

Pengaruh Pemberian Kortikosteroid Terhadap Proses Penyembuhan Luka pada Mencit (*Mus Musculus*)

Muhamad Febry¹, Aswiyanti Asri¹, Laila Isrona²

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas¹

Bagian Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang²

ABSTRAK

Latar belakang

Proses penyembuhan luka terjadi melalui beberapa tahapan dan dipengaruhi berbagai faktor lokal dan sistemik seperti benda asing, nutrisi, konsumsi obat-obatan. Kortikosteroid banyak digunakan secara bebas oleh masyarakat untuk berbagai tujuan. Penggunaan kortikosteroid dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka, dengan cara menurunkan proses pembentukan fibroblas, menurunkan jumlah gerakan dan fungsi leukosit, mengurangi pergerakan polimorfonuklear (PMN) keluar dari kompartemen vaskular, dan mengurangi jumlah sirkulasi limfosit, monosit, dan eosinofil, terutama dengan meningkatkan gerakan sel radang keluar dari sirkulasi. Tujuan penelitian ini untuk melihat perbedaan proses penyembuhan luka secara histopatologi pada mencit (*Mus musculus*) yang diberi kortikosteroid dengan jangka pemberian yang berbeda.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimen dengan desain *post test only controlled group* yang menggunakan 18 ekor mencit putih (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol, perlakuan 1 dan perlakuan 2. Kelompok perlakuan 1 diberikan kortikosteroid dalam bentuk preparat deksametason dengan dosis 16 mg/kg/bb selama 10 hari, sedangkan kelompok perlakuan 2 diberikan deksametason dosis yang sama, selama 30 hari. Pada hari terakhir pemberian deksametason, semua kelompok, termasuk kontrol dilakukan luka insisi di punggung sepanjang 2 cm. Setelah hari ke-9 pembuatan luka, mencit diterminasi untuk diambil jaringan luka, dan dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk menilai pembentukan jaringan granulasi dengan menghitung jumlah pembuluh darah baru, fibroblast dan sel radang menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400 kali pada 3 lapangan pandang.

Hasil

Neovaskularisasi yang terbentuk pada kelompok kontrol lebih sedikit dibandingkan kelompok perlakuan, sebaliknya jumlah fibroblast lebih banyak ditemukan pada kelompok kontrol. Jumlah netrofil pada kelompok kontrol lebih sedikit dibandingkan kelompok perlakuan dan sebaliknya jumlah limfosit lebih banyak ditemukan pada kelompok kontrol dibanding perlakuan. Setelah dilakukan uji statistik menggunakan uji *One Way ANOVA* didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok pada jumlah neovaskuler, fibroblas, neutrofil, limfosit, berturut-turut 0,007; 0,025; 0,009; <0,001 ($p < 0,05$).

Kesimpulan

Paparan kortikosteroid sebelum terjadinya luka menunjukkan perbedaan yang bermakna pada proses penyembuhan luka, yang terlihat dari komponen jaringan granulasi yang ditemukan dibanding kelompok yang tidak diberi kortikosteroid. Demikian juga, makin lama paparan kortikosteroid diberikan, akan lebih memperlambat proses penyembuhan luka.

Kata kunci: Kortikosteroid, penyembuhan luka, neovaskuler, fibroblas, neutrofil, limfosit.

ABSTRACT

Background

The process of wound healing is consisted of several steps and influenced by local and systemic factors, such as foreign bodies, nutrition, and drugs consumption. Corticosteroid widely used by people for many purposes. Corticosteroid is able to influence wound healing process by decreasing the fibroblast formation, decrease the motility and function of leucocytes, decrease the movement of polymorpho nuclear cells from the vascular compartment and decrease the lymphocyte, monocyte and eosinophil cells number in circulation, mainly by increasing the movement of inflammatory cell comes out from circulation. The objective of this study is to determine the difference of wound healing process in mice (*Mus musculus*) based on histopathological features that are given different duration of corticosteroid.

Methods

This experimental study was design by post test only controlled group using 18 mice (*Mus musculus*) that were divided into 3 groups, the control group, 1st intervention group and 2nd intervention group. The 1st intervention group was given dexamethasone, 16 mg/body weight for 10 days. The 2nd intervention group was given dexamethasone on the same dose for 30 days. Incision was done on the last day of dexamethason giving to all groups, include the control group. At the 9th day after incision the mice were terminated to take the wound tissues and examined histological features of granulation tissue formation by neovascularisation, fibroblast and inflammatory cells count using light microscope in 3 microscopic 40 x fields.

Results

This study found that the neovascularisation in control group is lowest than treatment groups but fibroblast cells count is higher in treatment groups. We also found that neutrophil cells count is lowest in control group than treatment groups and lymphocytes cells is more higher in treatment groups. There were statistically significant difference between control and treatment groups of the number of neurovascular, fibroblast, neutrofil and lymphocyte in sequences (0.007; 0.025; 0.009; <0.001 ($p < 0.05$).

Conclusion

Corticosteroid exposure before incision shown significant difference in wound healing process, as demonstrated by component of granulation tissue. The longer the corticosteroid consumption, the longer the wound healing process will be.

Key words : Corticosteroid, wound healing process, neovascular, fibroblast, neutrophil, lymphocyte.

PENDAHULUAN

Luka adalah rusak atau hilangnya jaringan tubuh yang terjadi karena adanya berbagai faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh seperti faktor fisik (suhu), kimia, mekanik (trauma, gigitan, tusukan dan sebagainya), mikroba dan imunologik. Respon tubuh setelah terjadi luka diatur sedemikian rupa dalam proses yang disebut penyembuhan luka, yang terdiri atas beberapa tahapan yang cukup kompleks. Pada awal terjadinya luka, akan dimulai dengan fase hemostasis, dilanjutkan dengan fase inflamasi, kemudian proliferasi, dan terakhir fase remodeling. Fase-fase ini dipengaruhi oleh berbagai interaksi seluler, serta diatur oleh pelepasan sinyal-sinyal kimia lokal seperti sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan faktor penghambat.^{1,2}

Setiap fase penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor kimiawi tertentu, diantaranya pada fase hemostasis ditentukan oleh adanya beberapa faktor seperti trombosit, fibronektin, faktor von Willebrand, fibrinogen, serta faktor pembekuan lainnya. Pada fase inflamasi dipengaruhi oleh adanya neutrofil, sel mass, makrofag. Pada fase reepitelisasi dipengaruhi oleh fibroblast, kolagen, sel epitel, sel endotel, sedangkan pada fase remodeling dilanjutkan dengan proses penggabungan benang-benang kolagen dan pembentukan jaringan parut, serta masih banyak lagi pengaruh faktor-faktor lain dalam proses penyembuhan luka. Pada saat terjadi gangguan pada faktor-faktor kimiawi itu, akan menyebabkan terjadinya gangguan pada proses penyembuhan luka pada seseorang.³

Penggunaan kortikosteroid dalam waktu yang lama, lebih kurang 30 hari dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka, dengan cara menurunkan proses pembentukan fibroblas, menurunkan jumlah gerakan dan fungsi leukosit, mengurangi pergerakan polimorfonuklear (PMN) keluar dari kompartemen vaskular, dan mengurangi jumlah sirkulasi limfosit, monosit, dan eosinofil, terutama dengan cara meningkatkan gerakan sel radang keluar dari sirkulasi. Glukokortikoid juga menurunkan migrasi sel inflamasi (PMN, monosit, dan limfosit) ke fokus cedera, sehingga penggunaan kortikosteroid dalam waktu yang lama dapat meningkatkan kejadian infeksi, serta menyebabkan terjadinya komplikasi dari penyembuhan luka.⁴

National Surgical Quality Improvement Program Public di Amerika melakukan penelitian retrospektif pada tahun 2005-2008 terhadap 20.434 pasien yang menggunakan terapi kortikosteroid baik secara parenteral maupun oral. Dari penelitian tersebut didapatkan peningkatan kejadian infeksi dan komplikasi penyembuhan luka setelah operasi. Pada penelitian lain disebutkan bahwa terjadi peningkatan komplikasi penyembuhan luka pada pasien yang menggunakan kortikosteroid sebanyak 2-5 kali lipat dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan kortikosteroid. Namun, pada penelitian lain didapatkan hasil yang tidak signifikan terhadap komplikasi penyembuhan luka pada pasien yang menggunakan kortikosteroid dosis terapi dalam waktu yang singkat.⁵

Kortikosteroid dalam dunia kedokteran dikenal dengan obat dewa, karena hampir beberapa penyakit dapat diobati dengan obat ini, seperti pada artritis reumatoid, lupus eritematosus, asma bronkial, dan beberapa penyakit lainnya. Kortikosteroid dapat ditemukan dalam beberapa bentuk sediaan, antara lain oral, parenteral (IV, IM, intrasinovial, dan intralesi). Analog sintetik dari golongan kortikosteroid ini sangat beragam, salah satunya adalah deksametason.⁶

Deksametason (glukokortikoid sintetik) sebagai obat anti-inflamasi yang banyak beredar di masyarakat, umumnya digunakan untuk terapi pada artritis rheumatoid dan alergi. Harganya yang murah dan mudah didapat mengakibatkan obat ini masih menjadi andalan untuk terapi penyakit tersebut.⁷ Deksametason memiliki kemampuan dalam menanggulangi peradangan dan alergi kurang lebih sepuluh kali lebih hebat dari pada yang dimiliki prednison, sehingga bila seseorang menggunakan kortikosteroid, tanpa pengawasan seorang dokter, dapat meningkatkan efek samping penggunaan kortikosteroid, salah satunya pada proses penyembuhan luka.⁸ Penilaian pengaruh kortikosteroid terhadap penyembuhan luka, banyak dilihat secara makroskopik, namun sedikit penelitian yang menilai secara mikroskopis.

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh lamanya pemberian kortikosteroid terhadap penyembuhan luka, dengan menggunakan mencit sebagai hewan coba dan kemudian dilihat gambaran jaringan penyembuhan luka secara histopatologis.

METODE PENELITIAN

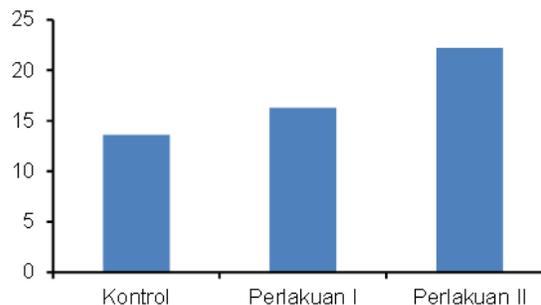
Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only control group design* menggunakan 18 ekor mencit putih (*Mus musculus*) yang telah dipilih secara acak sesuai dengan kriteria inklusi berumur 8-12 minggu, dengan berat badan 15-30 gram. Mencit dibagi kedalam 3 kelompok, masing-masing terdiri atas 6 ekor mencit. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol yang dilakukan luka insisi saja, kelompok perlakuan 1 dan 2 diberikan preparat kortikosteroid berupa injeksi deksametason subkutan di bagian tengkuk dengan dosis 16 mg/kg/bb per hari selama 10 hari (kelompok 2) dan 30 hari (kelompok 3). Pembuatan luka insisi pada kelompok perlakuan 1 dan 2 dilakukan sesudah pemberian kortikosteroid. Pembuatan luka insisi subkutan dilakukan dengan cara membuat luka sayatan sepanjang 2 cm menggunakan skapel sejajar dengan tulang belakang. Pada hari ke-9 setelah pembuatan luka insisi, mencit dikorbankan dan diambil jaringan luka untuk dilakukan pemeriksaan histopatologik menggunakan pewarnaan hematoxilin eosin dan dinilai pembentukan jaringan granulasi berupa jumlah neovaskularisasi, fibroblast, netrofil, lifosit dan makrofag. Penilaian pembentukan jaringan granulasi dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali pada tiga lapangan pandang kemudian diambil rata-rata.

Analisis data dilakukan secara bertahap, uji normalitas data dengan *shapiro wilk*, dilanjutkan dengan uji parametrik berupa uji *One-Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan penyembuhan luka dengan lamanya pemberian kortikosteroid sebelum terjadinya luka, kemudian diikuti uji *post-hoc LSD (Least Significant Difference)* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

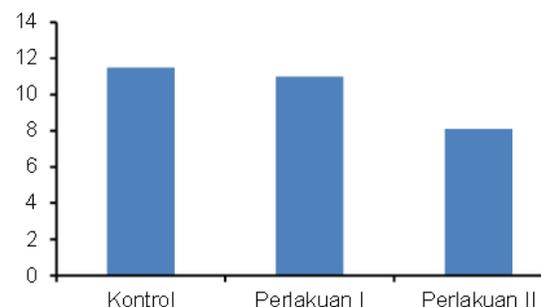
HASIL

1. Analisis Univariat

Grafik 1 menunjukkan jumlah pembuluh darah baru pada tiap kelompok. Pada kelompok kontrol rata-rata pembuluh darah sebanyak 13,1, sedangkan pada kelompok perlakuan pertama rata-rata pembuluh darah sebanyak 16,8, selanjutnya pada kelompok perlakuan kedua rata-rata pembuluh darah sebanyak 22,8.



Grafik 1. Rata-rata jumlah neovaskular.pada jaringan granulasi kelompok control dan perlakuan.



Grafik 2. Rata-rata jumlah fibroblast pada jaringan granulasi kelompok control dan perlakuan.

Grafik 2 menunjukkan jumlah fibroblas pada tiap kelompok. Pada kelompok kontrol rata-rata fibroblast sebanyak 11, untuk kelompok perlakuan pertama rata-rata fibroblast 10,5, sedangkan pada kelompok perlakuan kedua rata-rata fibroblas sebanyak 8,1.

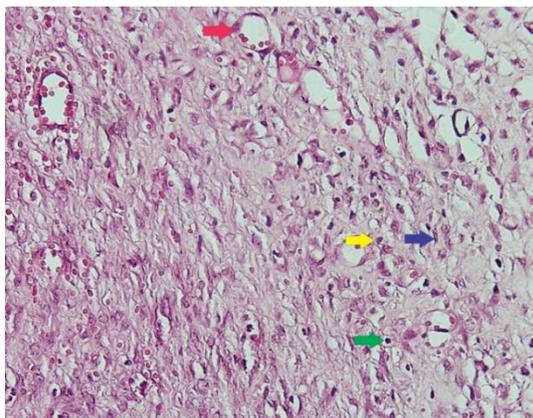
Tabel 1. Rata-rata jumlah sel radang pada jaringan granulasi masing-masing kelompok.

Kelompok	Nomor sampe l	Rata-rata jumlah		
		Neutro-fil	Limfo-sit	Makro-fag
Kontrol	1	4,6	12,3	0
	2	4,3	11,3	0
	3	4	12,3	0
	4	3,6	10,6	0
	5	2,3	13	0
Rata-rata kelompok		3,76	11,90	0
Perlakuan 1	1	12,3	10,3	0
	2	12,6	11,3	0
	3	13,6	9,3	0
	4	11,3	10	0
	5	13	10,6	0
Rata-rata kelompok		12,56	10,30	0
Perlakuan 2	1	15	3,3	0
	2	16	1,7	0
	3	16	6,7	0
	4	31,3	4,7	0
	5	4,7	9	0
Rata-rata Kelompok		16,60	5,08	0

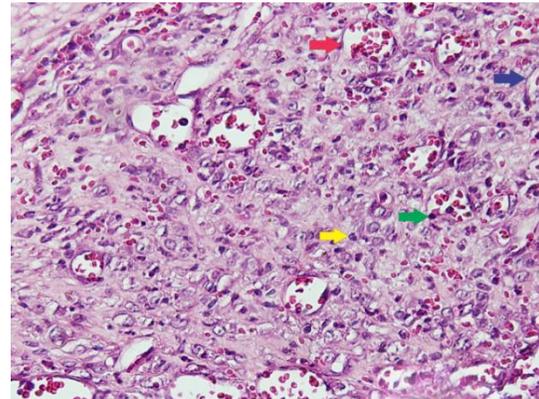
Tabel 1 menunjukkan jumlah netrofil pada kelompok kontrol lebih sedikit dibanding kelompok perlakuan 1 dan 2, sebaliknya dengan jumlah limfosit terbanyak adalah pada kelompok kontrol dibanding kelompok perlakuan 1 dan 2.

Tabel 2. Analisis perbedaan penyembuhan luka (neovaskuler, fibroblas, neutrofil, limfosit) tiap kelompok.

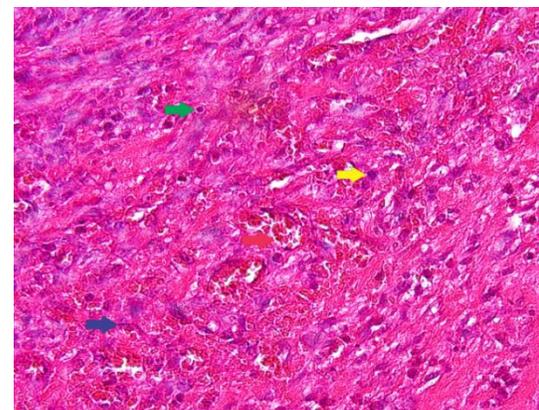
Kelompok	Nomor sampel	Rata-rata jumlah		
		Neutrofil	Limfosit	Makrofag
Kontrol	1	4,6	12,3	0
	2	4,3	11,3	0
	3	4	12,3	0
	4	3,6	10,6	0
	5	2,3	13	0
Rata-rata kelompok		3,76	11,90	0
Perlakuan 1	1	12,3	10,3	0
	2	12,6	11,3	0
	3	13,6	9,3	0
	4	11,3	10	0
	5	13	10,6	0
Rata-rata kelompok		12,56	10,30	0
Perlakuan 2	1	15	3,3	0
	2	16	1,7	0
	3	16	6,7	0
	4	31,3	4,7	0
	5	4,7	9	0
Rata-rata Kelompok		16,60	5,08	0



Gambar 1. Gambaran jaringan granulasi kelompok kontrol (sampel lima) pembesaran 400x (Rata-rata jumlah neovaskular(panah merah), fibroblast (panah biru), neutrophil (panah kuning), limfosit (panah hijau) berturut-turut 11; 13;2,3; 13; 0).



Gambar 2. Gambaran jaringan granulasi kelompok perlakuan 1 (sampel 1) pembesaran 400x (Rata-rata jumlah neovaskular (panah merah), fibroblast (panah biru), neutrophil (panah kuning), limfosit (panah hijau) berturut-turut 16,3; 10,3; 12,3; 10,3; 0).



Gambar 3. Gambaran jaringan granulasi kelompok perlakuan 2 (Sampel 4) pembesaran 400x (Rata-rata jumlah neovaskular (panah merah), fibroblas, (panah biru) neutrofil, (panah kuning), limfosit (panah hijau) berturut-turut 19,3; 5,7; 31,3; 4,7; 0).

2. Analisis Bivariat

Dari hasil uji *shapiro wilk* pada tabel didapatkan nilai semua kelompok baik kontrol maupun perlakuan dari keempat variabel yang dilihat yaitu ($p > 0,05$) sehingga dapat dikatakan semua data terdistribusi normal. Untuk mengetahui perbedaan penyembuhan luka dengan lamanya pemberian kortikosteroid sebelum terjadinya luka dilakukan analisa parametrik berupa uji *One-Way ANOVA* diikuti uji *post-hoc* *LSD (Least Significant Difference)*.

Tabel 2. Analisis perbedaan penyembuhan luka (neovaskuler, fibroblas, neutrofil, limfosit) tiap kelompok.

		N	Rerata±s.b	P
Neovaskuler	Kontrol	5	13,10 ± 0,54	0,007
	Perlakuan 1	5	16,78 ± 1,54	
	Perlakuan 2	5	22,20 ± 6,10	
Fibroblas	Kontrol	5	11,48 ± 0,76	0,025
	Perlakuan 1	5	11,04 ± 0,73	
	Perlakuan 2	5	08,08 ± 2,99	
Neutrofil	Kontrol	5	03,76 ± 0,90	0,009
	Perlakuan 1	5	12,56 ± 0,86	
	Perlakuan 2	5	16,60 ± 9,50	
Limfosit	Kontrol	5	11,90 ± 0,95	<0,001
	Perlakuan 1	5	10,30 ± 0,74	
	Perlakuan 2	5	05,08 ± 2,86	

Uji *one way anova*

Dari Tabel 2 dapat dilihat nilai p dari seluruh variabel yang diteliti yaitu neovaskuler, fibroblast, netrofil, dan limfosit berurutan 0,007; 0,025; 0,009; <0,001 ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna (lamanya) penyembuhan luka dengan pemberian kortikosteroid (sebelum luka) pada mencit (*Mus musculus*). .

Tabel 3. Hasil analisis uji Post-hoc LSD.

		Perbe- daan rerata	IK95%		P
			Mini- mum	Maksi- mum	
Neovaskuler	K vs P1	0,003	0,009	0,001	0,137
	P1 vs P2	0,005	0,010	0,000	0,037
	K vs P2	0,009	0,014	0,004	0,020
Fibroblas	K vs P1	0,000	0,002	0,003	0,710
	P1 vs P2	0,005	0,010	0,000	0,025
	K vs P2	0,009	0,014	0,004	0,012
Netrofil	K vs P1	0,009	0,016	0,001	0,027
	P1 vs P2	0,004	0,012	0,004	0,271
	K vs P2	0,013	0,020	0,005	0,003
Limfosit	K vs P1	0,002	0,001	0,004	0,183
	P1 vs P2	0,005	0,003	0,008	0,001
	K vs P2	0,007	0,004	0,009	<0,001

Uji post-hoc LSD dilakukan untuk melihat lebih rinci lagi perbedaan antar kelompok untuk setiap variabel yang dinilai. Berdasarkan tabel 3 secara keseluruhan terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok pada variabel-variabel yang dinilai, perbedaan yang tidak bermakna terdapat antara kelompok kontrol dan perlakuan satu terhadap neovaskuler, fibroblas, dan limfosit yaitu (p) 0,137; 0,710; 0,183 ($p > 0,05$), kemudian antara kelompok perlakuan satu dan perlakuan dua terhadap netrofil yaitu (p) 0,271 ($p > 0,05$).

DISKUSI

Setelah dilakukan pemeriksaan pada seluruh jaringan graulasi pada hari ke-9 setelah luka, didapatkan kelompok kontrol memiliki jumlah pembuluh darah baru yang lebih sedikit dibandingkan kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 (Grafik 1). Hal ini disebabkan oleh penurunan pembentukan pembuluh darah baru pada luka sesudah hari ke-7, yang menunjukkan bahwa telah terbentuk jaringan granulasi lengkap, selain itu luka telah memasuki fase proliferasi di mana fibroblas akan segera digantikan oleh matriks kolagen dan pembuluh darah baru berkurang melalui proses apoptosis, dan bersiap memasuki fase remodeling.⁹ Pada kelompok perlakuan 1 dan 2 masih didapatkan jumlah pembuluh darah baru dalam jumlah yang lebih banyak dibanding kelompok kontrol, hal ini terjadi karena kortikosteroid akan menghambat proses reepitelisasi, menurunkan respon pembentukan fibroblas, serta menghambat sintesis kolagen dan maturasi jaringan luka, sehingga luka mengalami keterlambatan untuk memasuki fase remodeling.¹⁰ Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF)-2, *angiopoietin-1* dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis. Hal yang menarik dari fase proliferasi ini adalah bahwa pada suatu titik tertentu, seluruh proses yang telah dijabarkan di atas harus dihentikan. Fibroblas akan segera menghilang segera setelah matriks kolagen mengisi kavitas luka dan pembentukan neovaskular akan menurun melalui proses apoptosis. Kegagalan regulasi pada tahap inilah yang hingga saat ini dianggap sebagai penyebab terjadinya kelainan fibrosis seperti jaringan parut hipertrofik, di mana setelah terjadinya luka, biasanya akibat pembedahan dan trauma termal akan terbentuk jaringan parut pada daerah kulit yang berwarna dan terbatas pada jaringan yang rusak.^{11,12}

Terdapat peningkatan fibroblas yang bermakna pada keseluruhan kelompok ($p < 0,05$), tidak ditemukan perbedaan bermakna jumlah fibroblas antara kelompok kontrol dan perlakuan 1 namun didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan 2. Hal ini berarti pemberian kortikosteroid selama 30 hari sebelum luka akan mempengaruhi jumlah fibroblas, namun tidak berpengaruh pada kelompok yang diberikan kortikosteroid selama 10

hari. Temuan ini sesuai dengan studi kepustakaan yang dilakukan oleh Wang AS pada tahun 2012 di mana pasien yang mendapatkan kortikosteroid dalam waktu kurang dari 10 hari, tidak memiliki efek yang bermakna secara klinik terhadap proses penyembuhan luka. Pada pasien yang menggunakan kortikosteroid dalam waktu yang lama, paling sedikit selama 30 hari sebelum tindakan pembedahan, terjadi keterlambatan penyembuhan luka 2 sampai 5 kali dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan kortikosteroid. Komplikasi kortikosteroid terhadap penyembuhan luka sangat bergantung pada dosis, lama pemakaian, penyakit penyerta, dan jenis pembedahan yang dilakukan.⁵

Pada kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 masih ditemukan netrofil dalam jumlah banyak dan limfosit dalam jumlah yang lebih sedikit (Tabel 1), di mana seharusnya pada hari ke-9 setelah luka telah terjadi penurunan jumlah netrofil, pada jaringan luka. Sedangkan pada kelompok kontrol terjadi penurunan jumlah netrofil, serta peningkatan jumlah limfosit, hal ini menandakan bahwa infeksi akut pada luka telah dilalui, sedangkan jumlah limfosit menandakan fase penyembuhan luka siap menuju ke fase berikutnya, sehingga proses penyembuhan luka pada kelompok kontrol lebih baik dibandingkan kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2. Pada penyembuhan luka yang baik, limfosit dan *mast cell* merupakan sel terakhir yang bergerak menuju luka dan dapat ditemukan setelah hari ke-5 pasca cedera, meskipun peran keduanya masih belum jelas hingga saat ini.¹²

Pada penelitian ini makrofag sulit ditemukan, hal ini mungkin disebabkan pengamatan jaringan granulasi dilakukan pada hari ke-9 sesudah luka. Menurut kepustakaan, dalam waktu 2-3 hari sesudah luka, populasi sel radang didominasi oleh monosit. Monosit dalam sirkulasi akan datang ke tempat luka, berdiferensiasi menjadi makrofag dan bergabung dengan makrofag setempat, memulai proses penyembuhan luka. Makrofag merupakan sel dominan pada hari ke-2 fase inflamasi, menggantikan sel polimorfonuklear. Hipoksia jaringan yang terjadi pada luka akan mengaktifasi makrofag untuk memicu proses angiogenesis, dan bersiap memasuki fase proliferasi.¹⁴

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan penyembuhan luka yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan 2.; namun dibandingkan antara kelompok kontrol dan perlakuan 1, hanya jumlah netrofil yang menunjukkan perbedaan bermakna sedangkan antara kelompok perlakuan 1 dan 2 didapatkan perbedaan bermakna antara jumlah neovaskular, fibroblas dan limfosit. Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa pemberian kortikosteroid sebelum luka, terutama pemberian jangka lama (30 hari) akan memperlambat penyembuhan luka yang dibuktikan dengan jumlah neovaskular, fibroblas, limfosit dan netrofil pada jaringan granulasi luka insisi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stephanie RG, Robert FD. Wound Healing Primer. Surg Clin N Am. 2010;90:11: 33-46.
2. Sjamsuhidajat R, Wim DJ. Luka. In Lisa YH, Hardisiswo S, Bisono, editors, Buku Ajar Ilmu Bedah, ed 3, Jakarta: EGC; 2005: 95-120.
3. Diegelmann RF, Evans MC, Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front Biosci. 2004; 9: 283-9.
4. David GG, Dolores S. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Ed 8. McGraw-Hill Companies. 2007; 285-325
5. Wang, AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: Clinical considerations in the perioperative period. Am J Surg. 2013; 206: 410-7.
6. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan Terapi. Ed 5. Jakarta: Gaya Baru; 2007; hal.496-516.
7. Samsuri, Rahardjo, Sudjarwo. The influences of dexamethasone sodium phosphate to Insulin and Glucose level in young male rats body (*Rattus norvegicus*).2011; 3: 1-2.
8. Katzung GB. Farmakologi Dasar dan Klinik; penerjemah dan editor: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. ed 8. Jakarta: Salemba Medika; 2002; hal. 582-90.
9. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous Wound Healing. N England Med. 1999; 341: 738-54
10. David MP, Douglas DR. A comprehensive review of the adverse effects of systemic

- corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43: 753-68.
11. Chaula LS. Penggunaan Silicone Gel Sheet pada Keloid dan Jaringan Parut Hipertrofik. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2007; 57; 60-2.
 12. Gurtner GC. Wound healing, normal and abnormal. In: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL. (Eds). *Grabb and Smith's plastic surgery.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2007; 15-22.
 13. Di Pietro LA, Burns AL. (Eds). *Wound Healing: Methods and Protocols. Methods in Molecular Medicine.* Totowa, NJ: Humana Press, Electronic book; 2003; 17-53.
 14. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Diseases.* 2004; 32: 88-94.