

Terapi Fotodinamik Mempercepat Kesembuhan Luka Insisi pada Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinfeksi Bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus*

(PHOTODYNAMIC THERAPY ACCELERATE SKIN INCISION WOUND HEALING IN WHITE RAT (*RATTUS NOVERGICUS*) INFECTED WITH BACTERIA METHICILIN- RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS)

Yonatan Dimasahyo Budianto¹, Lucia Tri Suwanti²,
Wiwik Misaco Yuniarti³, Hani Plumeriastuti⁴,
Wiwiek Tyasningsih⁵, Boedi Setiawan³

¹Program Magister, Ilmu Penyakit dan Kesehatan Masyarakat Veteriner,
²Departemen Parasitologi Veteriner, ³Departemen Klinik Veteriner,
⁴Departemen Patologi Veteriner, ⁵Departemen Mikrobiologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga
Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo, Kota Surabaya, Jawa Timur, Indonesia
Telepon +62 31 5992785, 5993016; Fax. +62 31 5993015
Email: tswanti@gmail.com; dvmyonadims@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek terapi fotodinamik/*photodynamic therapy* (PDT) terhadap kesembuhan luka insisi kulit tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinfeksi bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Evaluasi dilakukan dengan memberikan skor (0 – 4) terhadap faktor-faktor kesembuhan luka seperti epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen. Penelitian ini menggunakan tikus putih sebanyak 25 ekor yang dibagi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan dan masing-masing memiliki lima ulangan, yaitu P0=luka infeksi MRSA+povidone iodine, P1= luka infeksi MRSA+silver sulfadiazine, P2=luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 5 menit, P3=luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 10 menit dan P4=luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 15 menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh terapi fotodinamik terhadap kecepatan kesembuhan luka insisi yang diinfeksi bakteri MRSA. Hasil pengamatan histopatologi dan skoring pada kelompok P2, P3 dan P4 menunjukkan peningkatan skor epitelisasi dan kepadatan kolagen dibandingkan dengan kelompok perlakuan P0 dan P1 ($p<0.05$). Skor angiogenesis, sel inflamatori dan sel fibroblas kelompok P0 dan P1 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan terapi fotodinamik P2, P3 dan P4 ($p<0.05$). Kondisi ini menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan P0 dan P1 masih berada pada fase inflamasi, sedangkan pada kelompok P2, P3 dan P4 sudah memasuki fase *remodeling* yang ditandai dengan tingginya skor epitelisasi dan kepadatan kolagen. Pemberian terapi fotodinamik pada luka yang diinfeksi dengan MRSA dapat mempercepat proses kesembuhan luka.

Kata-kata kunci: terapi fotodinamik; MRSA; kesembuhan luka

ABSTRACT

The aims of this research was to determine the effect of photodynamic therapy (PDT) on the healing of incision wounds in rat skin (*Rattus norvegicus*) that infected with MRSA bacteria by evaluating and give a score (0 – 4) at wound healing factors such as epithelialization, angiogenesis, inflammatory cells, fibroblast cells and collagen density. This study used 25 white rats divided randomly into 5 groups with 5 replications, namely P0 = MRSA infection wound + Povidone Iodine, P1 = MRSA infection wound + Silver Sulfadiazine, P2 = MRSA infection wound + 5-minute PDT irradiation, P3 = MRSA infection wound + 10- minute PDT irradiation and P4 = MRSA infection wound + 15-minute PDT irradiation. Histopathological observations and scoring showed epithelialization and collagen density in groups P2, P3 and P4 increased significantly compared to groups P0 and P1 ($p<0.05$). The histopathological observations and scoring of angiogenesis, inflammatory cells, fibroblast cells of P0 and P1 groups had a higher score than the treatment group with

photodynamic therapy P2, P3 and P4 ($p < 0.05$). This condition showed that in the P0 and P1 groups are still in the inflammatory phase, while in the P2, P3 and P4 groups have entered the remodeling phase which is characterized by high epithelialization scores and collagen density. Giving photodynamic therapy to wounds infected with MRSA can accelerate the wound healing process.

Key words: photodynamic therapy; MRSA; wound healing

PENDAHULUAN

Infeksi nosokomial sekarang ini menjadi masalah serius terutama pada pasien yang harus menjalani perawatan di rumah sakit hewan untuk jangka waktu yang lama. Saat ini infeksi nosokomial mendapatkan perhatian khusus dan berbagai penelitian terus berkembang dalam dunia kedokteran hewan karena semakin banyak pasien berisiko tinggi, yang menyebabkan infeksi nosokomial sering dijumpai (Kisani *et al.*, 2016).

Penemuan kasus retrospektif dan studi *surveillance* dari *Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control* (SENIC) menunjukkan bahwa target utama terjadinya infeksi nosokomial yaitu *Surgical Site Infections* (SSIs) sebanyak 42% yang biasa terjadi *post* operasi pada hewan akibat luka sayatan yang kurang aseptis, *Urinary Tract Infections* (UTIs) 24%, *Bloodstream Infections* (BSIs) 5%, dan *Pneumonia* 10% dan kombinasi 19% (Morley, 2014).

Kasus *Surgical Site Infections* (SSIs) yang banyak terjadi *post* operasi pada hewan akibat luka sayatan ataupun selepas pemasangan infus yang kurang aseptis, menjadi pintu masuk (*port d'entry*) bagi mikroorganisme untuk masuk ke dalam tubuh (Abbas *et al.*, 2015). Infeksi nosokomial pada kasus *Surgical Site Infections* (SSIs) banyak disebabkan oleh bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) yang resisten terhadap satu atau beberapa antibiotik dan termasuk bakteri yang mampu menghasilkan biofilm, toksin dan superantigen sehingga dapat menghindari sistem imun dalam tubuh dan juga mampu melindungi diri dari perusakan oleh antibiotik sehingga bila menginfeksi pada kulit yang tidak utuh (seperti mengalami luka) akan memperberat tingkat keparahan (Marta *et al.*, 2015).

Terapi yang diberikan pada luka kulit yang terinfeksi oleh bakteri MRSA umumnya diberikan antibiotik golongan spektrum luas, bisa dalam bentuk topikal maupun oral. Resistensi bakteri MRSA terhadap banyak antibiotik menjadi masalah, sehingga diperlukan solusi pengobatan lain yang juga mempunyai efektivitas untuk mengeradikasi bakteri yang resisten.

Penelitian ini menggunakan terapi alternatif yaitu *photodynamic therapy* (PDT) untuk membunuh bakteri resisten dalam hal ini MRSA dengan tanpa merusak jaringan lainnya. Interaksi cahaya terapi fotodinamik dengan jaringan terinfeksi memegang peranan penting dalam keberhasilan fotoinaktivasi bakteri MRSA (Fu *et al.*, 2013). Kandungan *fotosensitizer* berupa porfirin pada bakteri MRSA dengan mekanisme cahaya menginduksi porfirin membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui transfer energi atau elektron, dan ROS ini mampu mengoksidasi dan mereduksi molekul-molekul biologi dengan demikian dapat membunuh sel bakteri (Vecchio *et al.*, 2013).

Bakteri MRSA yang menginfeksi kulit mempunyai dinding sel yang tersusun dari *Lipoteichoic Acid* (LTA) dan *Peptidoglycan* (PGN) yang memberikan karakteristik dari molekul patogenitasnya (*Pathogen-Associated Molecule Pattern*/PAMP). Molekul-molekul ini dikenali oleh reseptor patogen yaitu sel dendritik. *Antigen Presenting Cell* (APC) dalam hal ini yang diinduksi oleh fagositosis bakteri dan stimulasi *Toll-like Receptor* (TLR) oleh komponen dinding sel bakteri MRSA mengekspresikan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II (Portou *et al.*, 2015). MHC kelas II akan berikatan dengan Sel T naif dan berdiferensiasi menjadi Th17 lalu menginduksi dan menghasilkan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin yaitu: *Epithelial Growth Factor* (EGF) yang memengaruhi epitelisasi, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang memengaruhi pembentukan pembuluh darah baru, *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) yang memengaruhi pembentukan sel radang, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) yang memengaruhi pembentukan fibroblas, *Transforming Growth Factor α* (TGF- α) yang memengaruhi pembentukan dan pematangan jaringan kolagen (Murphy, 2017). Epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen merupakan beberapa faktor yang berperan pada proses penyembuhan luka (Han, 2016). Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh *Photodynamic Therapy* (PDT)

terhadap proses penyembuhan luka insisi yang diinfeksi bakteri MRSA.

METODE PENELITIAN

Uji Kelayakan Etik

Penelitian ini telah lulus uji kelayakan etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga dengan nomor sertifikat: 049/HRECC.FODM/V/2018.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian yang digunakan adalah 25 ekor tikus putih (*R. norvegicus*), jantan dibagi secara acak ke dalam lima kelompok yang masing-masing memiliki limas ulangan, bakteri MRSA.

Pelaksanaan Penelitian

Tikus putih dianestesi, kemudian rambut pada punggung tikus putih dicukur seluas 4 cm x 4 cm. Alkohol 70% kemudian dioleskan pada daerah punggung yang telah dicukur. Luka insisi dibuat di daerah punggung tikus dekat vertebrae lumbalis (*Musculus gluteus medius*) sepanjang 2 cm dan kedalaman 0,3-0,5 cm sampai subkutan. Insisi dilakukan dengan menarik *scalpel* ke arah caudal. Bakteri MRSA diinfeksi ke luka insisi hewan coba dengan cara diteteskan sebanyak 50 μ L dengan menggunakan mikropipet.

Jenis perlakuan terapi yaitu: P0= luka infeksi MRSA+*Povidone Iodine*, P1= luka infeksi MRSA+*Silver Sulfadiazine*, P2= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 5 menit, P3= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 10 menit, P4= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 15 menit. Perlakuan terapi dilakukan sebanyak satu kali sehari selama 14 hari, *Light Emitting Diode* (LED) fotodinamik diletakkan 15 cm di atas hewan coba yang diinfeksi (Fu, 2013). Pada hari ke 1, tikus-tikus percobaan dikorbankan nyawanya dengan cara dieuthanasia, lalu kulit dieksisi untuk dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan *Haematoxylin-Eosin*. Berdasarkan sediaan histopatologi tersebut dikoleksi data perubahan gambaran histopatologi kesembuhan luka berupa skor 0 – 4 yaitu pada epitelisasi (tidak ada, sedikit, sebagian, lengkap dengan *immatured cell*, lengkap dengan *matured cell*), angiogenesis (tidak ada, kurang dari 5 pembuluh, 6 – 10 pembuluh darah, 11 – 15 pembuluh darah, lebih dari 15 pembuluh darah), sel inflamatori (tidak

ada, kurang dari 50, 51 – 100, 101 – 150, lebih dari 150), sel fibroblas (tidak ada, kurang dari 50, 51 – 100, 101 – 150, lebih dari 150) dan kepadatan kolagen (tidak ada, sangat sedikit, sedikit, sedang, rapat) (Kandemir *et al.*, 2013).

Analisis Data

Data yang didapat dianalisis menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji beda *Mann-Whitney U*, bagi data perlakuan yang terdapat perbedaan nyata dengan batas derajat kemaknaan $p < 0,05$. Analisis data dilakukan dengan program komputer *Statistic Product Service Solution* (SPSS) *for windows*.

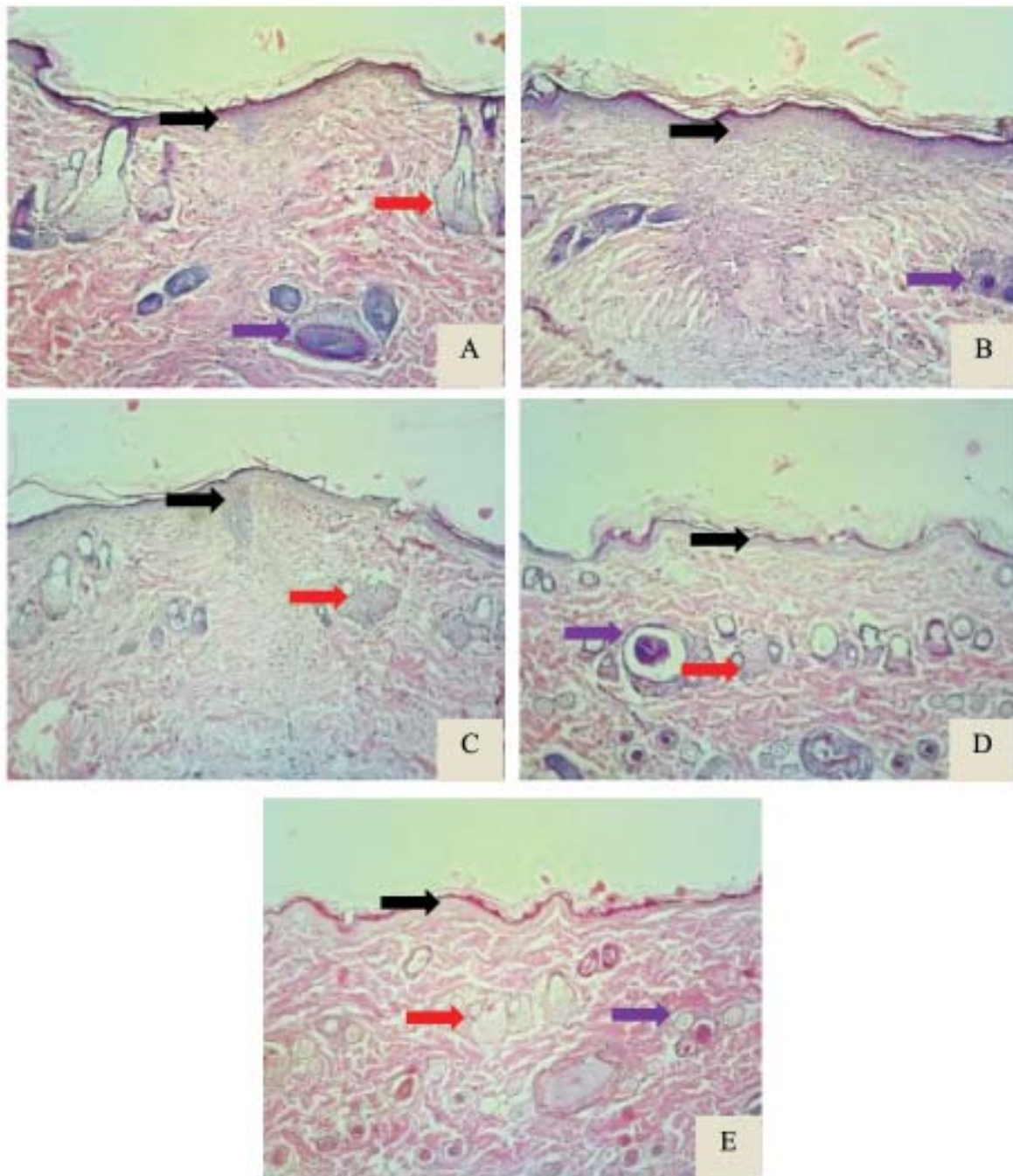
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil evaluasi gambaran histopatologi faktor-faktor kesembuhan luka seperti: epitelisasi (Gambar 1), angiogenesis (Gambar 2), sel inflamatori (Gambar 3), sel fibroblas (Gambar 4) dan kepadatan kolagen (Gambar 5), diharapkan dapat menjelaskan efek terapi fotodinamik pada proses kesembuhan luka.

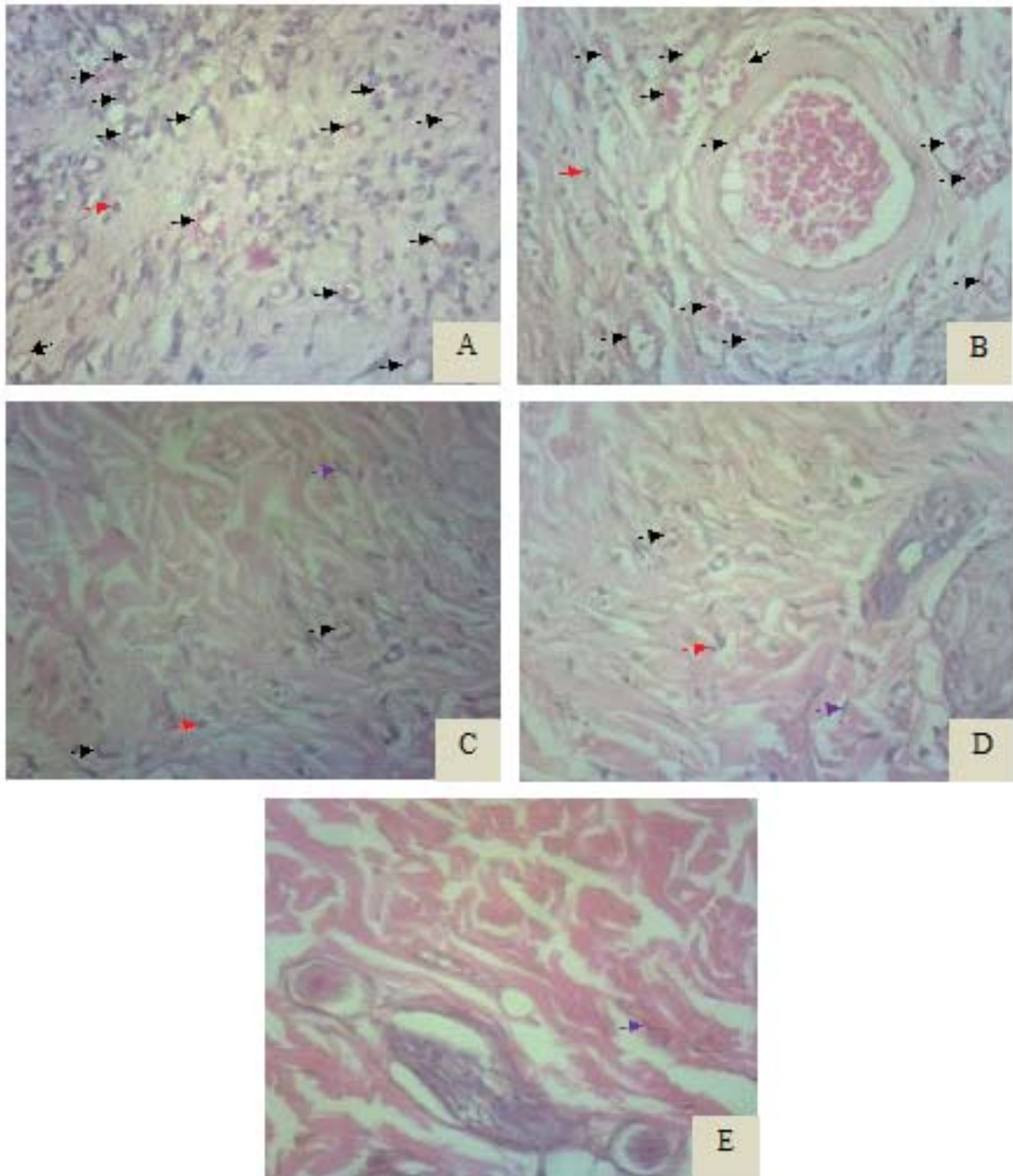
Hasil uji statistika nonparametrik epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen menunjukkan terdapat perbedaan nyata pada seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,05$) (Tabel 1). Perbedaan pada setiap kelompok dilakukan uji beda *Mann-Whitney U*, yang menghasilkan epitelisasi luka insisi yang diinfeksi antara kelompok P0 dengan P4 dan P3 berbeda secara signifikan ($p < 0,05$) tetapi tidak berbeda secara signifikan dengan P1 dan P2. Skor epitelisasi luka insisi yang diinfeksi kelompok P1, P2, P3 dan P4 tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$).

Uji beda *Mann-Whitney U* untuk epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok P0 dengan P1 tidak berbeda nyata ($p > 0,05$), tetapi antara kelompok P0 dan P1 berbeda nyata dengan kelompok P2, P3 dan P4 ($p < 0,05$). Skor epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok P2, P3 dan P4 tidak berbeda nyata ($p > 0,05$).

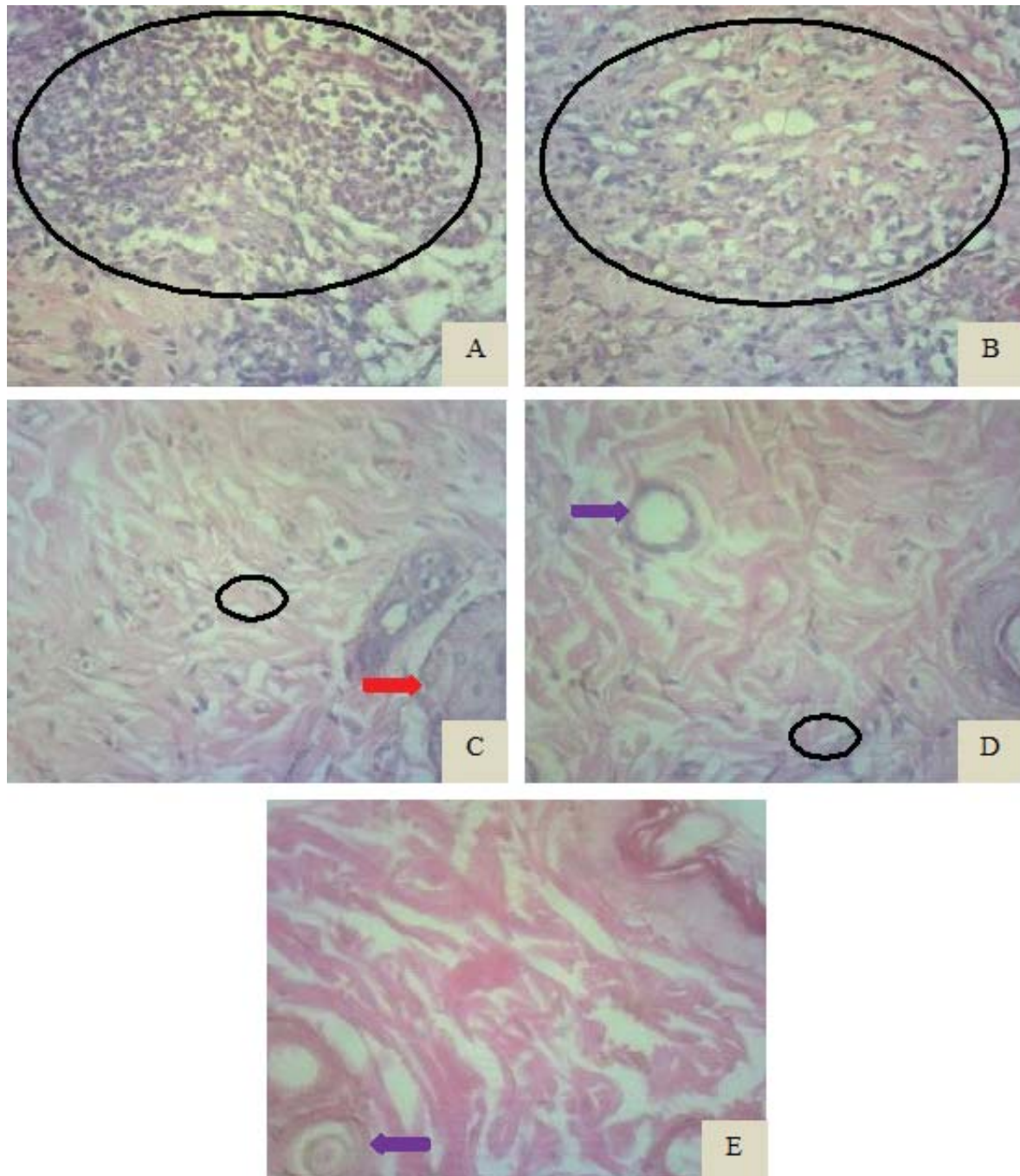
Hasil analisis statistika rata-rata skor epitelisasi dan kepadatan kolagen mempunyai kecenderungan/*trend* semakin meningkat dan sebaliknya untuk angiogenesis, sel inflamatori dan sel fibroblas mempunyai *trend* semakin menurun pada kelompok P4 dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain.



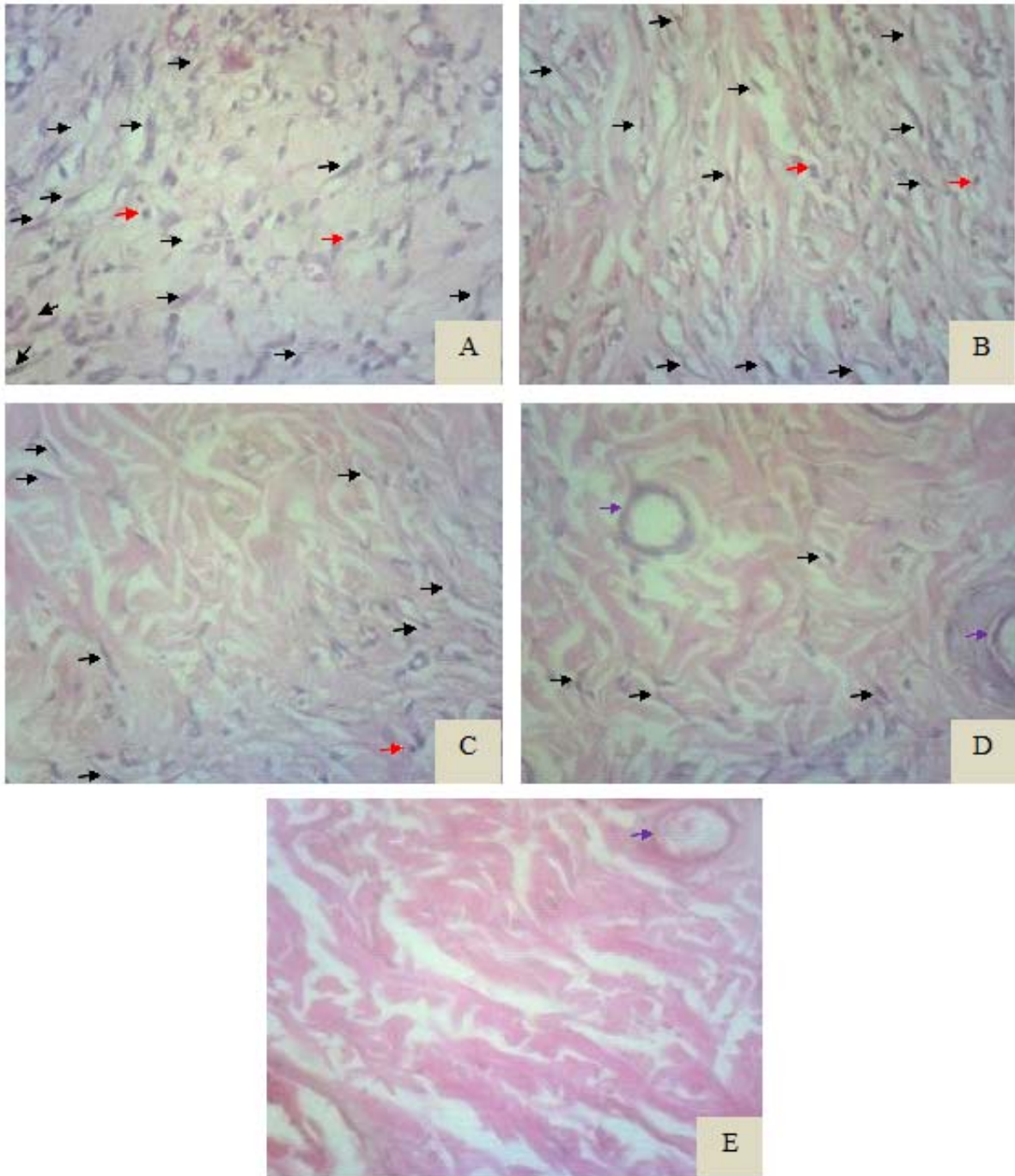
Gambar 1. Histopatologi epitelisasi jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 100 kali). Tanda panah hitam adalah epitelisasi pada *healing center*; tanda panah merah bentukan kelenjar keringat; tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 3. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 3. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 3. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 4. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 4.



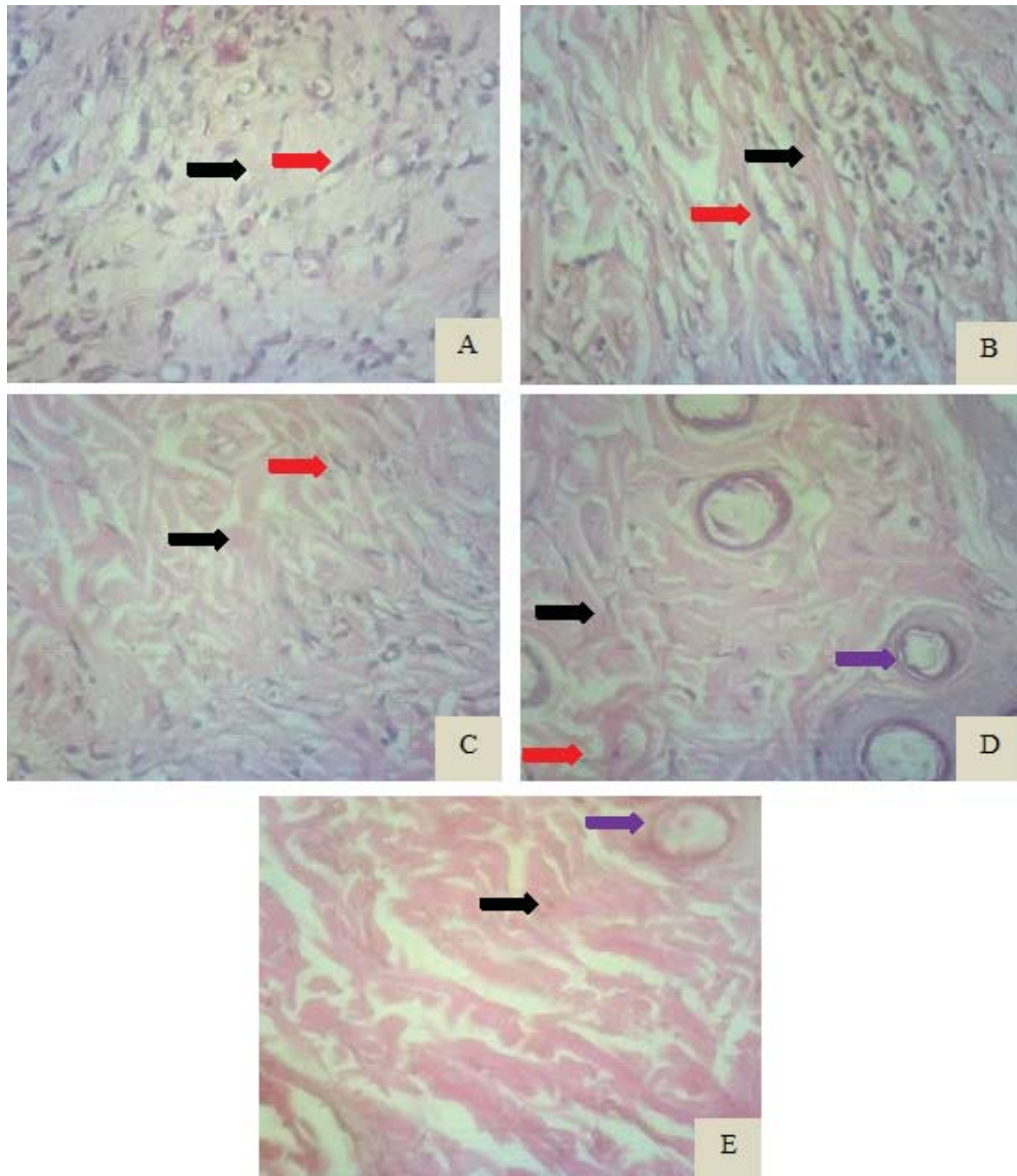
Gambar 2. Histopatologi angiogenesis jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400x), tanda panah hitam adalah bentukan angiogenesis pada *healing center*; tanda panah merah bentukan sel inflamatori; tanda panah ungu bentukan sel fibroblas. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 4. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 4. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 1. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 1. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 0.



Gambar 3. Histopatologi sel inflamatori jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400 kali), tanda blok oval hitam adalah sel inflamatori pada *healing center*; tanda panah merah bentukan kelenjar keringat, tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 4. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 4. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 1. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 1. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 0.



Gambar 4. Histopatologi sel fibroblas jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400x), tanda panah hitam adalah bentukan angiogenesis pada *healing center*, tanda panah merah bentukan sel inflamatori, tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 4. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 3. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 1. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 1. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 0.



Gambar 5. Histopatologi kolagen jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400 kali), tanda panah hitam adalah epitelisasi pada *healing center*, tanda panah merah bentukan sel fibroblas, tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 2. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 3. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 4. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 4. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 4.

Tabel 1. Rataan variabel luka insisi tikus putih yang diinfeksi bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Perlakuan	Rataan ± SD				
	Epitel	Angiogenesis	Sel Inflamatorry	Fibroblas	Kolagen
P0	3,20 ^a ± 0,447	3,40 ^a ± 0,547	3,40 ^a ± 0,547	3,80 ^a ± 0,447	2,20 ^a ± 0,447
P1	3,40 ^{ab} ± 0,547	3,20 ^a ± 0,447	2,60 ^a ± 0,547	3,20 ^a ± 0,447	2,40 ^a ± 0,547
P2	3,80 ^{ab} ± 0,447	0,60 ^b ± 0,547	0,60 ^b ± 0,547	0,80 ^b ± 0,447	4,00 ^b ± 0,000
P3	4,00 ^b ± 0,000	0,60 ^b ± 0,547	0,40 ^b ± 0,547	0,80 ^b ± 0,447	4,00 ^b ± 0,000
P4	4,00 ^b ± 0,000	0,40 ^b ± 0,547	0,20 ^b ± 0,447	0,40 ^b ± 0,547	4,00 ^b ± 0,000

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). P0= luka infeksi MRSA+*Povidone Iodine*, P1= luka infeksi MRSA+*Silver Sulfadiazine*, P2= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 5 menit, P3= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 10 menit, P4= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 15 menit

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa proses epitelisasi telah terjadi pada semua kelompok perlakuan, tetapi dengan skor yang berbeda-beda. Hal ini disebabkan oleh kurang efektifnya *povidone iodine* yang hanya memiliki aktivitas antiseptik pada permukaan luka saja. Sedangkan *silver sulfadiazine* kurang efektif karena bakteri MRSA sudah resisten terhadap obat tersebut. Hal ini ditunjukkan dengan masih banyak ditemukan sel inflamatori. Bakteri MRSA menghambat fibroblas mensintesis *extracellular matrix*/ECM (kolagen, fibronektin dan proteoglikan) dan menghambat fibroblas mengekskresikan faktor pertumbuhan yang penting dalam proses epitelisasi (Buckley, 2001).

Epitelisasi paling baik ada pada perlakuan P3 dan P4 jika dibandingkan dengan P2. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi fotodinamik mempunyai kemampuan menurunkan derajat infeksi yang disebabkan bakteri MRSA sehingga proses kesembuhan luka dapat tetap berjalan maksimal dan memberikan lingkungan mikro luka yang optimal untuk proses epitelisasi. Kandungan peroksida dalam dosis rendah yang dihasilkan oleh interaksicahaya dengan jaringan juga membantu proliferasi *matrix metalloproteinase* (MMP) yang mempercepat proses penyembuhan luka (Buckley, 2001).

Hasil pengamatan dan analisis data skor angiogenesis menunjukkan bahwa kelompok P0 dan P1 mendapatkan rata-rata paling tinggi dan berbeda nyata secara statistika jika dibandingkan dengan P2, P3 dan P4 ($p < 0,05$). Pola yang sama terlihat pada hasil pengamatan sel inflamatori pada setiap kelompok perlakuan.

Kondisi ini mengindikasikan bahwa pada

P0 dan P1 masih terjadi pembentukan pembuluh darah baru hingga hari ke 14, karena fase inflamasi masih berlangsung pada kedua kelompok tersebut. Hal ini dapat disebabkan oleh bakteri MRSA pada jaringan kulit yang menghasilkan endotoksin bakteri dan debris seluler yang membuat fase inflamasi semakin lama (Lobmann *et al.*, 2005).

Pada fase inflamasi sel-sel imunokompeten bekerja mengeliminasi bakteri dalam hal ini MRSA pada area luka dan biasanya disertai dengan produksi sitokin-sitokin pro inflamasi. Area luka akan ditandai dengan peningkatan jumlah pembuluh darah baru untuk mencukupi kebutuhan nutrisi dan oksigen (O₂), sehingga area tersebut berwarna lebih merah daripada area sekitarnya (Buckley, 2001).

Jumlah sel inflamatori yang tinggi pada P0 dan P1 mengindikasikan bahwa kelompok P0 dan P1 mengalami perpanjangan fase inflamasi. *Povidone iodine* adalah antiseptik topikal yang berfungsi untuk membunuh bakteri hanya di permukaan luka saja. Banyaknya jumlah sel inflamatori pada kelompok ini mengindikasikan bahwa sel inflamatori secara fisiologis melakukan kontrol inflamasi pada luka yang terinfeksi MRSA (Marra, 2014).

Angiogenesis dan sel inflamatori sedikit ditemukan pada kelompok luka yang diinfeksi MRSA dan diberi terapi fotodinamik dengan penyinaran 5 menit, 10 menit dan 15 menit. Hal ini menunjukkan bahwa terapi fotodinamik memiliki kemampuan menekan pertumbuhan MRSA sehingga tidak terjadi perpanjangan masa inflamasi. Semakin cepat dan efektif proses penghambatan atau pemusnahan mikrob pada

luka, maka sistem imun dapat segera bekerja memperbaiki luka tersebut, dengan mulainya fase proliferasi yang mengarah pada penyembuhan luka (Rai dan Kon, 2013).

Hasil pengamatan histopatologi dan analisis data sel fibroblas menunjukkan kelompok P0 dan P1 memiliki rata-rata jumlah fibroblast yang tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diterapi fotodinamik, yaitu P2, P3 dan P4. Hasil yang berbanding terbalik terlihat dari hasil analisis data kolagen. Jumlah rata-rata kolagen tinggi terlihat pada kelompok P2, P3 dan P4 dan hasil ini berbeda secara nyata dengan kelompok P0 dan P1.

Jumlah sel fibroblas yang tinggi pada kelompok P0 dan P1 mengindikasikan bahwa fase inflamasi masih berlangsung dan menyebabkan fase kesembuhan luka tetap berada pada fase tersebut atau mungkin tumpang tindih/*overlapping* dengan awal terjadinya fase proliferasi. Setelah fase inflamasi berakhir, seharusnya proses kesembuhan luka yang normal memasuki fase proliferasi dan *remodeling*. Hal ini menyebabkan tingginya jumlah fibroblas dan rendahnya kolagen pada kelompok tersebut (Koh dan Dipietro, 2013).

Sel fibroblas dengan jumlah sedikit ditemukan pada kelompok P2, P3 dan P4. Ketika terapi fotodinamik dapat menghambat pertumbuhan kuman MRSA, maka proses kesembuhan luka dapat diregulasi dengan baik oleh sistem tubuh. Hal ini menyebabkan fase inflamasi berjalan normal dan fase proliferasi serta *remodeling* juga berjalan dengan normal pula. Jika proses kesembuhan luka berada pada fase *remodeling*, maka secara histopatologi ditandai dengan keberadaan fibroblas dalam jumlah yang tidak terlalu banyak karena area luka didominasi dengan keberadaan kolagen (Monlar, 2017).

Kepadatan kolagen yang rapat dan terbatas jelas ditemukan pada kelompok P2, P3 dan P4. Hal ini juga membuktikan bahwa proses kesembuhan luka sudah berada pada fase proliferasi dan *remodeling*.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terapi fotodinamik berpengaruh terhadap kesembuhan luka insisi pada kulit tikus putih yang diinfeksi bakteri MRSA dengan cara meningkatkan proses epitelisasi, menu-

runkan angiogenesis, menurunkan jumlah sel inflamatori, menurunkan jumlah sel fibroblas dan meningkatkan kepadatan kolagen pada hari ke-14.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh terapi fotodinamik terhadap aktivitas sistem imun tubuh yang berperan pada kesembuhan luka infeksi bakteri MRSA.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada rekan sejawat Program Studi IPKMV FKH Universitas Airlangga yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Andrew H, dan Pillai S. 2015. *Cellular and Molecular Immunology 9th Edition*. Philadelphia; WB Elsevier Company: Hlm. 35-168, 339-350, 493-500.
- Buckley CD. 2001. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends in Immunology* 22(4): 199-204.
- Fu X, Fang Y, Yao M. 2013. Antimicrobial Photodynamic Therapy for Methillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. *Review. BioMed Research International* 20 (9): 1-4.
- Han SK. 2016. *Innovations and Advances in Wound Healing*. 2nd ed. New York USA. Springer- Verlag Berlin Heidelberg. Hlm. 1-28.
- Kandemir FM, Sagliyan A, Ozkaraca M, Gunay C, Han MC, Benzer F. 2013. Effect of Oral Administrations of Pomegranate Seed Extract on Surgical Wound Healing in Rabbits. *Revenue Med Vet* 164: 400-408.
- Kisani A, Awasum K, Udegbunam S, Nnaji T, Muhammed B, Melekwa G, Ankwedel Y. 2016. Management of Nosocomial Diseases in Small Animal Practice: A Review. *Vom Journal of Veterinary Science* 11: 94-100.

- Koh TJ, Dipietro LA. 2013. Inflammation and Wound Healing: The Role of The Macrophage. *NIH Public Access Author Manuscript* 13: 1-14
- Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. 2005. Proteases and Diabetic Foot Syndrome: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Diabetes Care* 28(2): 462-471.
- Marta Z, Hanna M, Justine KR, James PO, Eoghan O. 2015. An Essential Role for Coagulase in *Staphylococcus aureus*; Biofilm Development Reveals New Therapeutic Possibilities for Device-Related Infections. *The Journal of Infection Diseases* 12:_1883-1893.
- Marra A. 2014. Animal Models in Drug Development for MRSA. Dalam Yinduo J (ed.), *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Protocol, Methods in Molecular Biology*. Second edition. Springer Science Business Media LLC Hlm. 333-344.
- Morley P . 2004. Surveillance for nosocomial infections in veterinary hospitals. *Vet Clinics of North America: Equine Practice* 20: 561–576.
- Murphy K. 2017. *Janeway's Immunobiology*. 9th Edition. New York USA. Garland Science, Taylor & Francis Group. Hlm. 39-48
- Portou MJ, Baker D, Abraham D, Tsui J. 2015. The Innate Immune System, Toll- Like Receptors and Dermal Wound Healing: A Review. *Vascular Pharmacology Journal* 71: 31-36.
- Rai M, Kon K. 2013. *Fighting Multidrug Resistance with Herbal Extracts, Essential Oils, and Their Components*. New York USA: Elsevier Inc. Hlm. 65-94.
- Vecchio D, Dai T, Liyi H, Lia F, Gabrio R, Michael RH. 2013. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion. *J Biophotonics* 6(9): 733–742.