

EKSPRESI INTERLEUKIN 1 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA PADA PEMBERIAN ROPIVACAINE DI SEKITAR LUKA TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA

Ardiansyah, Arie Utariani, Christrijogo Sumartono, Bambang Pujo Semedi dan Imam Susilo

Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Tengah, Indonesia

Email: imam_susilo@fk.unair.ac.id, arieutariani1955@gmail.com, christanest@yahoo.com, bpsemedi@gmail.com, dan imam_susilo@fk.unair.ac.id

INFO ARTIKEL

Diterima: 2 Februari 2021

Diterima dalam bentuk revisi:
05 Februari 2021

Diterima dalam bentuk revisi:
15 Februari 2021

Keywords:

Ropivacaine; IL-1; TNF- α
Dan Wound healing.

ABSTRACT

Background: Wounds are a disruption of tissue integrity due to trauma. Inadequate post-traumatic pain management, like surgery, will result in impaired wound healing. One of the important factors in wound healing in the acute phase in the first 3 days is the expression of Tumor Necrosis Factor (TNF)- α dan Interleukin (IL)-1. TNF- α dan IL-1 β are two main inflammatory cytokines that work synergistically to amplify the inflammatory response and they have the effect of accelerating wound healing. Pain can increase β endorphins by the anterior pituitary gland and have the effect of suppressing macrophages, so that their activity decreases. This decrease results in decreased activity of cytokines released by macrophages such as TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF β ; So that it can inhibit wound healing. The aim of this study was to prove the effect of ropivacaine infiltration injection in increasing IL-1 and TNF- α expression in the wound healing process. Methods: 24 male Wistar rats were divided into 2 groups (Treatment groups (P) and Control groups (K)), then superficial-thickness incisional wound was made on the back of each rat. The control group was not given ropivacaine infiltration injection, while the treatment group was given. Each group was divided into 2 sub-groups, each consisting of 6 mice, terminated on the 3rd and 7th day. Then a histopathological evaluation was performed to determine whether there was an increase in IL-1 and TNF- α expression around the incision wound tissue. The collected data were then analyzed using the SPSS program. Results: The administration of ropivacaine infiltration in superficial-thickness incisional wounds improved wound healing characterized by the increase number of IL-1 and TNF- α expression in day 3 after incision. Conclusion: Injection of ropivacaine infiltration around the incision wound has a beneficial effect on the superficial wound healing process of Wistar rats at third day..

Kata Kunci:

Ropivacaine; IL-1; TNF- α
Dan Wound healing.

ABSTRAK

Latar Belakang: Luka merupakan gangguan integritas jaringan

akibat trauma. Penanganan nyeri pasca trauma yang tidak memadai, seperti pembedahan, akan mengakibatkan gangguan penyembuhan luka. Salah satu faktor penting dalam penyembuhan luka fase akut pada 3 hari pertama adalah ekspresi Tumor Necrosis Factor (TNF) - α dan Interleukin (IL) -1. TNF- α dan IL-1 β merupakan dua sitokin inflamasi utama yang bekerja secara sinergis untuk memperkuat respon inflamasi dan memiliki efek mempercepat penyembuhan luka. Nyeri dapat meningkatkan β endorfin oleh kelenjar hipofisis anterior dan mempunyai efek menekan makrofag, sehingga aktivitasnya menurun. Penurunan ini mengakibatkan penurunan aktivitas sitokin yang dilepaskan oleh makrofag seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF β ; Sehingga bisa menghambat penyembuhan luka. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh injeksi infiltrasi ropivacaine dalam meningkatkan IL-1 dan TNF- α ekspresi dalam proses penyembuhan luka. Metode: 24 ekor tikus Wistar jantan dibagi menjadi 2 kelompok (Kelompok Perlakuan (P) dan Kelompok Kontrol (K)), kemudian dibuat luka insisi ketebalan superfisial pada punggung masing-masing tikus. Kelompok kontrol tidak diberikan suntikan infiltrasi ropivacaine, sedangkan kelompok perlakuan diberikan. Setiap kelompok dibagi menjadi 2 sub kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit, diterminasi pada hari ke-3 dan ke-7. Kemudian dilakukan evaluasi histopatologi untuk mengetahui apakah terdapat peningkatan ekspresi IL-1 dan TNF- α di sekitar jaringan luka sayatan. Data yang terkumpul kemudian dianalisis dengan menggunakan program SPSS. Hasil: Pemberian infiltrasi ropivacaine pada luka insisi dengan ketebalan superfisial meningkatkan penyembuhan luka yang ditandai dengan peningkatan jumlah ekspresi IL-1 dan TNF- α pada hari ke 3 setelah insisi. Kesimpulan: Suntikan infiltrasi ropivacaine disekitar luka sayatan memiliki efek menguntungkan pada proses penyembuhan luka superfisial tikus Wistar hari ketiga.

Pendahuluan

Luka merupakan suatu gangguan integritas jaringan yang disebabkan oleh trauma, salah satunya ialah tindakan pembedahan dalam operasi, (Nagle et al., 2020). Proses penyembuhan luka terjadi dalam 3 fase, yaitu (1) fase inflamasi, (2) fase proliferative dan (3) fase remodelling, (Sunarso Sulistiawan et al., 2011). Proses regenerasi dan perbaikan jaringan terdiri dari urutan peristiwa molekuler dan seluler yang terjadi setelah permulaan lesi untuk mengembalikan jaringan yang rusak, (Gonzales, 2016). Pada tahap awal, terjadi ekstrasvasasi komponen darah yang bersifat

vasoaktif. Hal ini menyebabkan meningkatnya permeabilitas vaskular agar neutrofil (Polimorfonuklear (PMN)), platelet, dan protein plasma dapat menginfiltrasi luka, (Paul et al, 2015). Tumor Necrosis Factor (TNF) - α dan Interleukin (IL) -1 adalah dua sitokin inflamasi utama yang umumnya bekerja secara sinergis untuk memperkuat respon inflamasi. Selama perbaikan luka, TNF- α dan IL-1 terutama diekspresikan oleh neutrofil dan makrofag.

Salah satu teknik yang saat ini banyak diteliti ialah infiltrasi sekitar area insisi. Infiltrasi luka lokal anestesi (LA) dapat memiliki manfaat mempercepat

penyembuhan luka, (Abrao & da Fonseca, 2016), pemberian secara subkutan menunjukkan efek bakteristatik dan bakterisidal, (Bhaskar, 2015).

Infiltrasi anestesi lokal menggunakan Ropivacain dapat mengurangi intensitas nyeri dengan memblok Na Channel pada proses transmisi, hal ini menyebabkan penurunan sekresi hormon kortisol (glukokortikoid) dan menghilangkan salah satu faktor penghambat penyembuhan luka. Pada human dan animal trial menunjukkan efek toksik yang rendah, (Pramono et al., 2016). Nyeri dapat meningkatkan kadar β endorfin oleh kelenjar pituitari anterior dan menimbulkan efek untuk mensupresi makrofag sehingga aktifitasnya menurun. Penurunan ini mengakibatkan penurunan aktivitas sitokin-sitokin yang dilepaskan oleh makrofag seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF β ; Sehingga hal ini menghambat penyembuhan luka, (Pramono et al, 2016). Jika kualitas nyeri pasien berkurang, maka secara tidak langsung akan memungkinkan penyembuhan luka yang lebih cepat berdasarkan mekanisme diatas.

Data dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan bahwa mayoritas pasien dengan angka 59,2% mengalami nyeri pasca operasi kategori sedang-berat dalam 24 jam pertama pasca operasi, (Pangki Suwiknyo, 2017). Sedangkan data lain dari United State Institute of Medicine (USIM) menunjukkan bahwa 80% pasien yang menjalani operasi, 88% melaporkan tingkat nyeri sedang, berat, hingga ekstrim, (Gan et al., 2017).

Dari penjelasan tersebut, peneliti termotivasi untuk melakukan penelitian tentang pengaruh infiltrasi ropivacain sebagai obat anestesi lokal melalui proses hambatan rangsang nyeri, terhadap ekspresi IL-1 dan TNF- α yang merupakan faktor penting dalam proses penyembuhan luka.

Metode Penelitian

Sampel penelitian ini adalah luka akut pada kulit tikus Wistar. Hewan coba

merupakan tikus Wistar yang diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Pemilihan hewan coba dilakukan di Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

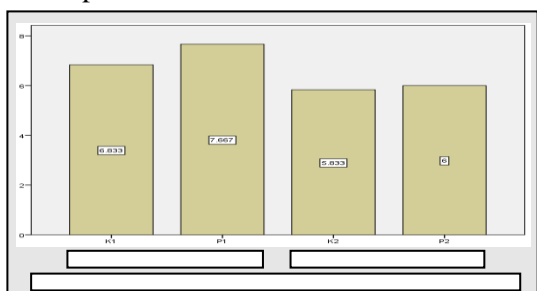
Kriteria inklusi sampel pada penelitian ini adalah: (1) Keturunan murni; (2) Umur dua sampai dua setengah bulan; (3) Berat badan 250-300 gram; dan (4) Tidak ada abnormalitas anatomis yang tampak. Hewan coba yang didapati sakit selama masa adaptasi 7 hari, dan/atau hewan coba berperilaku agresif, dalam pengamatan sering menyerang tikus lainnya, akan dieksklusi. Kejadian infeksi selama perlakuan berlangsung, dan/atau hewan coba mati selama perlakuan berlangsung, dikategorikan sebagai drop-out Jumlah atau besar sampel tikus wistar ditentukan menggunakan rumus Federer, dengan jumlah perlakuan (kelompok dalam penelitian ini) adalah 4, maka ditemukan hasil bahwa $n \geq 6$. Artinya, jumlah sampel tiap kelompok penelitian adalah 6; sehingga jumlah tikus wistar sebagai sampel adalah 24 ekor yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil dan Pembahasan

Pada hari ke-3, didapatkan hasil penghitungan rata-rata jumlah ekspresi IL-1 pada kelompok perlakuan (P1) sebanyak 7.67 (SD \pm 0,516), lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol (K1) sebanyak 6.83 (SD \pm 0,408). Sedangkan pada hari ke 7, didapatkan hasil penghitungan rata-rata jumlah ekspresi IL-1 pada kelompok perlakuan sebanyak 6.00 (SD \pm 0,632), lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol sebanyak 5.83 (SD \pm 0,753).

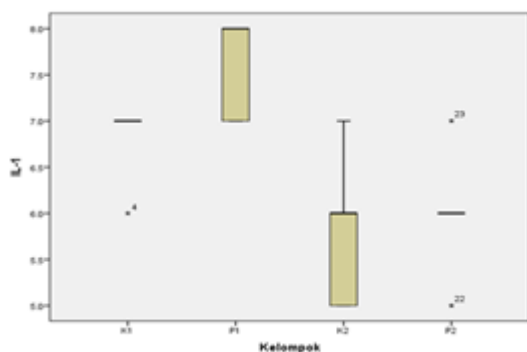
Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, dilakukan uji analisis statistik antar kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke-3 dan hari ke-7. Terlebih dahulu dilakukan uji normalitas pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji Kolmogorov-

Smirnov. Apabila hasil yang didapatkan nilai $p > \alpha = 0,05$, maka distribusi data adalah normal. Pada hari ke-3, kelompok kontrol didapatkan $p = 0,000$, dan kelompok perlakuan juga didapatkan $p = 0,002$. Sedangkan pada hari ke-7, kelompok kontrol didapatkan $p = 0,200$ dan kelompok perlakuan didapatkan $p = 0,036$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak semua data pada masing-masing kelompok berdistribusi normal.



Gambar 1

Diagram hasil rata-rata ekspresi IL-1 pada sekitar luka insisi tikus Wistar pada kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke-3 dan hari ke-7



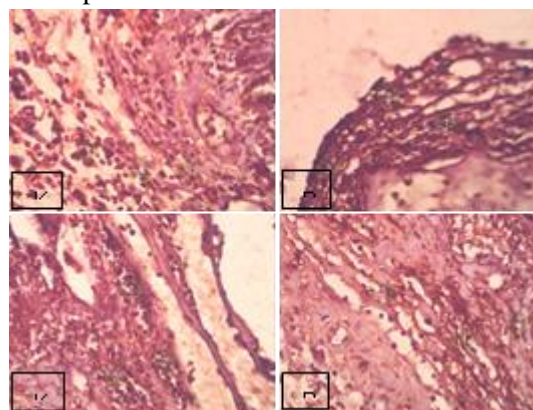
Gambar 2

Ringkasan distribusi sampel dari ekspresi IL-1.

Untuk mengetahui perbandingan nilai jumlah rata-rata ekspresi IL-1 antar kelompok variabel yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, maka dilakukan uji Kruskal-Wallis. Apabila hasil yang didapatkan nilai $p < \alpha = 0,05$, maka dapat diinterpretasikan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil uji Kruskal-Wallis didapatkan perbedaan yang bermakna yaitu nilai $p = 0,002$ (nilai $p < 0,05$), yang berarti terdapat pengaruh pemberian ropivakain

terhadap perubahan ekspresi IL-1 pada jaringan luka kulit tikus.

Selanjutnya digunakan uji Mann Whitney Test untuk menguji apakah terdapat perbedaan signifikan antara masing-masing kelompok. Dari hasil uji Mann Whitney jumlah ekspresi IL-1 pada hari ke-3 kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, didapatkan bahwa nilai $p = 0,018$ ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan (P1) dan kelompok kontrol (K1). Sedangkan jumlah ekspresi IL-1 pada hari ke-7, antara kelompok perlakuan (P2) dan kelompok kontrol (K2) didapatkan bahwa nilai $p = 0,652$ ($p > 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa kedua kelompok tidak berbeda bermakna.



Gambar 3

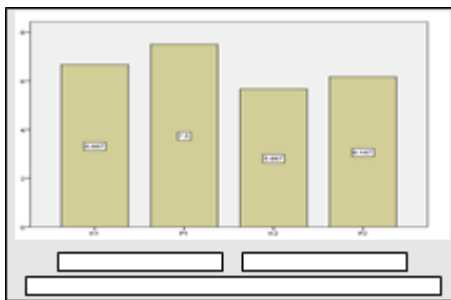
Ekspresi IL-1 hari ke-3 pada jaringan luka insisi kulit tikus Wista menggunakan pengecatan imunohistokimia perbesaran mikroskop 400x pada kelompok kontrol (K1) dan kelompok perlakuan (P1). Ekspresi IL-1 hari ke-7 pada kelompok kontrol (K2) dan kelompok perlakuan (P2).

1. Ekspresi TNF- α

Pada hari ke-3, didapatkan hasil penghitungan rata-rata jumlah ekspresi TNF- α pada kelompok perlakuan (P1) sebanyak 7,50 ($SD \pm 0,548$), lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol (K1) sebanyak 6,67 ($SD \pm 0,516$). Sedangkan pada hari ke 7, didapatkan hasil penghitungan rata-rata jumlah ekspresi TNF- α pada kelompok perlakuan sebanyak 6,17 ($SD \pm 0,753$), lebih banyak

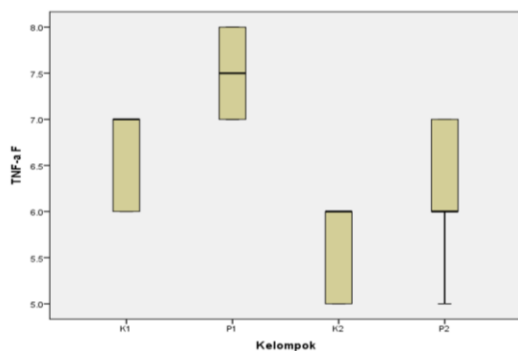
dibandingkan kelompok kontrol sebanyak 5,67 (SD±0,516).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, dilakukan uji analisis statistik antar kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke-3 dan hari ke-7. Terlebih dahulu dilakukan uji normalitas pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Apabila hasil yang didapatkan nilai $p > \alpha = 0,05$, maka distribusi data adalah normal. Pada hari ke-3, kelompok kontrol didapatkan $p = 0,002$, dan kelompok perlakuan didapatkan $p = 0,056$. Sedangkan pada hari ke-7, kelompok kontrol didapatkan $p = 0,002$ dan kelompok perlakuan didapatkan $p = 0,200$. Jadi tidak semua data pada setiap kelompok berdistribusi normal.



Gambar 1

Diagram hasil rata-rata ekspresi TNF- α pada sekitar luka insisi tikus Wistar pada kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke-3 dan hari ke-7



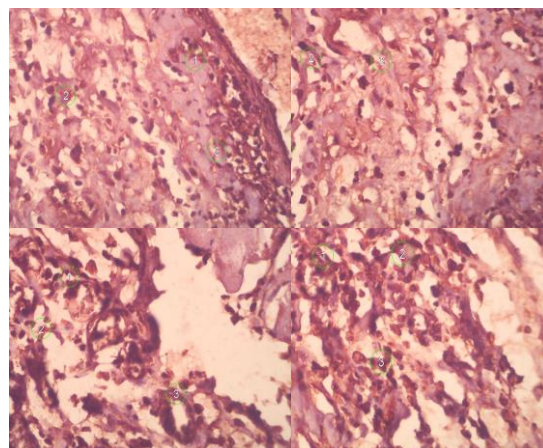
Gambar 2

Ringkasan distribusi sampel dari ekspresi TNF- α .

Untuk mengetahui perbandingan nilai jumlah rata-rata ekspresi TNF- α antar kelompok variabel yaitu kelompok kontrol

dan kelompok perlakuan, maka dilakukan uji Kruskal-Wallis. Apabila hasil yang didapatkan nilai $p < \alpha = 0,05$, maka dapat diinterpretasikan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil uji Kruskal-Wallis didapatkan perbedaan yang bermakna yaitu nilai $p = 0,002$ (nilai $p < 0,05$), yang berarti terdapat pengaruh pemberian ropivacain terhadap perubahan ekspresi TNF- α pada jaringan luka kulit tikus.

Selanjutnya digunakan uji Mann Whitney Test untuk menguji apakah terdapat perbedaan signifikan antara masing-masing kelompok. Dari hasil uji Mann Whitney jumlah ekspresi TNF- α pada hari ke-3 kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, didapatkan bahwa nilai $p = 0,03$ ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan (P1) dan kelompok kontrol (K1). Sedangkan jumlah ekspresi TNF- α pada hari ke-7, antara kelompok perlakuan (P2) dan kelompok kontrol (K2) didapatkan bahwa nilai $p = 0,206$ ($p > 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa kedua kelompok tidak berbeda bermakna.



Gambar 3

Ekspresi TNF- α hari ke-3 pada jaringan luka insisi kulit tikus Wistar Menggunakan pengecatan imunohistokimia perbesaran mikroskop 400x pada kelompok kontrol (K1) dan kelompok perlakuan (P1). Ekspresi TNF- α

hari ke-7 pada kelompok kontrol (K2) dan kelompok perlakuan (P2).

Penyembuhan luka normal diawali dengan terbentuknya jaringan granulasi seperti jaringan fibrovaskuler yang terdiri dari fibroblast, kolagen dan pembuluh darah. Komponen vaskuler sangat bergantung pada angiogenesis, di mana pembuluh darah baru mulai muncul pada hari ketiga setelah terjadinya luka, akan memberi nutrisi dan mediator untuk proses penyembuhan luka. Peran makrofag sangat penting dalam proses selanjutnya. Makrofag akan menghasilkan berbagai macam sitokin, salah satunya ialah IL-1 dan TNF- α . Kedua sitokin tersebut adalah sitokin penting dalam proses penyembuhan luka. Makrofag juga melepas faktor pertumbuhan dan substansi lain untuk mengawali dan mempercepat pembentukan formasi jaringan granulasi. Zat yang berfungsi sebagai transmitter interseluler ini secara keseluruhan disebut sitokin, (Pramono, 2016). Dalam beberapa penelitian menjelaskan bahwa penyembuhan luka pada proses proliferasi yaitu deposisi kolagen dan elastin serta angiogenesis ditingkatkan oleh IL-1 dan TNF- α , (Tennant, 2013).

Hemostatis terjadi dalam waktu beberapa menit setelah injuri kecuali ada gangguan faktor pembekuan. Polimorfonuklear (PMN) adalah sel pertama yang menuju ke tempat terjadinya luka. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya pada 24 – 48 jam. Fungsi utamanya adalah memfagositosis bakteri yang masuk. Adanya sel ini menunjukkan bahwa luka terkontaminasi bakteri. Bila tidak terjadi infeksi sel-sel PMN berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ketiga. Elemen imun seluler yang berikutnya adalah makrofag. Sel ini turunan dari monosit yang bersirkulasi, terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi. Muncul pertama 48 – 96 jam setelah

terjadi luka dan mencapai puncak pada hari ke 3. Makrofag dan limfosit T penting keberadaanya pada penyembuhan luka normal. (Pramono et al., 2016).

IL-1 merupakan salah satu jenis sitokin yang jalur persinyalannya dikaitkan dengan aktivasi alfa kaskade dan karakteristik kekebalan bawaan seperti Tol Like Reseptor (TLR). IL-1 diekspresikan secara intens pada kerusakan kulit. Salah satu penelitian menunjukkan jika IL-1R1 dieleminasi maka akan menunda penyembuhan jaringan lunak, tetapi tidak pada kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa respons inflamasi dipicu oleh IL-1 yang memainkan peran patogenik dalam regenerasi kulit dan kornea pada keadaan normal. Ketiadaan atau minimnya ekspresi IL-1 dapat menghambat regenerasi kulit, analog rekombinannya mempromosikan penyembuhan luka kornea pada diabetes. Selain itu, IL-1 terbukti berperan penting dalam adaptasi sel batang kulit dengan respon inflamasi, dengan demikian maka akan mempercepat penyembuhan luka. (Pramono et al., 2016)

Semua rujukan-rujukan yang diacu di dalam teks artikel harus didaftarkan di bagian bibliografi. Bibliografi harus berisi pustaka-pustaka acuan yang berasal dari sumber primer (jurnal ilmiah dan berjumlah minimum 80% dari keseluruhan bibliografi) diterbitkan 5 (lima) tahun terakhir. Setiap artikel paling tidak berisi 15 (sepuluh) bibliografi acuan. Penulisan sistem rujukan di dalam teks artikel dan penulisan bibliografi sebaiknya menggunakan program aplikasi manajemen referensi misalnya: Mendeley, EndNote, Reference Manager atau Zotero. Penulisan referensi menggunakan model sistem dari APA (*American Psychological Association*), edisi ke-6).

Beberapa sumber membagi IL menjadi dua bentuk, IL-1 α dan IL-1 β , dan sinyal melalui reseptor kompleks IL-1R1

dan Interleukin Receptor Accessory Protein (IL-1RAcP), (IL-1R3), yang memiliki domain Toll Interleukin Receptor (TIR) yang mengakibatkan aktivasi klasik Kaskade nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells NF- κ B dan kinase A-Mitogen Activated Protein (MAP). Sebagai tambahannya jalur pensinyalan utama ini, ada dua regulasi jalur, yang secara negatif mengatur IL-1-dimediasi transduksi sinyal, (Nosenko et al., 2019).

Bersama dengan sitokin proinflamasi lainnya, IL-1 diekspresikan secara intens pada kerusakan kulit. TNF- α merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang berperan dalam signaling pada proses inflamasi. TNF- α diproduksi oleh makrofag dan diaktifkan oleh sel T limfosit, antigen, sel Natural Killer (NK), dan sel Mast pada fase akut. TNF- α bertindak untuk menginduksi dan mengendalikan peradangan. TNF- α memainkan peran penting untuk melindungi luka dari infeksi, menginduksi proliferasi fibroblast, keratinosit dan regenerasi folikel rambut, (Nosenko et al., 2019).

Pada penelitian ini didapatkan jumlah ekspresi IL-1 lebih banyak pada kelompok perlakuan dan secara statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan pada kelompok kontrol baik pada pengamatan hari ke-3, sedangkan pada hari ke-7 tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok control dan kelompok perlakuan. Hal ini dapat disebabkan karena pemberian ropivacain diduga mengurangi intensitas nyeri yang terjadi pada tikus setelah dilakukan sayatan di punggung tikus.

Dalam keadaan nyeri, kadar β endorfin yang disekresi kelenjar pituitari meningkat dan mensupresi makrofag sehingga aktifitas makrofag yang dipengaruhi oleh IFN γ menurun. Penurunan aktivitas makrofag ini akan

berakibat aktivitas sitokin yang dilepaskan oleh makrofag seperti TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, PDGF, VEGF dan TGF β menurun, (Pramono et al, 2016). Penurunan beberapa faktor pertumbuhan ini akan berakibat hambatan penyembuhan luka. Pada keadaan nyeri juga terjadi peningkatan hormon kortisol dan menghambat faktor pertumbuhan lain yaitu IL-1 yang bekerja menstimuli sel untuk pembentukan prokolagenase guna proses kolagenase, (Hollmann et al., 2013).

Nyeri merupakan stresor yang memicu timbulnya gejala klinis patofisiologis, memicu modulasi respon imun, sehingga menyebabkan penurunan sistem imun yang berakibat pemanjangan proses penyembuhan luka. Nyeri bila tidak dikelola dengan tepat akan berakibat memperpanjang fase katabolik berupa peningkatan glukagon, kortikosteroid dan resistensi insulin. Peningkatan hormon glukokortikoid menjadi salah satu faktor sistemik yang menghambat proses penyembuhan luka. Pemberian ropivacain infiltrasi disekitar luka dapat mengurangi intensitas nyeri dan dapat mengurangi sekresi hormon glukokortikoid sehingga dapat mengurangi salah satu hambatan proses penyembuhan luka. Selain itu dengan terhambatnya jalur transmisi nyeri oleh ropivacain, kadar β endorfin yang dilepaskan oleh pituitari kadarnya tidak terlalu tinggi. Selain itu, penyembuhan luka sendiri juga dipengaruhi oleh agent anestesi yang diberikan. Beberapa penelitian menjelaskan tentang efek ropivacaine. Beberapa penelitian menjelaskan tentang peran peningkatan kinerja pada proses proliferasi penyembuhan luka yang berdampak baik pada kecepatan penyembuhan luka oleh ropivacaine, (Pramono et al., 2016).

Makrofag mencapai puncaknya pada hari ke 3 (yang menjadi dasar peneliti untuk melakukan pengujian hari ke -3),

peningkatan tersebut berjalan lurus dengan peningkatan IL-1. Sehingga secara tidak langsung terdapat kecurigaan peningkatan kadar IL-1 pada hari ke-3 apabila makrofag tidak diinhibisi oleh mekanisme yang telah dijelaskan diatas melalui mekanisme stress dalam hal ini nyeri. Teori tersebut terbukti karena terdapat peningkatan bermakna ekspresi IL-1 pada hari ke 3 dibandingkan dengan control dan mulai terjadi penurunan pada hari ke-7, (Tennant, 2013). Pemberian nutrisi yang adekuat akan mendukung penyembuhan luka. Nutrisi yang adekuat menjadi sumber pembangun dalam pemulihan luka (Molnar et al., 2014). Tidak hanya itu, seseorang yang memiliki komorbid seperti DM tipe 2, gangguan pembuluh darah, autoimun, stress yang berlebihan dan penyakit lainnya dapat menyebabkan perlambatan penyembuhan luka, namun hal tersebut tidak diteliti dalam pembahasan kali ini (Thiele et al., 2014).

Kesimpulan

Pada akhirnya dapat diambil kesimpulan bahwa Pemberian infiltrasi ropivakain di sekitar luka dapat meningkatkan ekspresi IL-1 ($p=0,018$) dan TNF- α ($p=0,03$) secara signifikan pada hari ke-3, sehingga dapat menjadi salah satu faktor yang mempercepat penyembuhan luka namun pada hari ke -7 meskipun mengalami peningkatan pada proses penyembuhan luka insisi tapi secara statistic tidak signifikan dimana IL-1 ($p=0,652$) dan TNF- α ($p=0,206$) itu diakibatkan karena hari ke-7 fase inflamasi secara normal mulai berakhir dan memasuki fase proliferasi. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan mengambil periode yang lebih lama untuk mengetahui dinamika ekspresi IL-1 dan TNF- α pada setiap fase penyembuhan luka. Pemeriksaan ekspresi sel yang lebih spesifik dapat menjadi sarana memperdalam pemahaman mekanisme dalam intervensi ini.

BIBLIOGRAFI

- Abrao, E. P., & Da Fonseca, B. A. L. (2016). Infection Of Mosquito Cells (C6/36) By Dengue-2 Virus Interferes With Subsequent Infection By Yellow Fever Virus. *Vector-Borne And Zoonotic Diseases, 16*(2), 124–130.
- Bhaskar, R. (2015). *From East To West: Odyssey Of A Soul*. Routledge.
- Gan, V. J. L., Chan, C. M., Tse, K. T., Lo, I. M. C., & Cheng, J. C. P. (2017). A Comparative Analysis Of Embodied Carbon In High-Rise Buildings Regarding Different Design Parameters. *Journal Of Cleaner Production, 161*, 663–675.
- Gonzales, R. G. (2016). *Lives In Limbo: Undocumented And Coming Of Age In America*. Univ Of California Press.
- Hollmann, R., Merchant, C. J., Saunders, R., Downy, C., Buchwitz, M., Cazenave, A., Chuvieco, E., Defourny, P., De Leeuw, G., & Forsberg, R. (2013). The Esa Climate Change Initiative: Satellite Data Records For Essential Climate Variables. *Bulletin Of The American Meteorological Society, 94*(10), 1541–1552.
- Molnar, M., Lallier, M., & Carreiras, M. (2014). The Amount Of Language Exposure Determines Nonlinguistic Tone Grouping Biases In Infants From A Bilingual Environment. *Language Learning, 64*(S2), 45–64.
- Nagle, A. J., Delaney, E. L., Bank, L. C., & Leahy, P. G. (2020). A Comparative Life Cycle Assessment Between Landfilling And Co-Processing Of Waste From Decommissioned Irish Wind Turbine Blades. *Journal Of Cleaner Production, 277*, 123321.
- Nosenko, Y. H., Popel, M. V., & Shyshkina, M. P. (2019). *The State Of The Art And Perspectives Of Using Adaptive Cloud-Based Learning Systems In Higher Education Pedagogical Institutions (The*

Scope Of Ukraine).

Pangki Suwiknyo, N. (2017). *Hubungan Tingkat Kepatuhan Petugas Medis Dalam Menjalankan Panduan Tatalaksana Nyeri Pasca Operasi Dengan Kepuasan Pasien Dan Skor Nyeri Saat Keluar Rumah Sakit Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. Universitas Airlangga.

Pramono, E., Utomo, S. B., Wulandari, V., & Clegg, F. (2016). *Ftir Studies On The Effect Of Concentration Of Polyethylene Glycol On Polimerization Of Shellac*. *Journal Of Physics: Conference Series*, 776(1), 12053.

Sunarso Sulistiawan, S., Utariani, A., &

Margarita Rehatta, N. (2011). *Hubungan Antara Suhu Membran Timpani Dengan Asidosis Metabolik Pada Pasien Multipel Trauma*. *Journal Of Emergency*, 1(1), 19–22.

Tennant, F. (2013). *The Physiologic Effects Of Pain On The Endocrine System*. *Pain And Therapy*, 2(2), 75–86.

Thiele, S., Balestro, F., Ballou, R., Klyatskaya, S., Ruben, M., & Wernsdorfer, W. (2014). *Electrically Driven Nuclear Spin Resonance In Single-Molecule Magnets*. *Science*, 344(6188), 1135–1138.

Copyright holder :

Ardiansyah, Arie Utariani, Christrijogo Sumartono, Bambang Pujo Semedi dan Imam Susilo (2021).

First publication right :
Jurnal Syntax Transformation

This article is licensed under:

