kulit lebih lanjut.⁹

Pada umumnya metode perawatan luka operasi di layanan kesehatan menggunakan balutan kassa yang diberi *povidone iodine* atau NaCl. Namun, di beberapa penelitian menyebutkan bahwa gentamisin bisa dijadikan alternatif untuk perawatan luka dengan kontrol infeksi yang diharapkan. Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang mempunyai efek bakterisidal spektrum luas terhadap infeksi kuman aerob basil gram negatif dan berefek sinergis terhadap kuman gram positif bila dikombinasikan dengan antibiotik lain seperti dari golongan β lactam. Gentamisin aman dan tidak memiliki efek samping buruk terhadap pasien. Sedangkan, larutan normal salin sebagai cairan fisiologis untuk irigasi luka sehingga dapat digunakan dalam mencegah ILO.¹⁰ *Electrolyzed Strong Acid Water* (ESAW) juga digunakan sebagai alternatif untuk perawatan luka. ESAW bermanfaat sebagai disinfektan, antiseptik dan untuk perawatan kulit luar. ESAW memiliki efek sitotoksik yang rendah, sangat ekologis karena hanya mengandung saline dan sedikit gas *chloride*, serta sangat ekonomis karena proses pembuatannya yang hanya membutuhkan *Tap Water* dan sedikit garam.¹¹ ESAW memiliki pH yang rendah yang dapat menekan atau mengurangi produksi bakteri dan membuat lebih rentan terhadap klorin.¹²

Berdasarkan uraian di atas, sejauh ini belum ada penelitian yang membandingkan efektivitas penggunaan kombinasi NaCl 0,9% dan *Gentamicin sulfate* dengan ESAW untuk perawatan luka sehingga penulis tertarik untuk melakukan penelitian untuk membandingkan kepadatan kolagen yang terbentuk antara dua metode perawatan luka tersebut.

LANDASAN TEORI

Kulit adalah salah satu organ tubuh yang terletak di lapisan terluar dari tubuh manusia. Kulit terdiri atas 3 lapisan utama, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutan. Epidermis adalah lapisan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm. Dermis merupakan jaringan ikat yang agak padat yang berasal dari mesoderm. Sedangkan lapisan subkutis terdiri dari lapisan hipodermis yang merupakan lapisan di bawah dermis berupa jaringan ikat longgar dan lapisan subkutis yang berupa jaringan lemak yang membantu untuk memberi bantalan untuk melindungi tubuh dan isolasi panas tubuh.^{13,14}



Gambar 1. Struktur morfologi kulit manusia¹⁴

Luka adalah rusaknya integritas sebagian jaringan tubuh meliputi kulit, selaput lendir, dan jaringan organ akibat trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, dan gigitan hewan. Luka diklasifikasikan secara umum menjadi 2 yaitu, luka akut dan luka kronis. Luka akut adalah luka dengan serangan cepat dan penyembuhannya dalam 2 minggu, yang dapat dikategorikan menjadi luka pembedahan (insisi), non pembedahan (luka bakar) dan trauma. Sedangkan luka kronis adalah luka dengan proses pemulihan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 3 bulan, misalnya luka dekubitus, dan luka diabetik.¹

Luka juga dapat diklasifikasikan berdasarkan penyebabnya, yaitu luka lecet (*vulnus excoriati*) yang disebabkan karena gesekan kulit dengan benda keras misalnya aspal, luka insisi (*vulnus scissum*) yang disebabkan karena teriris oleh instrumen/benda tajam sehingga terjadinya robekan linier pada kulit dan jaringan, luka robek atau parut (*vulnus laseratum*) yang disebabkan karena benda keras yang merusak permukaan kulit sehingga menyebabkan robekan pada kulit, luka tusuk (*vulnus punctum*) disebabkan karena tusukan benda tajam sehingga biasanya luka kecil dan dalam, luka gigitan (*vulnus morsum*) yang disebabkan karena gigitan gigi manusia atau hewan seperti binatang buas, dan luka bakar (*vulnus combustion*) yang disebabkan karena adanya kontak dengan sinar matahari, cairan

panas, api, listrik, atau bahan kimia sehingga terjadi kerusakan atau kehilangan jaringan kulit.¹⁵

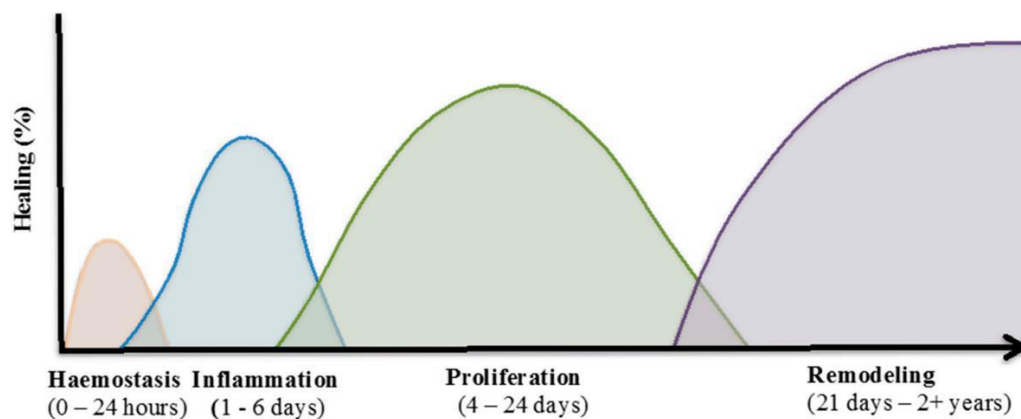
Selain itu, luka juga dapat diklasifikasikan berdasarkan kedalaman struktur lapisan kulit, yaitu luka *superficial*, *partial thickness*, dan *full thickness*. Luka *superficial* mengalami kerusakan jaringan hingga lapisan epidermis, luka *partial thickness* mengalami kerusakan jaringan dari lapisan epidermis hingga sebagian lapisan dermis, sedangkan luka *full thickness* mengalami kerusakan jaringan mencapai lapisan lemak subkutan atau lebih dalam.¹

Fisiologi Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah suatu proses kompleks karena melibatkan proses bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Pada proses penyembuhan luka tidak hanya terjadi proses regenerasi yang bersifat lokal, namun juga dipengaruhi oleh beberapa faktor endogen, yaitu umur, nutrisi, keadaan metabolik, imunologi, dan pemakaian obat-obatan. Ada beberapa komponen yang berperan dalam proses penyembuhan luka, yaitu melalui penggabungan respon vaskular, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka.¹

Ada beberapa faktor yang memengaruhi penyembuhan luka, yaitu lokasi, keparahan dan luas cedera, serta kemampuan sel dan jaringan dalam melakukan regenerasi untuk kembali ke struktur normal melalui pertumbuhan sel.¹⁶

Proses penyembuhan luka dibagi ke dalam 3 fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi atau epitelisasi, dan fase maturasi atau remodeling. Pada setiap fase mempunyai mekanisme yang berbeda-beda, yaitu pada fase inflamasi terjadi vasokonstriksi, homeostasis, dan infiltrasi sel inflamasi. Pada fase proliferasi terjadi angiogenesis, deposisi jaringan kolagen, pembentukan jaringan granulasi, dan migrasi sel epitel. Sedangkan, pada fase remodeling terjadi perbaikan jaringan dan kolagen, maturasi epidermis, dan pengeringan luka.¹⁶



Gambar 2. Ilustrasi tahapan penyembuhan luka¹⁷

A. Fase Inflamasi

Fase inflamasi terjadi pada hari ke-0 sampai hari ke-5. Fase inflamasi terbagi dua, yaitu fase inflamasi awal atau fase hemostasis dan fase inflamasi akhir.¹⁸

a. Fase Inflamasi Awal

Fase awal terjadinya disintegritas jaringan atau luka pada jaringan akan menyebabkan pecah atau putusnya pembuluh darah sehingga menyebabkan perdarahan, lalu akan terjadi respon tubuh segera yaitu tubuh berusaha menghentikan perdarahan tersebut dengan merangsang faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang mengarah ke agregasi platelet akibat pemaparan kolagen subendotelial terhadap platelet, formasi *clot*

vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang terputus (retraksi) dan respon hemostasis. Respon hemostasis terjadi sebagai akibat darah yang keluar dari jaringan yang luka yang akan terpapar oleh kolagen subendotelial dan matriks ekstraseluler, hal tersebut yang akan memicu pelepasan platelet atau suatu trombosit yang mengekspresikan glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut akan beragregasi satu sama lain dan membentuk massa (*clotting*). Massa ini akan mengisi cekungan luka membentuk provisional sebagai *scaffold* untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi.³

Pada waktu yang bersamaan dengan agregasi trombosit, akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah selama 5-10 menit, akibatnya akan terjadi iskemia jaringan, peningkatan glikolisis dan penurunan pH yang nantinya akan timbul respon vasodilatasi. Selanjutnya akan terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold* tadi. Hal ini terjadi karena dirangsang oleh aktivasi *associated kinase membrane* yang meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion Ca^{2+} dan mengaktifasi *kolagenase* dan *etalase*, yang akan merangsang migrasi sel tersebut ke matriks provisional. Sel trombosit mengalami degranulasi di matriks provisional yang akan mengeluarkan sitokin-sitokin yang mensekresi faktor inflamasi dan faktor pertumbuhan seperti *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Interleukin-1* (IL-1), *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), *Epidermal Growth Factor* (EGF), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), sitokin dan kemokin. Mediator inflamasi dan pertumbuhan tersebut dapat menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel, serta menginisiasi pemulihan jaringan yang rusak. Sel trombosit juga dapat mengaktifkan jalur intrinsik dan ekstrinsik yang akan menstimulasi sel-sel neutrofil untuk bermigrasi ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi.^{3,19,20}

b. Fase Inflamasi Akhir

Setelah fase hemostasis tercapai, akan terjadi infiltrasi seluler yang dimulai dengan sel-sel radang akut dan neutrofil akan menginvasi daerah luka dan menghancurkan debris matriks seluler dan benda-benda asing serta melawan bakteri. Infiltrasi sel PMN (*polymorphonuclear*) ke daerah luka mencapai puncak dalam 24-48 jam pertama. Sel makrofag mencapai jumlah yang signifikan pada luka dalam 48-96 jam setelah luka. Sel makrofag berperan dalam penyembuhan luka melalui fagositosis dan juga berkontribusi dalam penghentian pertumbuhan mikroba melalui pembentukan oksigen bebas dan *nitrit oxide*. Neutrofil pada luka terdeteksi dalam 24-36 jam pertama setelah terjadi luka. Sel-sel radang tersebut yang lebih awal mencapai daerah luka.^{3,5} Dengan adanya invasi neutrofil, di daerah sekitar luka akan menunjukkan *cardinal symtoms*, yaitu tumor (bengkak), calor (panas), dolor (merah), dan function laesa.¹ Neutrofil mensekresi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), IL-1 β , IL-6 yang mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Neutrofil akan mati difagosit makrofag setelah menyelesaikan fungsi fagositosis. Neutrofil yang persisten pada luka dapat menyebabkan proses penyembuhan luka menjadi lama dan berpotensi luka menjadi kronis.³

Substansi kemotaksis seperti produk bakteri, yaitu DAMP (*Damage Associated Molecules Pattern*), faktor komplemen, histamin, prostaglandin, dan leukotrien. Substansi ini akan melekat pada reseptor TLRs (*Toll Like Receptors*) dan akan merangsang aktivasi jalur *signalling* intraseluler yaitu jalur NF- $\kappa\beta$ (*Nuclear Factor Kappa- β*) dan MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*). Aktivasi jalur ini akan mengekspresikan gen yang terdiri dari sitokin-sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang menstimulasi leukosit di sel endotel untuk menuju ke matriks provisional. Leukosit melepaskan faktor-faktor yang dapat menarik sel

fagositosis untuk menghancurkan debris, bakteri, dan jaringan yang rusak, serta melepaskan sitokin yang akan menstimulasi proliferasi jaringan.³

Setelah 48 jam setelah onset lesi, akan terjadi migrasi monosit dari pembuluh darah menuju daerah lesi melalui ekspresi gen baru melalui mediasi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang menstimulasi diferensiasi sel monosit menjadi makrofag. Infiltrasi makrofag di daerah luka sebagai respon terhadap agen kemotaktik, seperti yang dapat dilihat pada fragmen protein matriks ekstraseluler, TGF- β , MCP-1 (kemotaktik protein 1 untuk monosit).^{3,19}

Berdasarkan pada profil ekspresi gen, makrofag diklasifikasikan menjadi dua, yaitu makrofag yang diaktifkan secara klasik (M1 pro-inflamasi) dan makrofag yang diaktifkan secara alternatif (M2 anti-inflamasi). Makrofag melepaskan faktor pertumbuhan seperti PDGF dan VEGF, yang menstimulasi pembentukan jaringan baru di daerah luka. Makrofag melakukan fungsi fagositosis debris muskular, serta produksi dan pelepasan sitokin dan faktor pro-angiogenik, inflamasi, dan fibrogenik, dan radikal bebas. Selain itu, setelah mensekresi faktor kemotaktik, makrofag akan menarik sel-sel inflamasi lain ke daerah luka. Makrofag juga menghasilkan prostaglandin yang berfungsi sebagai vasodilator kuat yang mempengaruhi permeabilitas pembuluh darah mikro.¹⁹ Bersamaan, faktor-faktor tersebut menyebabkan aktivasi sel endotel.

B. Proliferasi

Fase proliferasi dimulai dari hari ke-4 sampai hari ke-24 pasca trauma.^{28,32} Fase proliferasi disebut juga fase granulasi oleh karena adanya pembentukan jaringan granulasi pada luka. Pada fase proliferasi terjadi 3 proses utama, yaitu angiogenesis, fibroplasia, dan reepitelisasi.²¹

a. Neoangiogenesis

Angiogenesis adalah pertumbuhan pembuluh darah baru yang terjadi secara alamiah di dalam tubuh, baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis. Dalam proses angiogenesis melibatkan berbagai proliferasi dan diferensiasi endotel, ruptur dan penataan ulang membran basal, migrasi dan asosiasi struktur tubulus, serta rekrutmen sel perivaskular.^{3,19}

Pada kondisi terjadinya kerusakan jaringan atau luka, proses angiogenesis berlangsung untuk mempertahankan fungsi jaringan dan organ yang luka. Pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler-kapiler dari pembuluh darah kecil di sekitar jaringan yang luka untuk menggantikan pembuluh darah yang telah rusak. Kapiler darah terdiri atas sel-sel endotel dan perisit yang mengandung berbagai informasi genetik untuk pembentukan pembuluh darah serta cabang-cabangnya, dan seluruh jaring-jaring kapiler.³

Perisit adalah sel yang berasal dari strain sel masenkim otot polos. Perisit merupakan sel jaringan ikat berwarna terang yang mengandung sitoplasma panjang dan tipis yang terletak di luar sel endotel kapiler darah dan venula kecil. Perisit berjalan sepanjang membran basal endotel, lalu perisit akan membentuk kontak dengan endothelium yang akan memengaruhi stabilitas pembuluh darah melalui pegendapan atau pelepasan matriks dan mengaktifasi diferensiasi sel-sel endotel.¹⁹

Angiogenesis distimulasi oleh sumbat hemostatik yang sebelumnya telah terbentuk saat trombosit melepaskan TGF- β , PDGF, dan FGF. Pada saat luka, jaringan di pusat luka relatif avaskular dan cenderung terjadi hipoksia. Respon terhadap hipoksia tersebut, VEGF dilepaskan bersamaan dengan berbagai sitokin akan menginduksi sel endotel untuk menstimulasi neovaskularisasi dan perbaikan pembuluh darah yang rusak. Pelepasan VEGF dipicu oleh suatu enzim yaitu *Mixed Metalloproteinase* (MMP) yang mampu

menyerang neutrofil dalam jaringan hipoksia, lalu akan melepaskan VEGF dan remodeling matriks ekstraseluler (ECM) untuk merangsang terjadinya angiogenesis.²²

Terjadinya neovaskularisasi atau angiogenesis merupakan proses yang sangat penting dalam penyembuhan luka. Jaringan yang mengalami neovaskularisasi akan terlihat berwarna merah karena pembentukan kapiler-kapiler di daerah tersebut. Setelah pembentukan jaringan yang adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotel akan menurun, serta sel yang berlebih akan mengalami apoptosis (kematian sel yang terprogram).³

b. Fibroblas

Setelah terjadi luka, fibroblas akan dirangsang oleh faktor pertumbuhan, seperti TGF- β , PDGF, dan FGF yang dihasilkan oleh makrofag untuk berproliferasi dan bermigrasi serta mensintesis matriks ekstraseluler (hyaluronan, fibronectin, dan proteoglikan) yang akan bermigrasi ke daerah luka. Dengan melalui mediasi aktivasi matriks metalloproteinase (MMP-12), fibroblas akan mencerna matriks fibrin dan akan digantikan oleh GAG. Selanjutnya, akan digantikan lagi oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Pada fase maturasi, kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I.³

Kolagen merupakan protein yang paling banyak di tubuh yang disintesis oleh fibroblast dan dimodifikasi menjadi morfologi yang kompleks. Kolagen adalah struktur dasar pembentuk jaringan, kolagen dapat ditemukan pada jaringan ikat longgar, tendon, tulang, ligamen, dan struktur penting lainnya. Kolagen yang paling umum ditemukan pada kulit adalah kolagen fibrilar tipe I,III,IV, diikuti oleh kolagen terkait fibril tipe XII, XIV, XVI, dan VI. Jenis kolagen non-fibrillar IV, XVIII yang ditemukan di membran basal. Kolagen juga merupakan komponen penting dalam proses penyembuhan luka terutama pada fase proliferasi dan remodeling karena kolagen dapat memberikan integritas dan kekuatan pada jaringan. Secara mikroskopis, kolagen terlihat sebagai massa fibriler berwarna pink dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*.^{3,23}

Pada proses penyembuhan luka, awalnya kolagen disekresi dalam bentuk prokolagen ke ruang ekstraseluler, kemudian membelah diri menjadi tropokolagen pada segmen terminal. Setiap tropokolagen akan bergabung satu sama yang lain membentuk filamen kolagen. Filamen-filamen kolagen ini akan bergabung membentuk fibril. Fibril-fibril kolagen kemudian akan bergabung membentuk serabut kolagen. Pembentukan filamen, fibril, dan serabut kolagen terjadi di matriks GAG, asam hyaluronidase, chondroitin sulfat, dermatan sulfat, dan heparin sulfat yang dihasilkan oleh fibroblas.²⁰

Kolagen tipe I merupakan komponen utama matriks ekstraseluler pada kulit. Sedangkan kolagen tipe III juga secara normal terdapat pada kulit, kolagen tipe ini yang akan dibentuk pada tahap awal penyembuhan luka dan jumlahnya akan meningkat selama proses perbaikan jaringan.²³ Kolagen tipe III tersusun atas 33% glisin, 25% hidroksiprolin, air, glukosa, dan galaktosa. Jaringan dermis yang tidak terluka mengandung 80% kolagen tipe I dan 25% tipe III, sedangkan jaringan granulasi luka mengandung sekitar 40% kolagen tipe III. Pada akhir minggu pertama, kekuatan jumlah kolagen sekitar 10% dan akan meningkat menjadi 80% pada beberapa bulan setelah terjadinya luka.^{5,24} Pada penutupan luka primer, sintesis dan deposisi kolagen maksimal pada hari ke-5 sampai hari ke-7 setelah luka dan akan terus berlanjut beberapa minggu setelah luka serta sering dapat dipalpasi di bawah kulit. Pada hari ke-14 jumlah kolagen pada luka mulai stabil dan terorganisir.^{4,25-27} Jika produksi kolagen sudah memenuhi kebutuhan, maka fibroblas akan berhenti mensintesis kolagen dan jaringan granulasi akan digantikan oleh jaringan parut ekstraseluler yang relatif avaskuler. Jika produksi kolagen berlebihan dapat menyebabkan timbulnya bekas luka hipertrofik.^{5,24}

c. Re-epitelisasi

Lapisan *single layer* sel keratinosit yang terdapat pada tepi luka akan berproliferasi dan bermigrasi dari membran basal menuju permukaan sel epitelium. Sel keratinosit akan menjadi pipih dan panjang, serta membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang saat bermigrasi. Kemudian sel keratinosit akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi dengan bantuan reseptor spesifik integrin. Ikatan keratinosit dengan kolagen tipe I dapat mengeluarkan kolagenase yang dapat mendisosiasi sel dari matriks lapisan dermis dan membantu motilitas dari matriks awal. Setelah sel keratinosit bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel, dengan dipengaruhi oleh *epithelial mesenchymal transition* (EMT) memungkinkan sel epitel akan bergerak di atas matriks provisional menuju tepi luka. Migrasi epitel ini terjadi 2 jam pasca luka dan akan selesai dalam 48 jam jika tidak terjadi komplikasi. Setelah semua sel berada di tepi luka, migrasi sel akan berhenti dan akan dimulai pembentukan membran basalis.^{3,22}

C. Pematuran dan Remodelling

Fase pematuran terjadi setelah jaringan granulasi sepenuhnya mengisi luka dan proses reepitelisasi selesai. Fase ini dimulai pada hari ke-21 pasca trauma hingga 2 tahun.^{28,40} Pada fase ini terjadi kontraksi luka dan remodeling kolagen yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru yang mengisi luka, pertumbuhan epitel normal dan pembentukan jaringan-jaringan parut. Fibroblas akan berdiferensiasi menjadi *myofibroblast* yang dipengaruhi oleh sitokin TGF- β . *Myofibroblas* merupakan fibroblas yang mengandung komponen mikrofilamen aktin intraselular yang dapat mengekspresikan *α -Smooth Muscle Action* (α -SMA) yang akan menyebabkan luka berkontraksi dan melakukan perlekatan dengan kolagen serta membantu mengurungi timbulnya bekas luka. Kemudian akan terjadi pematuran matriks intraselular dan degradasi asam hyaluronat dan fibronektin.³

Pada fase pematuran juga terjadi keseimbangan sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraselular. Pada kulit terdapat 80% kolagen tipe I dan 20% kolagen tipe III yang menimbulkan *tensile strength* pada kulit. Selama proses pematangan luka, diameter kolagen akan meningkat dan MMP yang dihasilkan oleh fibroblas, makrofag, dan sel endotel akan menyebabkan kolagen tipe III digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat secara bertahap. Kolagen yang berlebihan akan didegradasi oleh enzim kolagenase dan akan diserap. Kemudian akan timbul jaringan parut yang berasal dari sisa kolagen yang tidak dapat didegradasi ataupun diserap. Jaringan parut akan berwarna pucat dan tipis karena pada proses pematangan proses angiogenik berkurang, aliran darah menurun, dan aktivitas metabolisme luka akut menurun dan pada akhirnya berhenti. Sehingga luka matang mempunyai karakteristik, yaitu avaskuler dan hiposeluler atau aseluler.^{3,22}

Penanganan Luka

Pada saat terjadinya trauma atau luka diperlukan manajemen luka agar luka tetap bersih, dengan dasar granulasi yang sehat, dan menghindari terjadinya infeksi yang dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka primer. Berikut beberapa bentuk manajemen luka.^{28,29}

a. Debridement

Debridement adalah pengangkatan jaringan luka *non-viable* atau yang telah rusak sangat penting untuk persiapan dasar luka yang baik, Jaringan nekrotik pada luka dapat mengganggu penyembuhan dan menghambat migrasi keratinosit di atas dasar luka. Debridement dapat dilakukan dengan menggunakan metode pembedahan, autolitik, enzimatik, biologika, dan mekanis.²⁸

b. Pencucian Luka

Pencucian luka dilakukan untuk menghilangkan bakteri dan benda asing sehingga menurunkan risiko terjadinya infeksi pada luka. Luka dapat dibersihkan menggunakan normal salin (NaCl 0,9%) atau tap water. Cairan lain seperti deterjen, hidrogen peroksida, *povidone iodine* seharusnya dihindari karena memiliki efek toksik dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Pada salah satu studi, pembersihan luka dapat dilakukan dengan pemberian asam asetat 0,5% encer karena memiliki antimikroba yang signifikan terutama pada luka kronis yang rentan terhadap infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, namun dalam penggunaannya sebaiknya dalam waktu yang singkat.^{28,29}

c. Antimikroba

Luka pada kulit atau superfisial lebih sering menggunakan antimikroba topikal dibandingkan antimikroba sistemik karena efek langsung pada daerah luka dan pertimbangan terjadinya resistensi pada antimikroba sistemik. Antimikroba topikal yang biasa digunakan adalah gentamisin dan neomisin, namun harus dihindari pada luka kronis karena dapat menyebabkan dermatitis kontak alergi. Sementara *povidone iodine* bersifat sitotoksik, namun dalam konsentrasi rendah dapat sebagai antimikroba spektrum luas tanpa menyebabkan terhambatnya pertumbuhan sel.²⁸

Gentamisin

Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida. Aminoglikosida merupakan sekelompok obat bakterisid yang berasal dari berbagai spesies *Streptomyces* yang memiliki sifat kimiawi, farmakologi, antimikroba dan efek toksik yang sama.²⁶ Gentamisin merupakan antibiotik spektrum luas yang digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi bakteri gram negatif dan gram positif, terutama yang disebabkan oleh bakteri basil gram negatif yang bersifat aerob. Gentamisin berkerja dengan menghambat sintesis protein melalui ikatan elektrostatis dengan muatan negatif kelompok fosfolipid. Gentamisin terikat pada subunit 30S protein ribosomal spesifik yang mengarah pada pembentukan kelompok ikatan protein yang non-fungsional sehingga dapat mengakibatkan kesalahan dalam pembacaan mRNA. Hal ini mengakibatkan kesalahan dalam penggabungan asam amino ke dalam peptide sehingga terjadi penghambatan dan penghentian pertumbuhan bakteri.^{30,31,32}

Gentamisin 0,1% adalah antibiotik yang digunakan secara topikal. Setiap 0,1% gentamisin setara dengan 1 mg gentamisin dengan bahan minyak mineral dan petrolatum, dengan perbandingan 0,5 mg *methylparaben* dan 0,1 mg *prophylparaben*. Pemberian gentamisin secara topikal dapat mengobati infeksi kulit primer dan sekunder.^{30,31}

Normal Saline (NaCl 0,9%)

NaCl 0,9% merupakan cairan fisiologis, non toksik dan tidak mahal. NaCl mengandung 0,9 gram natrium klorida dalam 1 liternya dengan osmolalitas 308 mOsm/l setara dengan ion-ion Na⁺ 154 mEq/l dan Cl 154 mEq/l, sehingga NaCl 0,9% aman digunakan dalam perawatan luka. *Natrium chloride* (NaCl) digunakan untuk membersihkan luka karena bersifat isotonik dan tidak akan mengganggu proses penyembuhan luka. Larutan NaCl biasa digunakan untuk mencuci dan merendam luka untuk sterilisasi karena NaCl langsung berhubungan dengan cairan dan jaringan tubuh yang merupakan tempat pertumbuhan mikroorganisme yang dapat terjadi sehingga memungkinkan terjadinya infeksi.³³

Larutan Strong Acid

Electrolyzed water (EW) adalah disinfektan dan pembersih luka terbaru yang juga telah banyak digunakan dalam industri makanan selama beberapa tahun untuk memastikan sterilisasi permukaan dan keamanan makanan. EW diproduksi di ruang elektrolisis yang mengandung garam encer (NaCl) dan air keran (tap water) tanpa

tambahan bahan kimia berbahaya sehingga efek sitotoksitas yang rendah. EW memiliki efek antimikroba terhadap berbagai mikroorganisme termasuk biofilm umum, virus, bakteri, spora dan jamur pada luka kronis dan permukaan lingkungan. EW yang bermanfaat sebagai antiinfeksi dan pada proliferasi sel sehingga saat ini banyak diterapkan dalam perawatan klinis termasuk sterilisasi medis.³⁴

Electrolyzed water diklasifikasi menjadi 3 kategori, yaitu *acidic electrolyzed water*, *neutral electrolyzed water* dan *alkali electrolyzed water*. ESAW dihasilkan oleh elektrolisis natrium klorida lemah larutan di sisi anoda, dengan nilai pH berkisar antara 2.3 hingga 2.7 yang diolah dengan mesin Lavelux.³⁵ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Supardi, (2020) ESAW dengan pH 2,5 memiliki efek bakterisidal yang lebih baik dalam 2 jam sampai 72 jam pertama setelah inkubasi *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Alkaligenes faecalis* dan *Enterobacter* dibandingkan dengan *electrolyzed water* lainnya. ESAW memiliki pH yang rendah, ORP (*oxidation reduction potential*) yang tinggi, dan mengandung residual *chlorine* yang efektif untuk bakterisidal. pH yang rendah (<3,00) dapat menekan atau mengurangi produksi bakteri dan membuat lebih rentan terhadap klorin. ORP yang tinggi menyebabkan sel bakteri menjadi inaktif karena menyebabkan oksidasi permukaan sel, merusak berbagai lapisan sel dan mengganggu jalur metabolisme sel.¹²

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental* dengan rancangan penelitian *post test only control group design* yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur perlakuan pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan perlakuan dengan kelompok kontrol. Pada penelitian eksperimental ini memakai hewan percobaan berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar.

Populasi penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang berasal dari Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Sampel pada penelitian ini merupakan objek yang mewakili populasi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu (a) Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar yang berjenis kelamin Jantan, (b) Tikus usia dewasa muda (3 – 4 bulan), (c) Tikus dengan berat badan 150 – 300 gram, (d) Tikus yang belum pernah dijadikan sebagai hewan coba penelitian. Besar sampel penelitian adalah 7 ekor tikus setiap kelompok. Penelitian ini terdiri dari 3 kelompok sampel yaitu 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Sehingga jumlah total tikus yang dibutuhkan adalah sebanyak 21 ekor tikus. Kelompok kontrol yang mendapatkan perlakuan insisi dermal sepanjang 2 cm dengan kedalaman sekitar 0,2 cm lalu diberi irigasi NaCl 0,9% saja, kelompok perlakuan I yang mendapatkan perlakuan insisi dermal yang sama lalu diberi irigasi NaCl 0,9% lalu dioleskan salep gentamicin sulfat 0,1%, kelompok perlakuan II yang mendapatkan perlakuan insisi dermal yang sama lalu diirigasi ESAW.

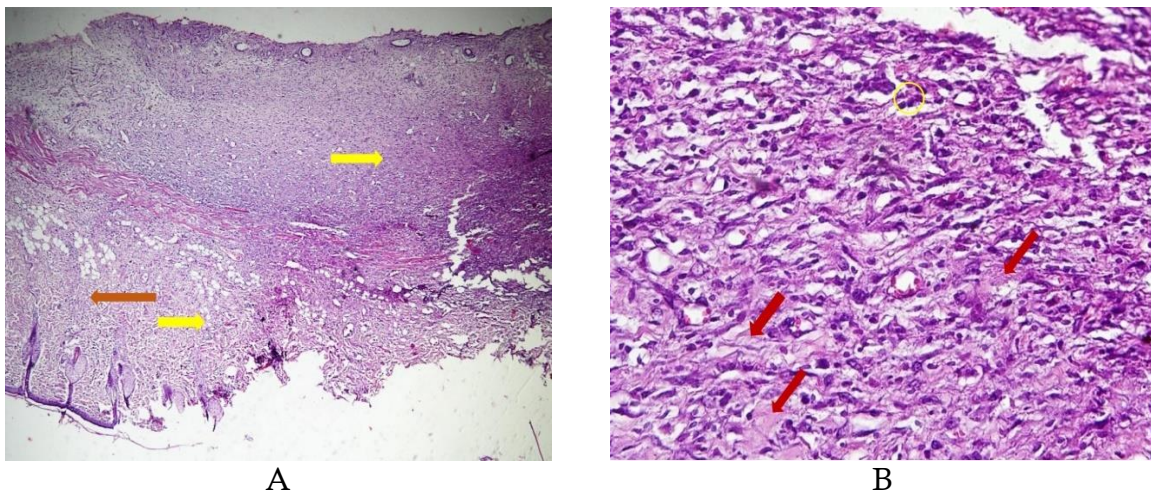
Setiap kelompok sampel dilakukan perawatan luka terbuka dengan intensitas yang sama yaitu sehari dua kali pada pagi dan sore hari pukul 10.00 WIB dan 16.00 WIB selama 7 hari. Pada hari ke-1,3,7 akan diamati gambaran makroskopis jaringan kulit tikus putih pada ketiga kelompok penelitian, kemudian pada hari ke-7 akan diambil sampel jaringan kulit untuk diamati secara mikroskopis kepadatan kolagen. Pewarnaan kolagen menggunakan *Hematoxylin-Eosin* dan kepadatan kolagen diukur dengan software *ImageJ*. Data akan dilakukan uji statistik Shapiro-wilk untuk mengetahui distribusi data apakah normal atau tidak. Jika $p > 0.05$ maka data terdistribusi normal. Selanjutnya data diolah dengan uji *One Way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Post Hoc*.

Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai dengan izin etik yang sudah dikeluarkan dengan No : 595/UN.16.2/KEP-FK/2022.

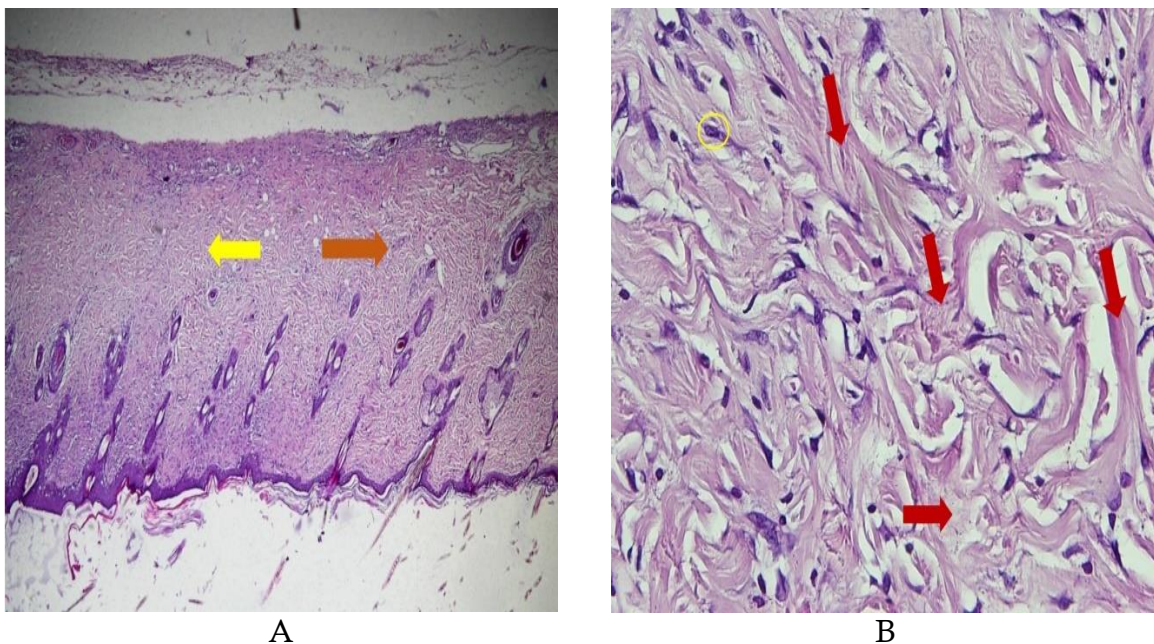
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

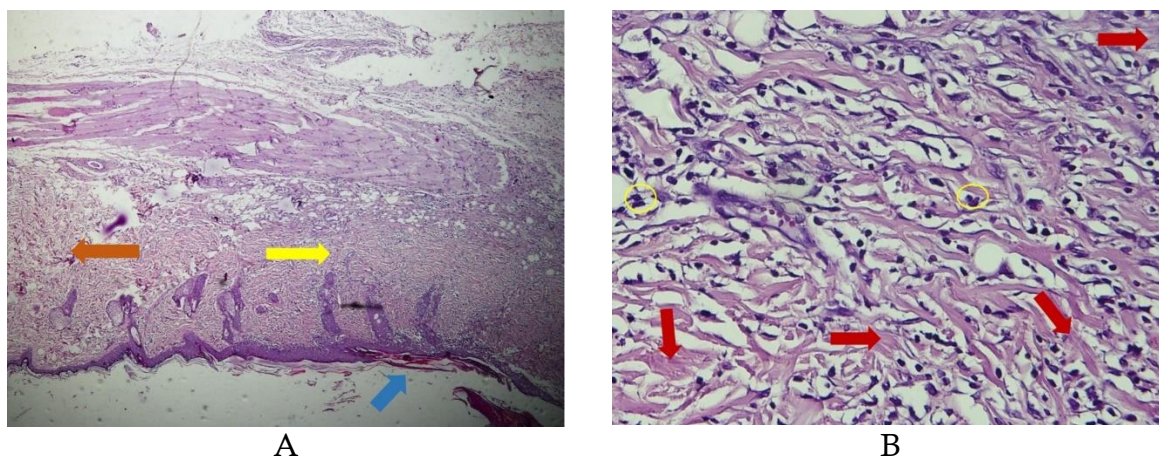
Gambaran Histopatologi Kepadatan Kolagen pada Kelompok Perlakuan



Gambar 3. (A) Gambaran histologi pengamatan jaringan kolagen perbesaran 40x dengan pewarnaan HE, daerah Penyembuhan pada kelompok yang diberi NaCl 0,9% (panah kuning), daerah jaringan normal kulit (panah orange). (B) Perbesaran 400x, kelompok yang diberi NaCl 0,9% terlihat skor kepadatan kolagen +1, terlihat serabut kolagen (panah merah) dan fibroblas (lingkaran kuning).



Gambar 4. (A) Gambaran histologi pengamatan jaringan kolagen perbesaran 40x dengan pewarnaan HE, tampak daerah Penyembuhan pada kelompok yang diberi kombinasi NaCl 0,9% dan Gentamicin sulfate (panah kuning), tampak daerah jaringan normal kulit (panah orange). (B) Perbesaran 400x, kelompok yang diberi kombinasi NaCl 0,9% dan *gentamicin sulfate* terlihat skor kepadatan kolagen +3, terlihat serabut kolagen (panah merah) dan fibroblas (lingkaran kuning).



Gambar 4. (A) Gambaran histologi pengamatan jaringan kolagen perbesaran 40x dengan pewarnaan HE, tampak daerah penyembuhan pada kelompok yang diberi ESAW (panah kuning) dan daerah jaringan normal kulit (panah orange), serta terlihat keratin yang menebal (panah biru). (B) Perbesaran 400x, tampak kelompok yang diberi ESAW terlihat skor kepadatan kolagen +2, terlihat serabut kolagen (panah merah) dan fibroblas (lingkaran kuning).

Data Perbedaan Mikroskopis Kepadatan Kolagen

Tabel 1. Hasil uji One Way ANOVA dan Rerata Kepadatan Kolagen Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) pada Lapangan Pandang Tiap Kelompok Perlakuan

5 Lapangan Pandang	Kelompok Perlakuan (Mean ± SD)			P
	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2	
LP 1	2,14 ± 0,37	3,00 ± 0,00	2,85 ± 0,37	0,000
LP 2	2,14 ± 0,37	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	
LP 3	2,14 ± 0,69	3,00 ± 0,00	2,85 ± 0,37	
LP 4	2,14 ± 0,37	3,00 ± 0,00	2,85 ± 0,37	
LP 5	2,00 ± 0,57	3,00 ± 0,00	2,85 ± 0,37	
Mean ± SD	2,11 ± 0,06	3,00 ± 0,00	2,88 ± 0,67	

Berdasarkan **Tabel 1.** menunjukkan bahwa dari analisis data kepadatan kolagen per-Lapangan Pandang setiap kelompok perlakuan menggunakan uji parametrik *One Way ANOVA* diketahui nilai rerata terendah kepadatan kolagen per-Lapangan Pandang berada pada kelompok kontrol (kelompok tikus yang hanya diberikan NaCl 0,9%), yakni 2,00 ± 0,57. Sedangkan rerata tertinggi kepadatan kolagen per-Lapangan Pandang berada pada kelompok perlakuan 1 (kelompok tikus yang diberikan kombinasi NaCl 0,9% dan gentamicin sulfate), yakni 3,00 ± 0,00. Tabel 5.1 juga menunjukkan bahwa dari rerata keseluruhan kepadatan kolagen pada setiap kelompok perlakuan didapatkan rerata terendah kepadatan kolagen berada pada kelompok Kontrol, yakni 2,11 ± 0,06. Sedangkan rerata tertinggi kepadatan kolagen berada pada kelompok Perlakuan 1, yakni 3,00 ± 0,00. Dari hasil uji *One Way Anova* didapatkan p = 0,000, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pembentukan kolagen antara ketiga kelompok perlakuan.

Tabel 2. Hasil Analisis *Post Hoc* Kepadatan Kolagen

<i>Multiple Comparison</i>			
<i>Dependent Variable</i> : Kepadatan Kolagen			
Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Kontrol	-	0,000	0,000
Perlakuan 1	0,000	-	0,010
Perlakuan 2	0,000	0,010	-

Berdasarkan **Tabel 2.** menunjukkan perbedaan kepadatan kolagen setiap kelompok dimana diketahui bahwa Kontrol terhadap Perlakuan 1 (kelompok tikus yang diberikan kombinasi NaCl 0,9% dan gentamicin sulfat) dan Perlakuan 2 (kelompok tikus yang diberikan ESAW) terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), serta jika dibandingkan Perlakuan 1 dengan Perlakuan 2 juga terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,01$ ($p < 0,05$).

Pembahasan

Perbandingan Kepadatan Kolagen Kelompok Kontrol dengan Perlakuan 1

Berdasarkan hasil analisis uji *Post Hoc* antara kelompok Kontrol dan Perlakuan 1 didapatkan nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$) (**Tabel 2**), dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kepadatan kolagen yang terbentuk pada penyembuhan luka insisi dimana kepadatan kolagen yang terbentuk dari kelompok Perlakuan 1 (P1) yang diberikan kombinasi irigasi larutan NaCl 0,9% dan salep gentamicin sulfat 0,1% lebih padat dengan rerata $3,00 \pm 0,00$ (**Tabel 1**) dibandingkan kelompok Kontrol (K) yang hanya diberi irigasi larutan NaCl 0,9% dengan rerata $2,11 \pm 0,06$ (**Tabel 1**). Kelompok K adalah kelompok tikus insisi yang diberi perawatan luka dengan irigasi larutan NaCl 0,9% saja. NaCl 0,9% merupakan cairan fisiologis yang bersifat isotonis yang biasa digunakan untuk irigasi luka yang dapat membersihkan luka. Selain itu, NaCl 0,9% juga dapat memberikan kondisi yang lembab pada luka sehingga menstimulus invasi neutrofil, lalu diikuti makrofag, monosit, dan limfosit lebih awal ke daerah luka. Peneliti berpendapat bahwa pada kelompok kontrol mengalami fase inflamasi yang memanjang didukung dengan hasil pengamatan secara makroskopis Dimana beberapa tikus dalam kelompok kontrol mengalami infeksi lokal yang ditandai dengan adanya pus pada luka, serta secara mikroskopis didapatkan rerata kepadatan kolagen yang terbentuk lebih rendah dibandingkan kelompok P1. Hal ini terjadi karena kelompok K tidak diberikan apapun selain larutan NaCl 0,9% yang dapat menekan proses inflamasi jika terjadi infeksi bakteri pada luka pada kulit.³⁶

Sedangkan kelompok P1, kelompok tikus insisi yang diberi perawatan luka dengan kombinasi NaCl 0,9% dan *gentamicin sulfat*, maka selain NaCl 0,9% sebagai cairan pembersih luka, juga diberikan salep gentamicin 0,1 % yang mengandung zat aktif gentamicin sulfat yang merupakan antibiotik golongan aminoglikosida spektrum luas yang dapat dijadikan agen antimikroba untuk bakteri gram negatif maupun gram positif terutama bakteri *Staphylococcus aureus* penyebab infeksi pada kulit. Selain itu, gentamisin dapat sebagai agen antiinflamasi.^{31,37} Gentamisin bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui ikatan elektrostatis dengan muatan negatif kelompok fosfolipid. Gentamisin terikat pada subunit 30S protein ribosomal spesifik yang mengarah pada pembentukan kelompok ikatan protein yang non-fungsional sehingga dapat mengakibatkan kesalahan dalam pembacaan mRNA. Hal ini mengakibatkan kesalahan dalam penggabungan asam amino ke dalam peptide sehingga terjadi penghambatan dan

penghentian pertumbuhan bakteri.^{31,32} Hal ini dapat menurunkan risiko terjadinya infeksi yang invasif yang dapat memperlama fase inflamasi pada proses penyembuhan luka.

Perbandingan Kepadatan Kolagen Kelompok Kontrol Dengan Kelompok Perlakuan 2

Berdasarkan hasil analisis uji *Post Hoc* antara kelompok kontrol dan perlakuan 2 didapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) (**Tabel 2**), dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kepadatan kolagen yang terbentuk pada penyembuhan luka insisi dimana kepadatan kolagen yang terbentuk dari kelompok Perlakuan 2 (P2) yang diberikan ESAW lebih padat dengan rerata $2,88 \pm 0,67$ (**Tabel 1**) dibandingkan kelompok yang hanya diberi irigasi larutan NaCl 0,9% dengan rerata $2,11 \pm 0,06$ (**Tabel 1**). Hal tersebut karena ESAW memiliki efek bakterisidal dimana ESAW memiliki pH yang rendah, ORP (*oxidation reduction potential*) yang tinggi, dan mengandung residual *chlorine*. pH yang rendah ($<3,00$) dapat menekan atau mengurangi produksi bakteri dan membuat lebih rentan terhadap klorin. ORP yang tinggi menyebabkan sel bakteri menjadi inaktif karena menyebabkan oksidasi permukaan sel, merusak berbagai lapisan sel dan mengganggu jalur metabolisme sel.¹² Sehingga ESAW dapat menurunkan risiko infeksi yang dapat memengaruhi lamanya fase inflamasi. Fase inflamasi yang lebih lama dapat mengganggu stimulasi pembentukan kolagen. Hal ini didukung dari hasil pengamatan secara makroskopis jaringan kulit tikus, pada kelompok pemberian ESAW tidak ada yang mengalami infeksi lokal berupa pus sedangkan pada kelompok pemberian NaCl 0,9% saja didapatkan beberapa tikus mengalami infeksi lokal berupa pus.

Selain itu, ESAW juga memengaruhi faktor pertumbuhan, seperti PDGF dan bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*) yang dapat merangsang pembentukan fibroblas yang akan mensintesis komponen matriks ekstraseluler, yaitu serat kolagen, elastin, dan retikulin.^{38,39} Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fadriquetla, et.al, (2020) dapat disimpulkan bahwa ESAW dapat meningkatkan konsentrasi PDGF dan bFGF lebih signifikan jika dibandingkan dengan NaCl 0,9% sehingga lebih efektif dalam pembentukan serat kolagen pada proses penyembuhan luka.³⁹

Perbandingan Kepadatan Kolagen Kelompok Perlakuan 1 Dengan Kelompok Perlakuan 2

Berdasarkan hasil analisis uji *Post Hoc* antara kelompok Perlakuan 1 dan Perlakuan 2 didapatkan nilai $p = 0,01$ ($p<0,05$) (**Tabel 2**), dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kepadatan kolagen yang terbentuk pada penyembuhan luka insisi dimana kepadatan kolagen yang terbentuk dari kelompok P1 yang diberikan kombinasi irigasi larutan NaCl 0,9% dan salep *gentamicin sulfat* 0,1% lebih padat dengan rerata $3,00 \pm 0,00$ (**Tabel 1**) dibandingkan kelompok P2 yang diberikan ESAW dengan rerata $2,88 \pm 0,67$ (**Tabel 1**).

Hal tersebut terjadi karena ESAW dapat menurunkan konsentrasi beberapa sitokin-sitokin faktor inflamasi, seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β dalam proses penyembuhan luka.³⁹ TNF- α dan IL-1 adalah sitokin utama inflamasi yang bekerja sinergis untuk memperkuat respon inflamasi terhadap inflamasi akut akibat bakteri gram negatif dan mikroba lainnya. Produksi TNF- α dalam jumlah besar terjadi ketika ada infeksi yang berat sehingga dapat menimbulkan reaksi sistemik. Selain itu, pada fase inflamasi TNF- α juga dapat meningkatkan peran pro trombotik dan stimulasi molekul adhesi dari sel leukosit, menginduksi sel endotel, serta berperan dalam meregulasi aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan sehingga merangsang faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin lain.⁴⁰ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa TNF- α dan IL-1 dapat meningkatkan deposisi kolagen dan elastin serta angiogenesis pada fase proliferasi penyembuhan luka.⁴¹

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian mengenai perbandingan kepadatan kolagen secara histopatologi pada perawatan luka insisi dermal didapatkan bahwa kepadatan kolagen yang terbentuk pada kelompok pemberian kombinasi NaCl 0,9% dan *gentamicin sulfat* 0,1% lebih padat dibandingkan dengan kelompok pemberian NaCl 0,9% saja. Kepadatan kolagen yang terbentuk pada kelompok pemberian ESAW juga lebih padat dibandingkan dengan kelompok pemberian NaCl 0,9% saja. Sedangkan kepadatan kolagen yang terbentuk pada kelompok pemberian kombinasi NaCl 0,9% dan *gentamicin sulfat* 0,1% lebih padat dibandingkan dengan kelompok pemberian ESAW. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kepadatan kolagen yang terbentuk antara pemberian kombinasi NaCl 0,9% dan *gentamicin sulfat* 0,1% dengan ESAW.

PENGAKUAN/ACKNOWLEDGEMENTS

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

DAFTAR REFERENSI

- [1] Purnama H, Sriwidodo, Ratnawulan S. Review sistematik : proses penyembuhan dan perawatan luka. *Farmaka*. 2017;15(2):251–8.
- [2] Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chinese Med Assoc*. 2018;81(2):94–101.
- [3] Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Med - Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya*. 2019;3(1):31.
- [4] Sumbayak EM. Tinjauan pustaka fibroblas : struktur dan peranannya dalam penyembuhan luka. *J Kedokt Meditek*. 2015;21(6):1–6.
- [5] Darma S, Manjas M, Saputra D, Agus S. Efek pemberian suntikan subkutan vitamin c terhadap luka insisi dermal. *J Kesehat andalas*. 2013;2(3):168–9.
- [6] Imamah IN. Pengaruh pemberian kolagen ikan terhadap proses penyembuhan luka insisi (studi eksperimen pada tikus putih *Rattus norvegicus*). *Husada Mahakam*. 2015;4(1):53.
- [7] M. Alsen M, Sihombing R. Infeksi luka operasi. *Maj Kedokt Sriwij*. 2014;46(3):229–35.
- [8] Rahman M, Haryanto T, Ardiyani, Maryah V. Hubungan antara pelaksanaan prosedur pencegahan infeksi pada pasien post operasi dengan proses penyembuhan luka di Rumah Sakit Islam Unisma Malang. *Nurs News (Meriden)*. 2018;3(1):12–21.
- [9] Leenesa C, Sriyanti R. Hubungan antara skin preparation dengan infeksi luka operasi post sectio caesarea di RS Achmad Mochtar Bukittinggi. *J Obgin Emas*. 2019;2(2):67–73.
- [10] Rahman S, Amirsyah M, Pratama R. *Journal of medical science* efektivitas prosedur mencuci luka pasca operasi elektif ortopedi menggunakan campuran natrium klorida 0,9 % dan gentamicin sulfat dalam mencegah infeksi daerah operasi di Rumah Sakit Umum Daerah dr . Zainoel Abidin tahun 2018. 2020;1(1):48–54.
- [11] Sunardi, Suhada A, Aulia N, Mentari IN. Efektivitas strong acid water dan air alkali dalam penyembuhan luka bakar pada mencit. 2019;8(1):15–20.
- [12] Supardi E, Yusuf S, Massi MN, Haeruddin H. Evaluation of different type of electrolyzed water against bacterial colonization of diabetic foot ulcers: Study in vitro. *Med Clin Pract*. 2020;3:100090.

- [13] Kusumaningrum A, Widayati R. Efektivitas macadamia oil 10% dalam pelembab pada kulit kering. *J Kedokt Diponegoro*. 2017;6(2):347–56.
- [14] Kalangi SJR. Histofisiologi kulit. *J Biomedik*. 2014;5(3):12–20.
- [15] Oktaviani DJ, Widiyastuti S, Maharani DA, Amalia AN, Ishak AM, Zuhrotun A. Review: bahan alami penyembuh luka. *Farmasetika.com*. 2019;4(3):44.
- [16] Muda GJ, Arjana AAG, Berata IK, Merdana IM. Perubahan histopatologi hati tikus putih yang diberikan ekstrak etanol sarang semut dan gentamisin. *Bul Vet Udayana*. 2020;(21):7.
- [17] Suryadi IA, AAGN Asmarajaya SM. Proses penyembuhan dan penanganan luka. *e-Jurnal Med Udayana*. 2013;2(2):254–72.
- [18] Than UTT, Guanzon D, Leavesley D, Parker T. Association of extracellular membrane vesicles with cutaneous wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1–20.
- [19] Hasanah U. Efektivitas berbagai konsentrasi ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) (dimanfaatkan sebagai bahan ajar biologi). *Undip*. 2012;3–18.
- [20] Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614–20.
- [21] Paramita A. Pengaruh pemberian salep ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) terhadap kepadatan kolagen tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang mengalami luka bakar. *Skripsi*. 2016;1–66. Fatimatuzzahroh F, Firani NK, Kristianto H. Efektifitas ekstrak bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap jumlah pembuluh darah kapiler pada proses penyembuhan luka insisi fase proliferasi. *Maj Kesehat FKUB*. 2016;2(2):92–8.
- [22] Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surg (United Kingdom)*. 2017;35(9):473–7.
- [23] Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering*. 2021;8(5):1–15.
- [24] Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Med*. 2019;3(1):31–43.
- [25] Rahmayani IP, Maskoen AM, Hernowo BS. Peran ekstrak etanol topical daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada penyembuhan luka ditinjau dari imunoekspresi CD34 dan kolagen pada tikus galur wistar. *Maj Kedokt Bandung*. 2013;45(4):226–33.
- [26] Rizka A, Budipramana VS, Fauziah D. Kepadatan kolagen tipe 1 pada luka operasi tikus wistar yang mengalami anemia karena perdarahan akut. *Media J Emerg*. 2013;2(1):1.
- [27] Mankowitz SL. Laceration management. *J Emerg Med*. 2017;53(3):369–82.
- [28] Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):607–25.
- [29] Zuhan A, Rahman H. Profil penanganan luka pada pasien trauma di instalasi gawat darurat rumah sakit umum provinsi nusa tenggara barat. *J Kedokt*. 2016;5(3):21–6.
- [30] Phaechamud T, Issarayungyuen P, Pichayakorn W. Gentamicin sulfate loaded porous natural rubber films for wound dressing. *Int J Biol Macromol*. 2016;85:634–44.
- [31] Michalska-Sionkowska M, Kaczmarek B, Walczak M, Sionkowska A. Antimicrobial activity of new materials based on the blends of collagen/chitosan/hyaluronic acid with gentamicin sulfate addition. *Mater Sci Eng C*. 2018;86(January):103–8.

- [32] Oliver J. Uji efektivitas ekstrak daun salam (*syzygium polyanthum* W.) terhadap penyembuhan luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*) dimanfaatkan sebagai sumber belajar biologi. *J Chem Inf Model*. 2016;(1):11–33.
- [33] Nurman M. Perbandingan efektifitas madu + nacl 0,9% dengan nacl 0,9% saja terhadap penyembuhan luka gangren pada pasien diabetes mellitus tipe II di wilayah kerja Puskesmas Bangkinang Kota tahun 2015. *Ekp*. 2015;13(3):1576–80.
- [34] Yan P, Daliri EBM, Oh DH. New clinical applications of electrolyzed water: A review. *Microorganisms*. 2021;9(1):1–21.
- [35] Cheng X, Tian Y, Zhao C, Qu T, Ma C, Liu X, et al. Bactericidal effect of strong acid electrolyzed water against flow enterococcus faecalis biofilms. *J Endod*. 2016;42(7):1120–5.
- [36] Anita. Efektivitas origasi daun kemangi (*ocimum basilicum* L.) terhadap percepatan penyembuhan luka akut terkontaminasi pada mencit (*mus musculus*) (Skripsi) Jombang. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Insan Cendikia Medika.;2019.
- [37] Ch Muntiaha M, Y Yamlean P V, Widya Astuti Lolo D. Uji efektivitas sediaan krim getah jarak cina (*jatropha multifida* L.) untuk pengobatan luka sayat yang terinfeksi bakteri *staphylococcus aureus* pada kelinci (*orytolagus cuniculus*). *PHARMACON J Ilm Farm – UNSRAT Agustus*. 2014;3(3):2302–493.
- [38] Fitria M, Saputra D, Revilla G. Pengaruh papain getah pepaya terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar tikus percobaan. *J Kesehat Andalas*. 2014;3(1):73–6.
- [39] Fadriquela A, Sajo MEJ, Bajgai J, Kim DH, Kim CS, Kim SK, et al. Effects of Strong Acidic Electrolyzed Water in Wound Healing via Inflammatory and Oxidative Stress Response. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.
- [40] Supit IA, Pangemanan DHC, Marunduh SR. Profil tumor necrosis factor (TNF- α) berdasarkan indeks massa tubuh (Imt) pada mahasiswa fakultas kedokteran unsrat angkatan 2014. *J e-Biomedik*. 2015;3(2):640–3.
- [41] Ardiansyah, Utariani A, Sumartono C, Semedi BP, Susilo I. Ekspresi interleukin 1 dan tumor necrosis factor alpha pada pemberian ropivacain di sekitar luka terhadap proses penyembuhan luka. *J Syntax Transform*. 2021;2(2):157–65.