Perbandingan Pengaruh LIDC yang Dikombinasi dengan Argentum dan Antibiotik untuk Proses Penyembuhan Luka Terinfeksi

Yoyos Dias Ismiarto, Anita Kurniawati, Arnold David Pardamean

Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Abstrak

Luka terinfeksi menjadi salah satu faktor yang dapat meningkatkan morbiditas pasien ortopedi, termasuk mempengaruhi lamanya rawat inap, biaya, kepuasan pasien, keberhasilan pasca operasi, dan komorbiditas terkait lainnya. Resistensi antibiotik menyebabkan penyembuhan luka menjadi terhambat. Tujuan penelitian ini menemukan pengobatan alternatif untuk menangani luka yang terinfeksi dengan meminimalkan penggunaan antibiotik. Disain penelitian prospektif eksperimental dengan Rancang Acak Lengkap (RAL) menggunakan 16 kelinci Selandia Baru dengan luka yang diinokulasi *Staphylococcus aureus*. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang hanya diberi antibiotik (A) dan kelompok yang diberi gabungan argumentum (Ag) dan LIDC (B). Hasil diperoleh pada hari ke-6 dan ke-14 dengan mengukur kadar FGF-2, FGF-7, jumlah fibroblas dan laju kontraksi luka. Data diolah secara statistik menggunakan Uji Kruskal Wallis dengan SPSS 2.0. Penelitian ini dilakukan pada September 2017 di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Hasil penelitian terdapat peningkatan yang signifikan dari kadar FGF-2, FGF-7, dan laju kontraksi luka dengan menggunakan kombinasi Ag dan listrik. Selain itu, penggunaan Ag dan kombinasi listrik dapat menekan pertumbuhan koloni bakteri. Pengelolaan luka terinfeksi dengan menggunakan Ag dan LIDC menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pengobatan menggunakan antibiotik

Kata Kunci : Argentum, FGF-2, FGF-7, LIDC, Laju Kontraksi Luka

A Comparison the Effect of LIDC Combined with Argentum and Antibiotic for Infected Wound Healing Process

Abstract

Infected wounds become one of many factors that can enhance morbidity in orthopedic patients, such as increasing of hospitalization, costs, decreasing patient satisfaction, postoperative success, and other associated comorbidities. Bacterial resistance to antibiotics made managing infected wound becomes more complex. The aim of this research is to find alternative treatment to manage infected wounds by minimizing the usage of antibiotics. Methods This is an experimental laboratory research using wounded and inoculated 16 New Zealand rabbits with Staphyloccocus aureus and were randomly divided into two groups, the first group was given antibiotics only (A) and the second group was given Ag combined with LIDC (B). The results were observed on the 6th and 14th day of the treatment by measuring FGF-2 level, FGF-7 level, fibroblast level and wound contraction rate. All data were analyzed using Kruskal Wallis SPSS. The research was done on March 2017 in Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung. Results There is a significant increment of FGF-2 Level, FGF-7 Level and the wound contraction rate by using the combination of Ag and electricity. Moreover, the usage of Ag and electricity combination may suppress the growth of bacterial colonies. Discussion Managing infected wounds with the treatment using Ag and electricity combination shows better results compared to the treatment using antibiotics

Keywords : Argentum, FGF-2, FGF-7, LIDC, Wound Contraction Rate

Korespondensi:
Dr. Yoyos Dias Ismiarto, dr., SpOT(K)., M.Kes., CCD
Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung
Jl. Prof. Dr Eykman No. 38 Bandung 40161
***Mobile* : 0818610240**
Email : yosismiarto@gmail.com

Pendahuluan

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang normal dalam tubuh. Proses penyembuhan luka terdiri dari empat fase yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling sesuai dengan perjalanan waktunya. Gangguan dari fase tersebut dapat menyebabkan penyembuhan luka akut menjadi tertunda sehingga dapat menyebabkan luka kronis. Mekanisme gangguan penyembuhan luka sebagian besar terkait dengan iskemia, diabetes melitus, atau gangguan aliran vena. [1,9,11]

Penggunaan antibiotik yang luas dan tidak terkontrol dapat mengakibatkan peningkatan tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotik. Hal ini menyebabkan terhambatnya penyembuhan luka sehingga meningkatkan biaya yang diperlukan untuk manajemen luka yang terinfeksi.[1,9,11,12] Dengan demikian, diperlukan peningkatkan aplikasi dan pengembangan antiseptik topikal untuk mengendalikan masalah yang mungkin timbul dari resistensi bakteri terhadap antibiotik. Zat yang digunakan sebagai antiseptik topikal dan diteliti dalam penelitian ini adalah argentum (Ag) atau perak. Perak dapat mempengaruhi enzim bakteri sehingga mampu menginhibisi pertumbuhan bakteri. Perak mampu berinteraksi dengan asam nukleat yang dapat mempengaruhi DNA mikroba dengan demikian dapat menurunkan kemungkinan bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik.[2]

Golongan sefalosporin generasi pertama merupakan antimikrobial spektrum luas yang dapat mengeradikasi bakteri gram negatif dan gram positif termasuk di antaranya *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin. Cefazolin merupakan salah satu obat yang termasuk dalam golongan sefalosporin generasi pertama yang sering digunakan untuk mengatasi infeksi *Staphylococcus aureus*. Cefazolin dapat menginaktivasi pembentukan dinding sel bakteri sehingga mampu bersifat sebagai bakterisidal.[12] Penelitian ini bertujuan mempelajari efek stimulasi listrik pada luka yang terinfeksi. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mengenai efek penggunaan stimulasi listrik untuk membantu penyembuhan luka kronis telah dilakukan sejak 1960-an. Efek dari stimulasi listrik pada luka dapat merangsang sintesis DNA dan kolagen, memandu pergerakan sel epitel, fibroblas dan endotel ke dalam luka, memperlambat pertumbuhan beberapa patogen luka serta meningkatkan daya tarik dari bekas luka luka.[3] Empat jenis stimulasi listrik yang digunakan untuk mengobati luka kronis adalah *Low-intensity direct current* (LIDC), *Low-voltage pulsed current* (LVPC), *Alternating current* (AC) dan *Transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS).[4]

Dalam penelitian ini, digunakan *LIDC* sebagai stimulasi listrik untuk luka karena *LIDC* merupakan arus pertama yang digunakan dalam manajemen luka[6] dan telah teruji dalam penelitian yang melibatkan hewan bahkan manusia. Selain itu melalui penelitian ini diharapkan dapat diketahui apakah *LIDC* yang dikombinasikan dengan Ag akan memberikan efek yang lebih baik pada penyembuhan luka dibandingkan dengan kelompok yang hanya menggunakan antibiotik.

Metode

Penelitian ini menggunakan 16 kelinci Selandia Baru yang sehat dengan kriteria inklusi berusia 3-4 bulan, memiliki berat 3-4 kg, dengan luka yang terinfeksi oleh berjumlah lebih dari 10^5 CFU / gram. dan menjalani perawatan yang sama. Luka yang dibuat merupakan luka *full-thickness* pada tubuh kelinci, kemudian luka tersebut diinokulasi oleh *Staphylococcus aureus* hingga mencapai > 10^5 CFU / gram.

Subjek penelitian kemudian dibagi ke dalam dua kelompok masing-masing berjumlah 8 kelinci yang terbagi secara Rancang Acak Lengkap (RAL), yaitu kelompok A diberi antibiotik Cefazolin dengan dosis intramuskular 30 mg / kgBB / hari pada otot paha dengan dua dosis terbagi dan kelompok B diberikan *LIDC* yang dikombinasikan dengan lembaran Ag nanopartikel pada permukaan luka.

Pada hari ke-6 dan ke-14 penelitian, dilakukan pengumpulan data dengan cara mengukur FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor*) dan FGF-7, jumlah fibroblast, dan laju kontraksi luka. Selanjutnya dilakukan Uji Normalitas pada data yang diperoleh. Data yang terkumpul kemudian diolah secara statistik dengan Uji Kruskal Wallis menggunakan Aplikasi SPSS 2.0. Disain penelitian ini merupakan prospektif eksperimental dengan Rancang Acak Lengkap (RAL).

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret tahun 2017 di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung dan telah disetujui oleh Komite Etis Rumah Sakit Hasan Sadikin.

Hasil

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji statistik, ditemukan bahwa efek pengobatan menggunakan antibiotik dibandingkan dengan *LIDC* dikombinasikan dengan kadar protein Ag untuk FGF-2 dan FGF-7 dan jumlah fibroblast tidak terdistribusi secara normal.

Tabel 1 Tingkat Indikator Sebelum dan Sesudah Aplikasi *LIDC* Dikombinasikan dengan Ag Dibandingkan dengan Pemberian Antibiotik

Indikator	Aplikasi *LIDC* + Ag	Pemberian Antibiotik
Kadar Protein FGF-2	23,5±1,9 pg/mL	20,88±2,28 pg/mL
Kadar Protein FGF-7	33.65±2.85 pg/mL	31,950±2,4859 pg/mL
Jumlah Fibroblas	4,75±0,85 sel/µL	4,25±1,28 sel/µL
Kolonisasi Bakteri	131,37±31,70 cfu/gram	154,52±64,25 cfu/gram
Laju Kontraksi Luka	1,25±0,67 mm^2/Minggu	1,042±0,509 mm^2/Minggu

Aplikasi LIDC yang dikombinasikan dengan Ag menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan antibiotik, yang mana terdapat peningkatan kadar FGF-2, FGF-7 dan jumlah fibroblast, serta laju kontraksi luka. Namun ada perbedaan yang terjadi pada pembentukan CFU, yang mana antibiotik memiliki hasil yang lebih baik untuk menurunkan angka CFU dibandingkan dengan aplikasi LIDC yang dikombinasikan dengan Ag.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat peningkatan kadar protein FGF-2 pada kelompok dengan aplikasi LIDC yang dikombinasikan dengan Ag dibandingkan dengan kelompok lain (23,5 ± 1,9 pg / mL vs 20,88 ± 2,28pg / mL). Hasil yang lebih baik ditunjukkan pada tingkat FGF-7 dibandingkan dengan kelompok lain (33,65 ± 2,85 vs 31.950 ± 2.4859 pg / mL). Terdapat peningkatan jumlah fibroblas yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok lain (4,75 ± 0,85 sel / µL vs 4,25 ± 1,28 sel / µL). Grup A juga memberikan rasio kontraksi kecepatan luka yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok lain (1,25 ± 0,67 mm2 / minggu dibanding 1,042 ± 0,509 mm2 / minggu). Semua kelompok mengalami penurunan untuk CFU pada pemeriksaan hari ke 6, dan penurunan CFU yang lebih baik untuk kelompok A pada hari ke-14 pemeriksaan dibandingkan dengan kelompok ather (131,37 ± 31,70 cfu / gram dibanding 154,52 ± 64,25 cfu / gram).

Ada korelasi positif yang kuat antara FGF-2 (r = 0,71, p≤0,00), tingkat FGF-7 (r = 0,63. P≤0,00), jumlah fibroblast (r = 0,715, p≤0,000), dan jumlah koloni (r = -0,67, p≤0,00), dan ada hubungan fungsional yang kuat antara penyembuhan luka yang terinfeksi dengan peningkatan FGF-2 (r2 = 0,514), FGF-7 (r2 = 0,403), jumlah fibroblast (r2 = 0,511), dan penurunan jumlah koloni (r2 = 0,458).

Tabel 2 Korelasi Antara Kadar FGF-2, FGF-7, Jumlah Fibroblast, dan Jumlah Koloni dengan Laju Kontraksi Luka pada Hari Ke-14

Indikator	Korelasi	
	r	p
Kadar Protein FGF-2	r = 0.71	P ≤0.00
Kadar Protein FGF-7	r = 0.63	P ≤0,00
Jumlah Fibroblas	r = 0.715	P ≤0.000
Kolonisasi Bakteri	r = -0.67	P ≤0.00

Pembahasan

Proses penyembuhan memiliki waktu dan fase tersendiri. Gangguan sebagian atau semua fase akan mempengaruhi penyembuhan luka. Faktor yang paling menghambat proses penyembuhan luka adalah infeksi.[1,9,11] Kulit normal memiliki perbedaan konsentrasi ion yang menghasilkan arus listrik sekitar 10-60 Mv pada lapisan epidermal.[6] Arus ini memiliki peran untuk meningkatkan penyembuhan oleh mekanisme *Galvanotaxis* dimana terjadi perubahan dalam membran plasma dan memungkinkan untuk mempengaruhi redistribusi protein, dan secara langsung bermigrasi berbagai jenis sel, seperti sel endotel dan keratinosit, sehingga meningkatkan reepitelisasi.[6] LIDC dapat mempertahankan arus kulit endogen yang membantu proses penyembuhan. Terapi ini relatif mudah dan murah untuk digunakan.

Argentum memiliki efek antiseptik topikal yang dapat mengatasi infeksi dengan mengurangi jumlah mikroorganisme pada luka dan jarang menyebabkan resistensi. Argentum bekerja dengan mendenaturasi protein pada bakteri, mengganggu mekanisme pencernaan, mengurangi metabolisme, dan menghambat pertumbuhan. Selain itu diketahui bahwa Ag memiliki efek terhadap DNA bakteri.[7,8]

Saat ini tidak banyak penelitian yang menyelidiki kombinasi LIDC dan Ag, sehingga diharapkan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut guna menjadikannya standar untuk perawatan luka. Kemampuan layanan kesehatan untuk melakukan teknik ini dan ketersediaan produk masih merupakan masalah utama sehingga diharapkan di kemudian hari ketersediaan produk dapat ditingkatkan.

Melalui penelitian ini dapat disimpulkan bahwa aplikasi LIDC dikombinasikan dengan Ag meningkatkan kadar FGF-2, FGF-7, jumlah fibrolblas, dan laju kontraksi luka serta mengurangi koloni bakteri.

Daftar Pustaka

1. Guo S., DiPietro L. *Factors Affecting Wound Healing. Critical reviews in oral biology & medicine*. J Dent Res 89(3):219-229, 2010.
2. Percival SL BP, Dolman J. *Antimicrobial Activity of Silver Containing Dressings on Wound Microorganisms Using an In Vitro Biofilm Model.* Int Wound J. 2007; 4: 186-91.
3. Ramadan A EM, Zyada R. *Effect of Low-Intensity Direct Current on The Healing of Chronic Wounds: A Literature Review.* J Wound Care. 2008; 17: 292-6.
4. Thakral G., LaFontaine J., *et al. Electrical stimulation to accelerate wound healing. Coaction Publishing. Diabet Foot Ankle.* September 2013.
5. Castelano J., *et al. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. Blackwell Publishing.* Int Wound J 2007;4:114–122.
6. Constantin C., *et al. Low-intensity Electrical Stimulation in Wound Healing: Review of the Efficacy of Externally Applied Currents Resembling the Current of Injury. Open Access Journal of Plastic Surgery*. 2008.
7. Konop M., *et al. Certain Aspects of Silver and Silver Nanoparticles in Wound Care: A Minireview. Hindawi Publishing Corporation Journal of Nanomaterials*. 2016.
8. Graham C. *The role of silver in wound healing. British Journal of Nursing (Tissue Viability Supplement)* 2005;14,19.
9. Siegel HJ. *Management of Open Wounds; Lessons from Orthopedic Oncology. Research Gate.* 2014; 45: 99-107.
10. Sussman G. *Antimicrobial resistance relating to wound management and infection. Journal of the Australian Wound Management Association.* Vol. 24:4. 2016.
11. Hani Sinno SP. *Complements and the Wound Healing Cascade: An Updated Review. Plastic Surgery International.* 2013: 1-7
12. Nicolau DP. Silberg B. *Cefazolin potency against methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a microbiologic assessment in support of a novel drug delivery system for skin and skin structure infections. Infect Drug Resist.* 2017. 10: 227–230.