

**Perbandingan Kecepatan Kesembuhan Luka Insisi yang Diberi
Amoksisilin-Deksametason dan Amoksisilin-Asam Mefenamat pada Tikus
Putih (*Rattus Norvegicus*)**

*(THE INCISION WOUND HEALING COMPARISON GIVEN DEXAMETASONE
COMBINATION OF AMOXICILLIN AND AMOXICILLIN COMBINATION OF
MEFENAMAT ACID IN RATS (*Rattus norvegicus*))*

**Ni Kadek Laura Sastrawan¹, Anak Agung Gde Jaya Wardhita², I Ketut Anom Dada²,
Luh Made Sudimartini³**

1. Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Hewan
 2. Laboratorium Bedah
 3. Laboratorium Farmasi Veteriner
- Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana
Jln. PB Sudirman, Denpasar Bali
Email : laurasastrawan@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kecepatan kesembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan obat deksametason dan asam mefenamat ditinjau dari gambaran makroskopik dan mikroskopik. Tiga puluh ekor tikus putih jantan dengan berat 150-200 gram dibagi menjadi tiga perlakuan, yang diinsisi pada daerah linea alba dengan panjang insisi dua cm dengan kedalaman hingga menembus peritoneum. Penelitian menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Pengamatan makroskopik dilakukan setiap hari selama 14 hari. Pada hari ketujuh dan hari ke-14, lima ekor tikus dari semua kelompok dieutanasi, kemudian kulit hingga peritoneum lokasi luka insisi dikoleksi untuk pemeriksaan histopatologis. Hasil pemeriksaan makroskopik dianalisis secara deskriptif dan pemeriksaan histopatologis dianalisis menggunakan uji Non Parametrik. Hasil pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik menunjukkan bahwa tikus perlakuan III memberikan efek kesembuhan luka lebih cepat dibandingkan tikus perlakuan II dan tikus perlakuan I karena efek dari peradangan terjadi lebih sedikit (minimal) dan kerapatan kolagen yang lebih padat.

Kata kunci : Amoksisilin, Asam Mefenamat, Deksametason, Kesembuhan Luka.

ABSTRACT

This study aims to determine the speed difference incision wound healing in rats (*Rattus norvegicus*) were given the drug dexamethasone and mefenamic acid in terms of macroscopic and microscopic picture. Thirty male white rats weighing 150-200 g were divided into three treatment, the linea alba incision in the region with a length of two cm incision with a depth to penetrate the peritoneum. Research using a completely randomized design (CRD). Macroscopic observations made every day for 14 days. On the seventh day and 14th day, five rats from all groups dieutanasi, then skin up peritoneum incision site were collected for histopathologic examination. Macroscopic examination results were analyzed descriptively and histopathologic examination were analyzed using non-parametric test.

Macroscopically and microscopically examination results showed that mice treated III provides faster wound healing effect compared to mice treated II and I treated rats due to the effects of inflammation occurs less (minimum) and density of collagen which is more dense.

Keywords : Amoxicillin, Mefenamic Acid, Dexamethasone, Healing Wounds.

PENDAHULUAN

Dewasa ini hewan kesayangan semakin banyak digemari dan dipelihara karena memiliki nilai estetika yang tinggi. Tidak sedikit para penyayang binatang mengeluarkan uang cukup banyak agar hewan kesayangannya tampil lebih baik. Hal di luar dugaan sering mengakibatkan cedera ataupun infeksi oleh agen tertentu. Pada keadaan tertentu, cedera karena adanya benda asing, infeksi oleh agen tertentu, ataupun akibat gangguan pertumbuhan yang terjadi dalam tubuh hewan, menyebabkan hewan tersebut harus mengalami pembedahan untuk menangani masalah - masalah tersebut. Maka dari itu perawatan pasca operasi dengan memberikan antibiotika dan anti radang adalah tindakan yang semestinya dilakukan untuk mempercepat kesembuhan luka operasi.

Luka didefinisikan suatu kerusakan integritas epitel dari kulit atau definisi yang lain mengemukakan terputusnya kesatuan struktur anatomi normal dari suatu jaringan akibat suatu trauma atau rusaknya sebagian jaringan tubuh. Luka iris pasca operasi disatukan dengan menggunakan jahitan. Jahitan terdiri dari helaian materi yang digunakan untuk mendekatkan tepi luka dan memberikan bantuan perlekatan tepi luka insisi pada proses kesembuhan secara alami (Brown, 2004).

Tujuan dari penanganan luka adalah untuk menyembuhkan luka lebih cepat dengan meminimalkan rasa sakit, bekas luka, dan ketidaknyamanan pada pasien. Kesembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks dan saling berhubungan, dengan tujuan untuk mengembalikan fungsi jaringan yang rusak kembali seperti normal atau mendekati normal. Kesembuhan luka melibatkan proses seluler, fisiologis, biokemis dan molekuler yang menghasilkan pembentukan jaringan parut dan perbaikan dari jaringan ikat. Ketika terjadi perlukaan pada jaringan kulit, proses kesembuhan dan regenerasi sel terjadi secara otomatis sebagai respon fisiologis tubuh (Ingold, 1993).

Untuk mempercepat kesembuhan luka pasca operasi, disamping pemberian antibiotika juga perlu diberi anti radang dan analgesika. Salah satu antibiotika yang digunakan adalah amoksisilin. Antiradang ada dua golongan yaitu golongan steroid dan

golongan non steroid. Salah satu obat antiradang golongan steroid adalah dexametason dan salah satu obat antiradang golongan non steroid adalah asam mefenamat.

Deksametason merupakan salah satu kortikosteroid terampuh. Deksametason memiliki efek antiinflamasi dan immunosupresan yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi peradangan (Ari, 2012). Asam mefenamat merupakan obat antiinflamasi golongan non steroid yang mempunyai khasiat sebagai analgetik dan anti inflamasi. Asam mefenamat merupakan satu-satunya fenamat yang menunjukkan kerja saraf pusat dan juga kerja saraf perifer (Sevgi, 2008).

Kedua jenis obat antiradang (deksametason dan asam mefenamat) umum digunakan untuk pengobatan pasca operasi. Untuk mengetahui efektivitas ke dua jenis obat antiradang tersebut dalam mempercepat kesembuhan luka pasca operasi maka perlu dilakukan penelitian ini.

METODE PENELITIAN

Materi Penelitian

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang berjenis kelamin jantan sebanyak 30 ekor dengan kisaran berat badan 150 - 200 gram. Bahan dan obat yang digunakan yaitu : *ketamin* untuk anestesi, benang cat gut ukuran 4,0 untuk menjahit peritoneum dan kulit, antibiotika yaitu amoksisilin, asam mefenamat, deksametason, *iodine*, aquadest, larutan Formalin 10%, alkohol, xilol dan zat warna hematosilin eosin (HE). Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang pemeliharaan tikus putih dilengkapi tempat makan dan minumnya, timbangan, spuit, mikroskop, gelas objek dan seperangkat alat bedah.

Perlakuan Pada Tikus Putih

Tikus putih yang digunakan dalam penelitian ini diadaptasikan selama satu minggu. Tikus putih dibagi dalam tiga perlakuan, setiap perlakuan terdiri dari 10 ekor tikus putih. Semua tikus di setiap perlakuan akan dilakukan *laparotomy* dengan menginsisi linea alba sepanjang dua cm dengan kedalaman hingga menembus peritoneum. Sebelum diinsisi, tikus dianestesi terlebih dahulu dengan menggunakan ketamin dengan dosis 100mg/ kg secara intramuskuler, kemudian didesinfeksi dengan alkohol di sekitar abdomen dan dibuatkan luka iris sepanjang dua cm. Setelah itu peritonium dijahit dengan menggunakan benang cut gut dengan pola sederhana terputus. Kemudian kulit ditutup dengan menggunakan pola

jahitan sederhana terputus dengan menggunakan benang *non absorbable*. Pada perlakuan I hanya diberi antibiotika amoksisilin dengan dosis 150 mg/kg BB, pada perlakuan II akan diberi antibiotika amoksisilin dengan dosis 150 mg/kg BB dan pemberian deksametason dengan dosis 0,5 mg/kg BB dan pada perlakuan III diberi antibiotika amoksisilin dengan dosis 150 mg/kg BB dan pemberian asam mefenamat dengan dosis 45 mg/kg BB. Antibiotika amoksisilin, deksametason dan asam mefenamat diberikan secara oral sekali sehari selama tiga hari. Perubahan makroskopik luka diamati setiap hari selama 14 hari dan pada hari ketujuh dilakukan eutanasi dengan cara memasukkan udara ke jantung masing-masing lima ekor pada setiap perlakuan dan pada hari ke-14 dilakukan eutanasi lagi pada tikus yang tersisa dengan tujuan untuk pengambilan jaringan mikroskopik pada bagian luka.

Pembuatan Preparat Mikroskopik

Kulit tikus putih difiksasi dengan larutan NBF 10% selama 48 jam. Kemudian jaringan dipotong dan dimasukan kedalam wadah specimen berupa pot plastik yang disebut *cassette*. Selanjutnya dilakukan proses dehidrasi dengan merendam sediaan tersebut secara berturut - turut ke dalam alkohol 70, 80, 90%, alkohol absolut I dan alkohol absolut II. Lalu dilakukan proses penjernihan dan infiltrasi dengan xylol kemudian pencetakan menggunakan parafin sehingga sediaan tercetak didalam blok paraffin untuk kemudian disimpan dalam lemari es. Blok - blok paraffin tersebut kemudian dilakukan pemotongan dengan mikrotom dengan ketebalan irisan 5-6 μm . Hasil pemotongan diapungkan dalam air hangat bersuhu 60°C untuk menghindari lipatan akibat pemotongan. Sediaan lalu diangkat dan diletakkan pada gelas objek untuk dilakukan pewarnaan hematoxylin dan eosin (HE) (Berata et al., 2011).

Prosedur Pewarnaan Harris Hematoksilin-Eosin

Pertama-tama kita harus melakukan deparafinisasi dalam xylol selama 3x5 menit. Selanjutnya dilakukan dehidrasi dalam larutan alkohol 100% sebanyak dua kali dengan durasi masing-masing lima menit, bilas dengan aquades selama satu menit, dan inkubasikan dalam larutan Harris hematoksillin selama 15 menit. Kemudian celupkan naik turun dalam aquades selama satu menit, selanjutnya celup dalam campuran asam-alkohol secara cepat lima-tujuh celup, cek diferensiasi warna di bawah mikroskop, warna tidak boleh sampai pucat. Berikutnya bilas dalam aquades selama satu menit, dan bilas kembali dengan aquades selama 15 menit. Celup sebanyak tiga-lima kali dalam larutan ammonium atau lithium karbonat hingga potongan organ berwarna biru cerah dan kemudian cuci dalam air mengalir

selama 15 menit. Bila pencucian tidak maksimal jaringan sulit terwarna oleh eosin. Setelah itu, lakukan inkubasi dalam eosin selama dua menit, setelah selesai lakukan dehidrasi dalam alkohol dengan konsentrasi 96% dan 100%, masing - masing selama tiga menit. Setelah itu lakukan inkubasi dalam xylol selama 2x2 menit (Berata et al., 2011).

Standarisasi Pemeriksaan Preparat Mikroskopik

Pemeriksaan preparat mikroskopik dari jaringan kulit diamati pada mikroskop dengan pembesaran 40x dan 100x pada tiga lapang pandang yang berbeda.

Rancangan Penelitian

Rancangan yang digunakan pada penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan tiga perlakuan utama dan masing – masing perlakuan dilakukan ulangan 10x (10 kali).

Cara Pengumpulan Data

Untuk pengamatan makroskopik data akan disajikan secara analisis deskriptif, data diambil setiap hari hingga hari ke-14 berdasarkan ada (+) atau tidak (-) tanda-tanda radang yang diamati seperti kemerahan, kebengkakan dan pembentukan keropeng. Untuk pemeriksaan mikroskopik akan dilihat gambaran mikroskopik kesembuhan luka pada hari ke-tujuh dan hari ke-14 berdasarkan tingkat epitelisasi, kepadatan jaringan kolagen serta jumlah sel radang. Dengan skoring untuk masing - masing pembentukan sebagai berikut :

Skoring pengamatan mikroskopik untuk pertumbuhan sel epitel

- 0 = sel epitel tidak ada
- 1 = sel epitel menyebar dengan kepadatan ringan (dehisensi > 2,501 mm)
- 2 = sel epitel menyebar dengan kepadatan sedang (dehisensi 1,001 – 2,500 mm)
- 3 = sel epitel menyebar dengan kepadatan tinggi (dehisensi < 1,000mm)

Skoring pengamatan mikroskopik untuk pertumbuhan jaringan kolagen

- 0 = pertumbuhan jaringan kolagen tidak ada
- 1 = pertumbuhan jaringan kolagen sedikit (1-30%)
- 2 = pertumbuhan jaringan kolagen sedang (31-70%)
- 3 = pertumbuhan jaringan kolagen banyak (71-100%)

Skoring pengamatan mikroskopik untuk infiltrasi sel radang

- 0 = sel radang tidak ada
- 1 = sel radang sedikit (1-30%)
- 2 = sel radang sedang (31-70%)

3 = sel radang banyak (71-100%)

Analisis Data

Data yang sudah ditabulasikan akan diolah dengan Kruscal Wallis dan bila berbeda nyata maka dilanjutkan dengan uji Mann Whitney tidak berpasangan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS.17.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan Makroskopik

Hasil pengamatan makroskopik kesembuhan luka pada hari kesatu sampai hari ke-14 dilihat dari tanda radang berupa kemerahan, kebengkakan dan pembentukan keropeng dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Makroskopik

Hari	Amoksisilin			Amoksisilin + dexametason			Amoksisilin + asam mefenamat		
	Merah (ekor)	Bengkak (ekor)	Keropeng (ekor)	Merah (ekor)	Bengkak (ekor)	Keropeng (ekor)	Merah (ekor)	Bengkak (ekor)	Keropeng (ekor)
1	10	10	0	10	10	0	10	10	0
2	10	10	0	10	10	0	10	10	0
3	8	10	4	6	8	3	8	8	3
4	3	8	9	3	6	7	2	5	8
5	3	8	8	2	4	8	1	1	9
6	2	3	8	2	2	10	0	0	10
7	0	3	8	0	1	6	0	0	8
8	0	0	4	0	0	4	0	0	5
9	0	0	5	0	0	4	0	0	5
10	0	0	3	0	0	3	0	0	3
11	0	0	3	0	0	3	0	0	2
12	0	0	2	0	0	2	0	0	2
13	0	0	0	0	0	2	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Perubahan yang dapat diamati secara makroskopik pada tikus perlakuan I (kelompok tikus yang hanya diberi amoksisilin pasca operasi) adalah pada hari pertama dan kedua kemerahan dan kebengkakan terjadi pada semua tikus tetapi pada hari tersebut keropeng belum terbentuk. Pada hari ke tiga kebengkakan masih terlihat pada semua tikus tetapi kemerahan sudah berkurang dan hanya terlihat pada delapan ekor tikus dan pada hari tersebut sudah terlihat adanya keropeng pada empat ekor tikus. Pada hari keempat, kemerahan sudah makin berkurang dan terlihat hanya pada tiga ekor tikus dan kebengkakan juga semakin berkurang terlihat hanya pada delapan ekor tikus dan keropeng semakin meningkat terlihat pada sembilan ekor tikus. Hari kelima dan keenam kemerahan dan kebengkakan sudah tampak berkurang dibandingkan dengan hari ke empat. Hari ketujuh kemerahan sudah tidak

terlihat pada semua tikus dan kebengkakan semakin berkurang begitu juga dengan keropeng. Hari kedelapan, kesembilan, kesepuluh, ke-11, dan ke-12, tanda kemerahan dan kebengkakan sudah tidak terlihat pada semua tikus dan keropeng sudah semakin berkurang tiap harinya. Hari ke-13 dan ke-14 sudah tidak terlihat lagi adanya kemerahan, kebengkakan maupun keropeng pada semua tikus. Pada salah satu tikus tidak teramati adanya keropeng kemungkinan akibat digaruk, dimakan atau gesekan dari alasnya.

Perubahan yang dapat diamati secara makroskopik pada tikus perlakuan II (kelompok tikus yang diberi amoksisilin dan deksametason pasca operasi) yaitu hari pertama dan kedua hampir mirip dengan perlakuan I kemerahan dan kebengkakan terjadi pada semua tikus tetapi pada hari tersebut keropeng belum terbentuk. Pada hari ketiga, keempat, kelima dan keenam tanda kemerahan dan kebengkakan masih terlihat tetapi semakin hari semakin berkurang, berbeda halnya dengan keropeng. Pada hari ketiga, keempat, kelima dan keenam, keropeng semakin hari semakin terlihat bertambah dan pada hari keenam adalah puncaknya karena terlihat adanya keropeng pada semua tikus. Hari ketujuh sudah tidak terlihat adanya kemerahan pada semua tikus begitu juga dengan kebengkakan, tetapi masih terlihat tanda kebengkakan pada satu ekor tikus saja dan keropeng pada hari tersebut sudah semakin berkurang dan hanya terlihat pada enam ekor tikus saja. Hari ke delapan kemerahan dan kebengkakan sudah tidak terlihat pada semua tikus serta keropeng semakin berkurang pada hari tersebut hanya empat ekor tikus saja yang terlihat ada keropeng. Hari kesembilan, sepuluh, ke-11, ke-12 dan ke-13 kemerahan dan kebengkakan sudah tidak terlihat dan keropeng semakin berkurang. Pada hari ke-14 kemerahan, kebengkakan dan keropeng sudah tidak terlihat lagi pada semua tikus.

Perubahan yang dapat diamati secara makroskopik pada tikus perlakuan III (kelompok tikus yang diberi amoksisilin dan asam mefenamat pasca operasi) yaitu hari pertama dan kedua sama dengan perlakuan I dan II, dimana tanda kemerahan dan kebengkakan terjadi pada semua tikus tetapi pada hari tersebut keropeng belum terbentuk. Pada hari ketiga, keempat dan kelima kemerahan dan kebengkakan masih terlihat tetapi semakin hari semakin berkurang. Berbeda halnya dengan keropeng, pada hari ketiga, keempat, dan kelima terlihat semakin hari semakin bertambah. Hari keenam sudah tidak terlihat adanya kemerahan dan kebengkakan pada semua tikus. Pada hari keenam terlihat adanya keropeng pada semua tikus. Hari ketujuh, delapan, sembilan, sepuluh, ke-11 dan ke-12 tanda kemerahan dan kebengkakan sudah tidak terlihat dan keropeng semakin berkurang

hingga hari ke-13. Tanda kemerahan, kebengkakan dan keropeng sudah tidak terlihat lagi pada semua tikus.

Pada tikus perlakuan I (kelompok tikus yang hanya diberi amoksisilin) masih ditemukan adanya tanda kemerahan pada hari keenam dan kebengkakan pada hari ketujuh, hal ini disebabkan karena pada tikus perlakuan I tidak diberikan antiradang sehingga proses peradangan tidak dapat ditekan atau dikurangi. Kemerahan atau rubor merupakan tanda umum sebagai manifestasi yang berkaitan dengan proses konstiksi arteriola (Celloti dan Laufer, 2001). Respon vaskuler atau respon hemodinamik terjadi saat timbulnya vasokonstriksi pembuluh darah kecil di daerah radang. Vasokonstriksi akan segera diikuti vasodilatasi arteriola dan venula yang mensuplai daerah radang. Sebagai hasil dari reaksi tersebut, maka daerah radang menjadi kongesti yang menyebabkan jaringan berwarna merah dan panas. Bersamaan dengan itu, permeabilitas kapiler akan meningkat, yang menyebabkan cairan berpindah ke jaringan dan menyebabkan kebengkakan dan rasa sakit (Celloti dan Laufer, 2001). Keropeng muncul pada hari ketiga pasca operasi, karena pada hari ketiga merupakan fase awal *proliferasi* dari kesembuhan luka. Fase *proliferasi* yang memiliki karakter berupa formasi granulasi pada jaringan luka/cedera. Fase proliferasi dimulai kira-kira pada hari ketiga dan hampir bersamaan dengan fase akhir dari inflamasi. Jaringan granulasi terdiri dari kombinasi elemen seluler termasuk matrik kolagen dan sel radang bersamaan dengan terbentuknya kapiler-kapiler baru. Fibroblas pertama muncul pada hari ketiga pasca cedera dan mencapai puncaknya pada hari ketujuh (Berata et al., 2011). Fibroblas akan bermigrasi ke daerah luka yang kemudian akan mulai mensintesis matriks ekstraseluler yang secara bertahap akan digantikan oleh matriks kolagen dan berlangsung hingga dua minggu setelah terjadinya luka (Singer dan Clark, 1999).

Sedangkan pada tikus perlakuan II (kelompok tikus yang diberi amoksisilin dan deksametason) ditemukan adanya tanda kemerahan pada hari keenam dan kebengkakan pada hari ketujuh. Pada tikus perlakuan II tidak berbeda dengan tikus perlakuan I hal ini mungkin disebabkan karena dalam pelaksanaan operasi kurang steril dan juga kebersihan kandang masih kurang serta faktor individu dari tikus itu sendiri, karena pada tikus perlakuan II banyak ditemukan jaritan yang lepas disebabkan oleh gigitan dari tikus itu sendiri atau adanya gesekan dengan alas kandang. Faktor lain yang menyebabkan terhambatnya kesembuhan luka adalah pemberian obat-obatan seperti pemberian obat penekan reaksi imun, kortikosteroid dan sitotoksik, obat ini dapat menekan pembelahan fibroblas dan sintesis

kolagen. Deksametason merupakan antiradang golongan kortikosteroid yang memiliki efek immunosupresan (Klein *et al.*, 2001). Dalam penelitian sebelumnya, kortikosteroid mengurangi peradangan yang dapat mempengaruhi migrasi sel, proliferasi dan angiogenesis. Kortikosteroid menghambat fase inflamasi yang dapat menyebabkan tertundanya kesembuhan luka dan juga menghambat sintesis kolagen jaringan luka (Durmus *et al.*, 2003).

Pada tikus perlakuan III (kelompok tikus yang diberi amoksisilin dan asam mefenamat) tanda kemerahan dan kebengkakan masih ditemukan pada hari kelima. Hal ini terjadi karena pada tikus perlakuan III diberikan antiradang yaitu asam mefenamat dimana asam mefenamat merupakan satu-satunya fenamat yang menunjukkan kerja pada saraf pusat dan kerja pada saraf perifer. Asam mefenamat merupakan *derivate* asam antranilat dengan khasiat analgetis, antipiretis dan anti radang yang cukup baik dan termasuk kedalam golongan Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (OAINS) (Sevgi, 2008).

Berdasarkan hasil pengamatan makroskopik kesembuhan luka dari ketiga perlakuan tikus maka dapat dinyatakan bahwa tikus perlakuan III (tikus yang diberi amoksisilin dan asam mefenamat) kesembuhan lukanya lebih cepat dibandingkan dengan tikus perlakuan I (tikus yang diberi amoksisilin) dan tikus perlakuan II (tikus yang diberi amoksisilin dan deksametason).

Pengamatan Mikroskopik

Hasil pemeriksaan mikroskopik kesembuhan luka dilihat dari penyebaran sel radang, epitelisasi dan kolagenisasi dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil skoring pemeriksaan mikroskopik kesembuhan luka berdasarkan epitelisasi, sel radang dan kolagenisasi

Hari ke	Ulangan	Amoksisilin			Amoksisilin + deksametason			Amoksisilin + asam mefenamat		
		Sel epitel	Sel radang	Jar. Kolagen	Sel epitel	Sel radang	Jar. kolagen	Sel epitel	Sel radang	Jar. kolagen
7	1	0	3	1	3	3	2	2	2	1
	2	2	2	1	2	3	2	2	2	1
	3	1	2	1	1	2	2	3	2	1
	4	3	2	1	3	2	2	2	2	1
	5	2	2	1	2	3	1	0	3	1
14	1	3	1	3	3	2	2	3	2	3
	2	3	1	1	3	2	3	1	3	2
	3	2	2	2	1	3	3	3	1	3
	4	3	1	2	3	2	3	3	2	3
	5	3	1	3	3	2	3	3	1	3

Keterangan :

0 = sel tidak ada

1 = sel dengan jumlah yang ringan

- 2 = sel dengan jumlah yang sedang
3 = sel dengan jumlah yang tinggi

Tabel. 3 Rerata Sel Epitel, Sel Radang dan Jaringan Kolagen Tikus Putih

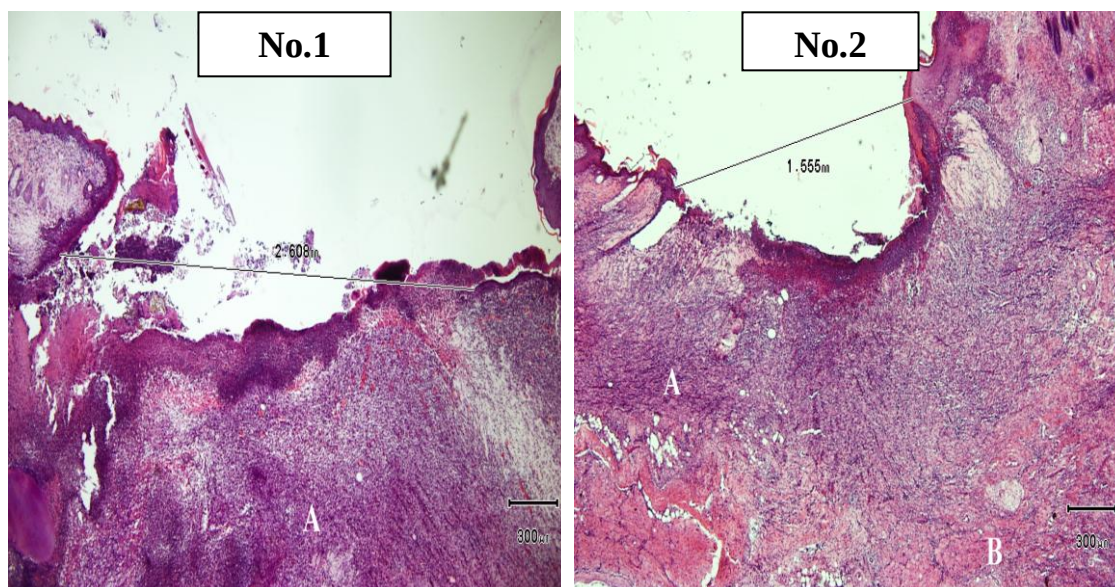
Perlakuan	Variabel	Rerata	
		Hari ke-7	Hari ke-14
1	Sel Epitel	1,60 ± 1,140 ^a	2,80 ± 0,447 ^a
	Sel Radang	2,20 ± 0,047 ^a	1,20 ± 0,447 ^a
	Jaringan Kolagen	1,80 ± 0,000 ^a	2,20 ± 0,837 ^a
2	Sel Epitel	2,20 ± 0,837 ^a	2,60 ± 0,894 ^a
	Sel Radang	2,60 ± 0,548 ^a	2,20 ± 0,447 ^a
	Jaringan Kolagen	2,20 ± 0,447 ^b	2,80 ± 0,447 ^a
3	Sel Epitel	1,00 ± 1,095 ^a	2,60 ± 0,894 ^a
	Sel Radang	1,80 ± 0,447 ^a	1,80 ± 0,837 ^a
	Jaringan Kolagen	1,00 ± 0,000 ^a	2,75 ± 0,500 ^a

Keterangan :

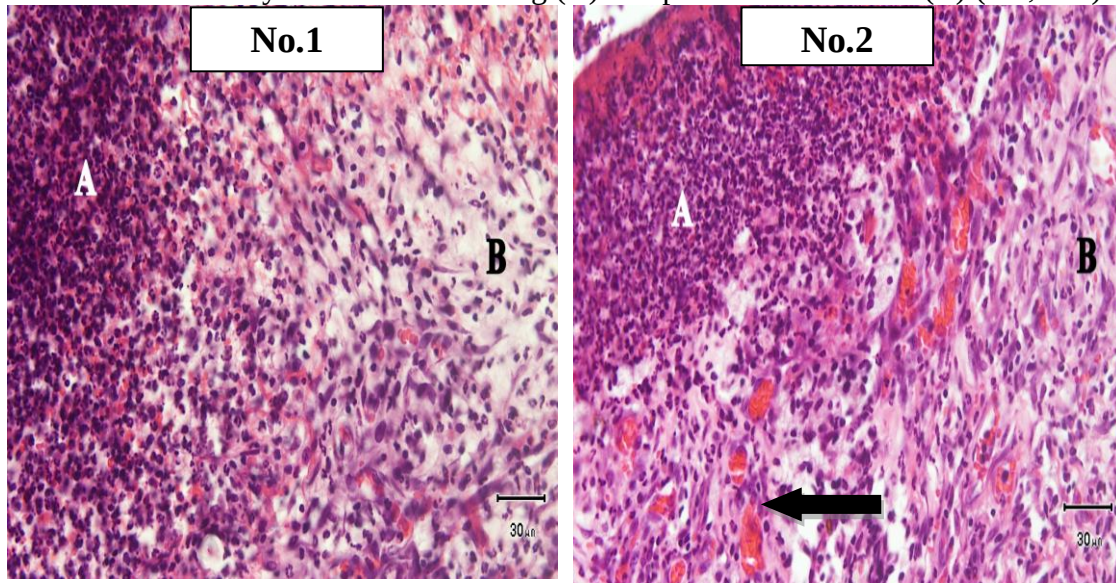
1. Tikus perlakuan I yang hanya diberikan amoksisilin
2. Tikus perlakuan II yang diberikan amoksisilin dikombinasikan dengan deksametason
3. Tikus perlakuan III yang diberikan amoksisilin dikombinasikan dengan asam mefenamat

Pada pengamatan mikroskopik yang dianalisis menggunakan uji Kruscal Wallis pada hari ke-7 perlakuan tidak berbeda nyata ($P>0,05$) terhadap sel epitel dan sel radang tetapi berbeda nyata ($P<0,05$) terhadap jaringan kolagen. Karena perlakuan berbeda nyata terhadap jaringan kolagen maka dilanjutkan dengan melakukan uji Mann Witney. Hasil yang diperoleh dari uji Mann Witney adalah jaringan kolagen dari tikus perlakuan II berbeda nyata ($P<0,05$) dengan tikus perlakuan I dan tikus perlakuan III.

Sedangkan hasil uji Kruscal Wallis pada hari ke-14, perlakuan tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) terhadap sel epitel, sel radang dan jaringan kolagen.

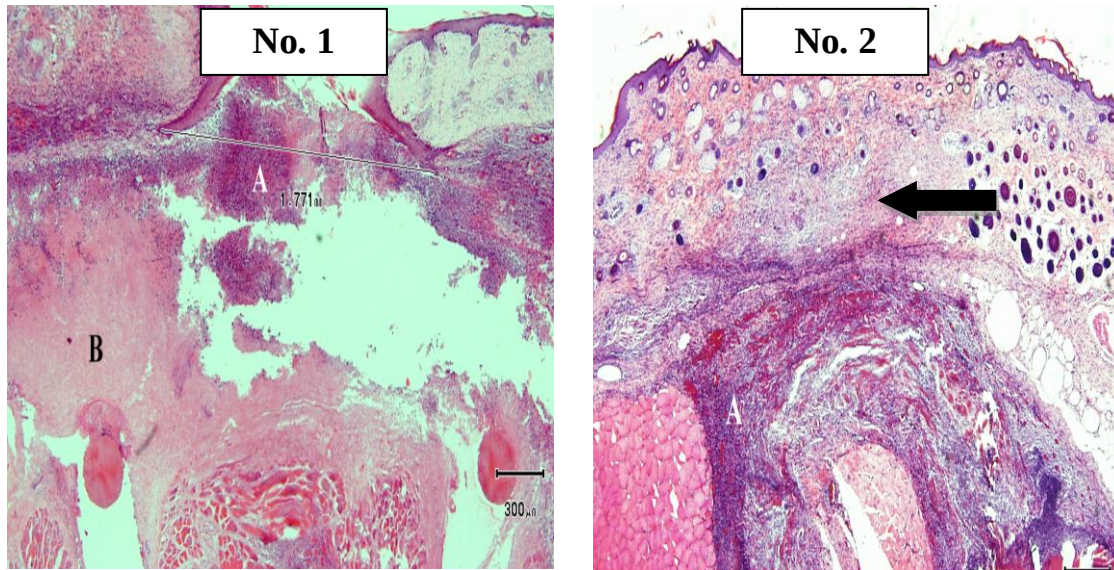


Gambar 1. Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan I hari ke-7 (No. 1) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A). Pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A) dan proliferasi fibroblas (B) (HE, 40x).

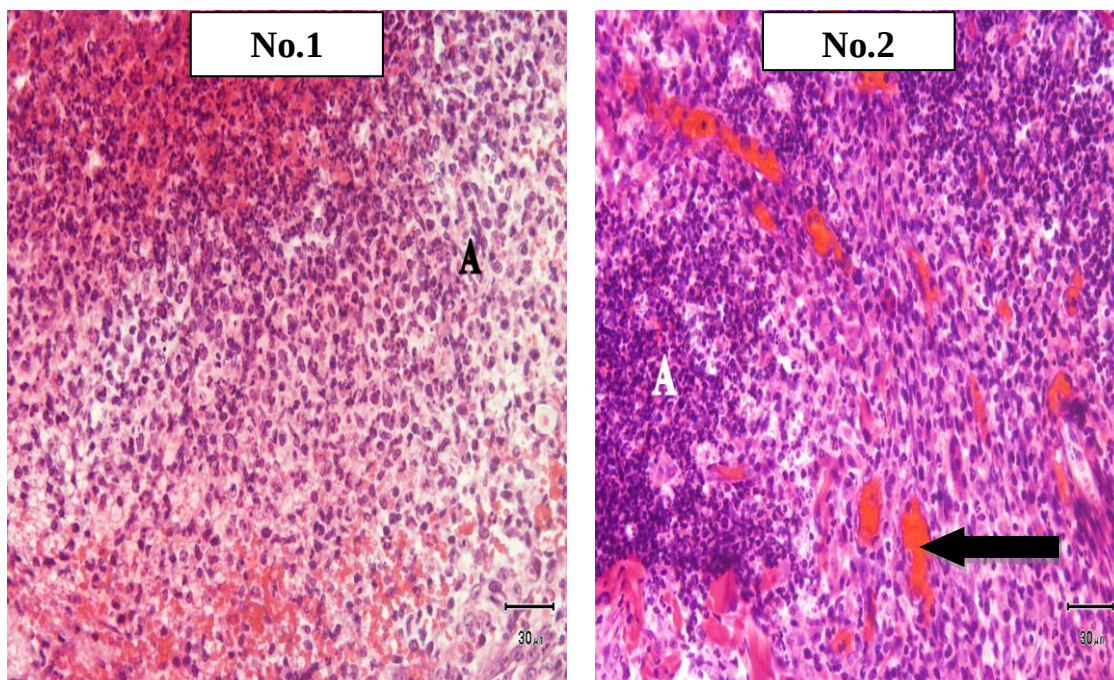


Gambar 2. Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan I hari ke-7 (No. 1) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A) dan proliferasi fibroblas (B). Pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A), proliferasi fibroblas (B) dan vaskularisasi baru (tanda panah) (HE, 400x).

Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan I pada hari ketujuh (No.1) terlihat adanya sel radang yang kepadatannya sedang, sel epitel sudah terbentuk dengan jarak 2,608 mm dan jaringan kolagen yang terbentuk masih sedikit. Sedangkan pada gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan I pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang yang kepadatannya sedang, sel epitel sudah semakin dekat dengan jarak 1,555 mm dan terlihat proliferasi fibroblas dengan kepadatan sedang.

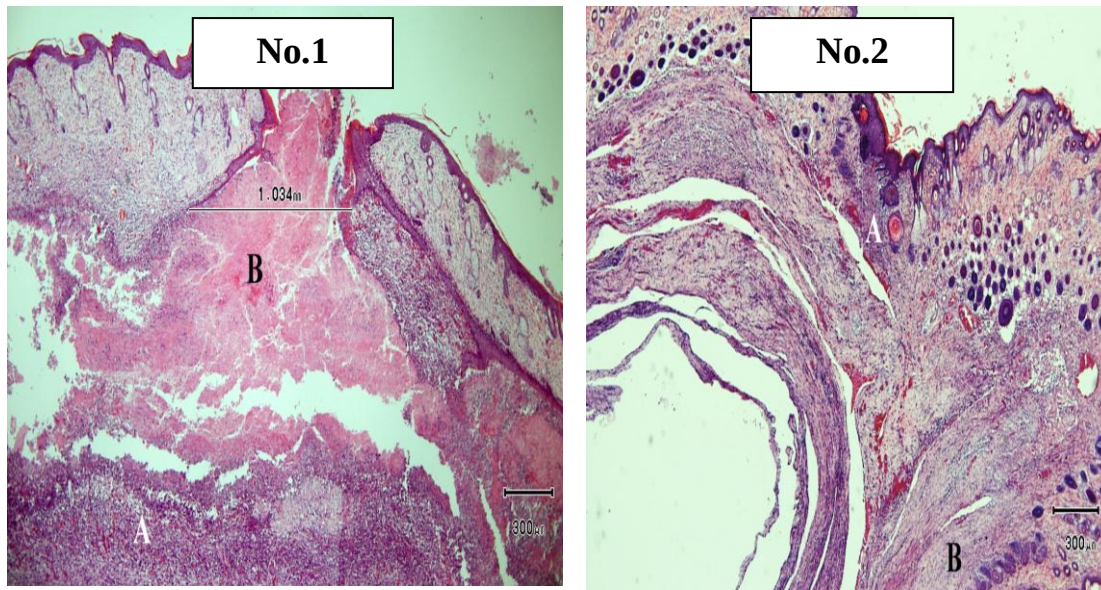


Gambar 3. Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan II hari ke-7 (No. 1) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A). Pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A) dan proliferasi fibroblas (tanda panah) (HE, 40x).

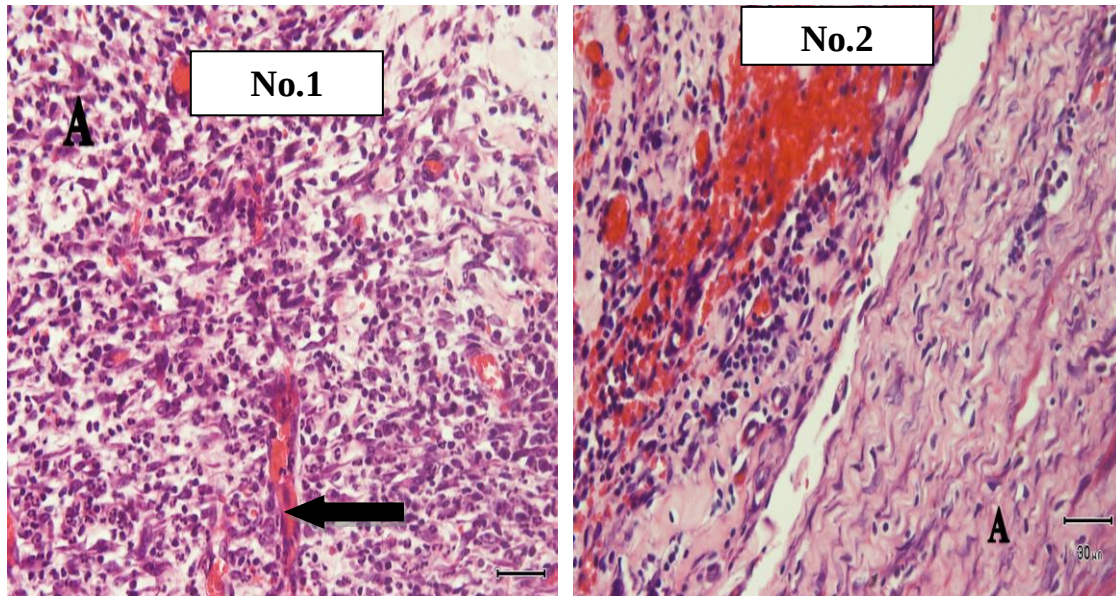


Gambar 4. Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan II hari ke-7 (No. 1) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A). Pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A) dan vaskularisasi baru (tanda panah) (HE, 400x).

Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan II pada hari ketujuh (No.1) terlihat adanya sel radang yang padat, sel epitel sudah terbentuk dengan jarak 1,771 mm dan jaringan kolagen dengan kepadatan sedang. Sedangkan pada gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan II pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang yang kepadatannya sedang, sel epitel sudah menyatu dengan sempurna dan terlihat proliferasi fibroblas yang padat.



Gambar 5. Gambaran histopatologi kulit dengan pembesaran 40x, tikus perlakuan III hari ke-7 (No. 1) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A) dan proliferasi fibroblas (B).. Pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A) dan proliferasi fibroblas (B) (HE, 40x).



Gambar 6. Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan I hari ke-7 (No. 1) terlihat adanya proliferasi fibroblas (A). Pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang (A) dan vaskularisasi baru (tanda panah) (HE, 400x).

Gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan III pada hari ketujuh (No.1) terlihat adanya sel radang yang kepadatannya sedang, sel epitel sudah terbentuk dengan jarak 1,034 mm dan jaringan kolagen yang terbentuk masih rendah. Sedangkan pada gambaran histopatologi kulit tikus perlakuan III pada hari ke-14 (No.2) terlihat adanya infiltrasi sel radang yang kepadatannya ringan, sel epitel sudah menyatu dengan sempurna dan terlihat adanya proliferasi fibroblas yang padat.

Kolagen berasal dari fibroblas yang juga memproduksi matriks ekstraseluler yang biasa terlihat sebagai jaringan granulasi. Pada luka baru kolagen mulai terlihat pada hari kedua. Kolagen merupakan serabut putih yang tidak dapat diregangkan, yang memiliki kekuatan tegangan besar. Setelah benang – benang fibrin terbentuk, kolagen dikeluarkan setelah itu proses ikatan dimulai dan proses kearah penggabungan yang kuat antara tepi – tepi luka, kekuatan tegangan luka akan terus meningkat seiring dengan maturasi kolagen (Dealey, 2012).

Sel radang (makrofag) tidak hanya berfungsi untuk memfagositosis bakteri dan jaringan mati serta kelebihan fibrin, tetapi juga memproduksi faktor pertumbuhan yang menstimulasi pembentukan fibroblas, sintesis protein kolagen dan proses angiogenesis (Harvey, 2005). Makrofag dapat ditemui dari hari pertama dan memuncak pada hari ketiga hingga hari keenam (Daeley, 2012).

Reepithelisasi merupakan tahapan perbaikan yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan deferensiasi sel epitel. Fase ini menggambarkan fase dimana luka telah ditutup oleh sel epitel. Makrofag melepaskan *epidermal growth factor* (EGF), yang menstimulasi proliferasi dan migrasi dari sel epitel. Sel epitel hanya dapat bergerak keatas jaringan aktif dan memerlukan lingkungan yang lembab (Daeley, 2012). Fase ini berfungsi untuk mengembalikan integritas kulit yang hilang. Kecepatan proses reepitelisasi ini sangat berpengaruh terhadap kecepatan kesembuhan luka karena semakin cepat proses reepitelisasi luka semakin cepat sembuh (Harvey, 2005).

Dari gambaran histopatologi kulit dapat diamati tikus perlakuan I pada hari ketujuh sel epitel pada tepi luka insisi sudah terbentuk dengan dehisensi 2,608 mm dan pada tikus perlakuan II dehisensi sudah semakin dekat 1,771 mm begitu pula pada tikus perlakuan III dehisensi semakin dekat 1,034 mm pada hari ke-14 tikus perlakuan I masih berdehisensi 1,555 mm, sedangkan pada tikus perlakuan II dan tikus perlakuan III sel epitel pada tepi luka insisi sudah menyatu dengan sempurna (tidak berjarak).

Tikus perlakuan III memberikan efek kesembuhan luka lebih cepat dibandingkan dengan tikus perlakuan II dan tikus perlakuan I karena efek dari peradangan terjadi lebih sedikit (minimal) dan kerapatan kolagen yang lebih padat.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa secara makroskopik terlihat adanya perbedaan antara tikus perlakuan I, tikus perlakuan II dan tikus perlakuan III terhadap tanda-tanda peradangan seperti kemerahan, kebengkakan dan pembentukan keropeng. Pada pengamatan mikroskopik terlihat perbedaan yang nyata antara tikus perlakuan I, tikus perlakuan II dan tikus perlakuan III terhadap kerapatan kolagen pada hari ketujuh. Tikus perlakuan III lebih cepat sembuh dibandingkan tikus perlakuan II dan tikus perlakuan I dilihat dari tanda-tanda peradangan yang lebih sedikit (minimal) dan kerapatan kolagen yang lebih padat.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kesembuhan luka dengan menggunakan hewan kesayangan yang sering mengalami pembedahan/operasi sehingga didapatkan hasil yang lebih mendekati kebenaran. Penggunaan amoksisilin dikombinasikan dengan asam mefenamat dapat diaplikasikan praktisi bedah sehari – hari untuk mengurangi atau menekan efek peradangan dan mempercepat kesembuhan luka pasca operasi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada kepala Laboratorium Bedah dan kepala Laboratorium Histopatologi yang telah memberikan izin melaksanakan penelitian sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan tepat waktu.

DAFTAR PUSTAKA

- Ari SD. 2012. Efek Jus Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Gangguan Toleransi Glukosa Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Akibat Efek Samping Dekametason. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol. 2, No. 1.
- Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adyana IBW. 2011. Buku Ajar Patologi Veteriner Umum. Swasta Nulus. Denpasar.
- Brown DL. 2004. Wound. In: Brown DL, Borschel GH, editors. Michigan Manual of Plastic Surgery. 1st ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.p. 1-9.
- Celloti F and Laufer S. 2001. Inflammation, Healing and Repair Synopsis. *J. Phar. Res* 43 (5): 2001.
- Dealey C. 2012. The Care of Wounds: A Guide for Nurse. 4th Ed. Wiley-Blackwell. London.
- Durmus, Mahmut, Karraslan E, Ozturk E, Gulec M, iraz M, Edala N, dan Ersoy MO. 2003. The Effects of Single-Dose Dexamethasone on Wound Healing in Rats. The International Anesthesia Research Society 0003-2999/03.
- Harvey C. 2005. Wound Healing. *Orthopaedic Nursing* 24 (2): 143-159.
- Ingold W. 1993. Wound Therapy: Growth Agents As Factor to Promotes Wound Healing. *Trends Biotechnol* 11, 387-392.
- Klein NC, U Go CH. and Cunha BA. 2001. Infection Associated with Steroid Use. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 15 (2): 423-432.
- Sevgi F, Yurdasiper A, Kaynarsoy B, Turunc E, Güneri T, dan Yalcın A. 2008. Studies on Mefenamic Acid Microparticles: Formulation, In Vitro Release, and In Situ Studies in Rats. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 10 (1).
- Singer AJ dan Clark RA. 1999. Cutaneous Wound Healing. Departments of Emergency and Dermatology. State University of New York. Stony Brook. New York. *NEJM* 341 (1).