

*Literatur Review*

**PENGARUH PENGGUNAAN OBAT KORTIKOSTEROID TERHADAP  
PROSES PENYEMBUHAN LUKA JARINGAN LUNAK RONGGA  
MULUT**

**SKRIPSI**

**Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat**

**Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi**



**DISUSUN OLEH :**

**MUH. IKHSAN RIZALD I IMRAN**

**J011 17 1516**

**DEPARTEMEN BEDAH MULUT  
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

*Literature Review*

**PENGARUH PENGGUNAAN OBAT KORTIKOSTEROID TERHADAP  
PROSES PENYEMBUHAN LUKA JARINGAN LUNAK RONGGA  
MULUT**

**SKRIPSI**

*Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat*

*Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**MUH IKHSAN RIZALDI IMRAN**

**J011 17 1516**

**DEPARTEMEN BEDAH MULUT  
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

## HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Pengaruh Penggunaan Obat Kortikosteroid Terhadap Proses  
Penyembuhan Luka Jaringan Lunak Rongga Mulut

Oleh : Muh. Ikhsan Rizaldi Imran./J011 17 1516

Telah Diperiksa dan Disahkan  
Pada Tanggal 11 Agustus 2020

Oleh :

**Pembimbing**

**drg. Surijana Mappangara, M.Kes. Sp.Perio (K)**

**NIP. 19590901 198702 2 001**

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**

**Universitas Hasanuddin**

**drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)**

**NIP. 19730702 200112 1 001**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini

Nama : Muh. Ikhsan Rizaldi Imran

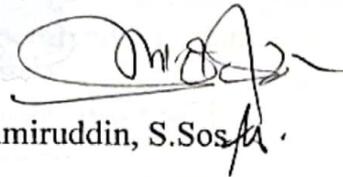
NIM : J011171516

Judul Skripsi : Pengaruh Penggunaan Obat Kortikosteroid Terhadap Proses  
Penyembuhan Luka Jaringan Lunak Rongga Mulut

Menyatakan bahwa Judul Skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Unhas.

Makassar, 11 Agustus 2020

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabaraktuh

Segala puji syukur kehadiran Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis memperoleh ilmu dan pengetahuan untuk menyelesaikan skripsi yang berjudul "*Pengaruh Penggunaan Obat Kortikosteroid Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pada Rongga Mulut*" dengan baik, sekaligus menjadi syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis haturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua dari penulis, Ayahanda **Alm. Imran As'ad** ; dan Ibunda **Raden Aju Nuraida** dan kakak dari penulis **Nur Irma Safitri** dan **Muh Ikhdar Isnan** yang telah setia memberi motivasi, doa dan dukungan dalam berbagai aspek.
2. **drg. Surijana Mappangara, M.Kes, Sp.Perio (K)** selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar memberi arahan, membimbing dan senantiasa memberikan nasehat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
3. **drg. Muhammad Ruslin, M.Kes. Ph.D., Sp.BM. (K)**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin atas bantuan dan bimbingannya selama penulis menjalani proses perkuliahan.
4. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud., M.Kes. Sp.Pros (K)** selaku dosen penasihat akademik dari penulis yang telah banyak memberi masukan dan motivasi selama perkuliahan dari penulis.

5. Teman seperjuangan skripsi, saudari **Nurul Hasrul** yang telah banyak membantu penulis dalam penyusunan skripsi dan banyak memberi motivasi bagi penulis.
6. Teruntuk saudari **Reski Wulan Salsabila** yang telah banyak membantu dan menemani penulis dalam memberi motivasi dan segala macam dukungan baik secara moril ataupun materil.
7. Teruntuk Sahabat **Muh Yusuf Firdaus, Muh Alif Reski, Zizi Aynun Mutahhara** dan **Kenrico John Nursalim** yang telah banyak membantu penulis dalam proses perkuliahan dan pembelajaran serta senantiasa memberi motivasi kepada penulis
8. Teman-teman seperjuangan **Obturasi 2017** yang telah setia menjadi teman yang baik bagi penulis.
9. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Perpustakaan FKG Unhas, dan Staf Bagian Ilmu Bedah Mulut** yang telah banyak membantu penulis.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu untuk semua dukungan dan motivasi yang diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kekurangan serta kesalahan yang tidak disadari penulis. Penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca, demi perbaikan penulisan selanjutnya di masa yang akan datang.

Makassar, 11 Agustus 2020

Muh Ikhsan Rizaldi Imran

## ABSTRAK

### **Pengaruh Penggunaan Obat Kortikosteroid Terhadap Proses Penyembuhan Luka Jaringan Lunak Rongga Mulut**

Muh Ikhsan Rizaldi Imran

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

ikhsan.rizaldi12@gmail.com

**Latar belakang :** Obat Kortikosteroid sering digunakan dalam tindakan medis yang memiliki risiko perlukaan seperti pembedahan dan pencabutan gigi. kortikosteroid sering digunakan sebelum dan setelah operasi untuk mengurangi pembengkakan dan rasa nyeri pasca operasi, namun obat ini memiliki efek samping yang dapat menghambat proses pembentukan fibroblas dan reepitalisasi migrasi sel *polimorfonuclear* sehingga berdampak pada penyembuhan luka. **Tujuan :** Menjelaskan pengaruh penggunaan obat kortikosteroid terhadap proses penyembuhan luka jaringan lunak rongga mulut. **Metode :** Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah *literature review*. **Hasil :** Dari hasil sintesis 6 jurnal penelitian ilmiah didapatkan 4 jurnal yang menunjukkan bahwa penggunaan obat kortikosteroid dapat menekan jumlah mediator inflamasi serta mengurangi jumlah sel leukosit khususnya limfosit, monosit, neutrofil dan eosinofil serta penurunan produksi jaringan fibroblas sehingga dapat menyebabkan komplikasi berupa terhambatnya proses penyembuhan luka bahkan sampai menyebabkan infeksi. Obat yang paling sering digunakan adalah Dexamethasone. Namun terdapat 2 penelitian lain yang menunjukkan hasil yang tidak signifikan karena penggunaannya yang singkat. **Kesimpulan :** Obat kortikosteroid dapat meningkatkan resiko penundaan penyembuhan luka dan infeksi setelah digunakan lebih dari 30 hari ataupun dengan dosis yang tinggi dikarenakan obat kortokosteroid dapat mengurangi jumlah mediator inflamasi, menurunkan jumlah leukosit dan sitokin, menghambat proses terbentuknya fibroblas dan reepitalisasi sehingga berdampak pada proses penyembuhan luka.

**Kata Kunci :** Obat Kortikosteroid, Penyembuhan Luka, dan Luka

## ABSTRACT

### **The Effect of Using Corticosteroid Drugs in Wound Healing Process at Oral Cavity Tissue**

Muh Ikhsan Rizaldi Imran<sup>1</sup>

Student of Dentistry , Hasanuddin University

ikhsan.rizaldi12@gmail.com<sup>1</sup>

**Background :** Corticosteroid may used in medical things like surgery and extraction. Corticosteroid may used before and after surgery to minimize the effect of swelling and pain after the surgery. This caused effect to delayed the fibroblast activity, reepitalization, and the migration of *polimorfonuclear*  
**Objective :** Explain the used of corticosteroid drugs in healing process at oral cavity tissue. **Methods :** The method that we used in this paper was *literature review*. **Result :** From 6 journal, there were 4 journal that explain the used of corticosteroid could inhibits the mediator inflammation, inhibist the number of leucosit especially limfosit, monosit, neutrofil dan eusinofil, and also the production of fibroblast tissue. The drugs that usual be the potential effect was Dexamethasone. But the others two journal has no significant effect because the used in limited time. **Conclusion :** corticosteroid drugs may cause delayed wound healing and increase the risk of infection if used in 30 days or in high dosage because this corticosteroid the components that effect inhibits the mediator inflammation, leucosits especially polimorfonuclear, monosit, inhibit the fibroblast dan reepitalization then effect the process of wound heling in inflammation and proliferation process.

**Keywords :** Corticosteroid drug, wound healing, *and* wound

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	III
SURAT PERNYATAAN.....	IV
KATA PENGANTAR .....	V
ABSTRAK .....	VII
DAFTAR ISI.....	IX
DAFTAR GAMBAR .....	X
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penulisan .....	2
1.3 Manfaat Penulisan .....	3
1.3.1. Manfaat Teoritis .....	3
1.3.2. Manfaat untuk Klinisi .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Luka.....	4
2.1.1 Definisi Luka .....	4
2.2 Penyembuhan Luka.....	5
2.3 Kortikosteroid .....	12
2.4 Pengaruh Kortikosteroid Terhadap Penyembuhan Luka .....	15
2.5 Patomekanisme Kortikosteroid Terhadap Penyembuhan Luka.....	15
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Desain Penulisan .....	19
3.2. Sumber Penulisan .....	19
3.3. Kriteria Penulisan .....	19
3.4. Kata Kunci.....	19
3.5. Alur Penulisan .....	20
BAB IV PEMBAHASAN.....	21
BAB V PENUTUP.....	24
5.1. KESIMPULAN .....	24
DAFTAR PUSTAKA .....	25
LAMPIRAN .....	28

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Tahapan Proses Penyembuhan Luka.....	6
<b>Gambar 2.2</b> Pengaruh Kortikosteroid Terhadap Produksi <i>Annexin A1</i> .....	16
<b>Gambar 2.3</b> Pengaruh <i>Annexin A1</i> Terhadap <i>Polimorfonuclear</i> .....	17

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Luka merupakan suatu risiko yang sering ditemui dalam kehidupan sehari-hari. Dalam bidang kedokteran gigi, terdapat tindakan perawatan yang dapat menimbulkan luka. Tindakan perawatan gigi seperti pencabutan gigi, bedah preprostetik ataupun tindakan pembedahan lainnya dapat memberikan risiko berupa luka.

Luka didefinisikan sebagai kerusakan atau gangguan pada struktur dan fungsi anatomi normal. Dapat berupa kerusakan sederhana dalam integritas epitel kulit atau bisa lebih dalam, meluas ke jaringan subkutan dengan kerusakan pada struktur lain seperti tendon, otot, pembuluh darah, saraf, organ parenkim dan bahkan tulang<sup>1,2</sup>.

Luka dapat timbul dari proses patologis yang dimulai secara eksternal atau internal dalam organ yang terlibat. Luka memiliki etiologi disengaja maupun tidak disengaja.<sup>2</sup>

Respon tubuh setelah terjadi luka diatur sedemikian rupa dalam proses yang disebut penyembuhan luka, yang terdiri atas beberapa tahapan. Pada awal terjadinya luka, akan dimulai dengan fase hemostasis, dilanjutkan dengan fase inflamasi, kemudian proliferasi, dan terakhir fase *remodelling*. Fase-fase ini dipengaruhi oleh berbagai interaksi seluler, serta diatur oleh pelepasan sinyal-sinyal kimia lokal seperti sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan faktor penghambat<sup>2,3</sup>, namun dalam proses penyembuhannya ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi yaitu penyakit sistemik, defisiensi nutrisi dan penggunaan obat-obatan, salah satunya adalah penggunaan obat kortikostreoid<sup>4</sup>.

Obat kortikosteroid sering digunakan karena pengaruhnya dalam mengatur beragam fungsi seluler termasuk perkembangan, homeostasis, metabolisme, kognisi dan inflamasi. Kortikosteroid adalah salah satu obat yang paling banyak diresepkan di dunia dan pasar dunia. Kortikosteroid telah menjadi andalan klinis untuk pengobatan berbagai penyakit inflamasi dan autoimun, seperti asr

alergi, artritis reumatoid syok septik, penyakit radang usus, dan sklerosis multipel.

Obat yang dikonsumsi tersebut memiliki beberapa efek diantaranya yaitu osteoporosis, atrofi kulit, diabetes, obesitas, glaukoma, katarak, nekrosis dan infeksi avaskular, retardasi pertumbuhan, dan hipertensi, serta menghambat proses penyembuhan luka<sup>4,5</sup>.

Kortikosteroid berdampak pada penyembuhan luka dengan menstabilkan lisosom di dalam neutrofil, menginduksi protein anti-inflamasi, dan menghambat pelepasan sitokin dan kemotaksis. Efek lain termasuk disfungsi fibroblast, berkurangnya produksi kolagen, angiogenesis, re-epitelisasi, dan penurunan *tensile strenght*. Konsekuensi klinis dapat parah dan termasuk penyembuhan luka yang tertunda<sup>6</sup>.

*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.

Berdasarkan pemaparan diatas maka timbul rasa tertarik dari peneliti untuk melihat pengaruh penggunaan obat kortikosteroid terhadap proses penyembuhan luka jaringan lunak rongga mulut.

## **1.2 Tujuan Penulisan**

Secara umum, *literature review* ini bertujuan untuk :

Mengetahui pengaruh penggunaan obat kortikosteroid terhadap proses penyembuhan luka jaringan lunak pada rogga mulut

### **1.3 Manfaat Penulisan**

#### **1.3.1. Manfaat Teoritis**

Dapat menambah wawasan mahasiswa fakultas kedokteran gigi mengenai pengaruh penggunaan obat kortikosteroid terhadap proses penyembuhan luka rongga mulut.

#### **1.3.2. Manfaat untuk Klinisi**

- a. Dapat lebih memerhatikan hal-hal mengenai kesehatan khususnya yang berkaitan dengan dampak yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan obat kortokosteroid di tempat praktik.
- b. Dapat menjadi acuan bagi dokter gigi untuk mempertimbangkan prosedur perawatan/tindakan bagi pasien yang menggunakan obat kortikosteroid.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Luka**

##### **2.1.1 Definisi Luka**

Luka didefinisikan sebagai kerusakan atau gangguan pada struktur dan fungsi anatomi normal. Dapat berupa kerusakan sederhana dalam integritas epitel kulit atau bisa lebih dalam, meluas ke jaringan subkutan dengan kerusakan pada struktur lain seperti tendon, otot, pembuluh darah, saraf, organ parenkim dan bahkan tulang<sup>1,2</sup>.

Luka merupakan suatu bentuk kerusakan jaringan pada kulit yang disebabkan kontak dengan bahan kimia, air panas, api, radiasi, dan listrik, hasil tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis. Luka menyebabkan gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh.<sup>2</sup> Salah satu contoh luka terbuka adalah insisi dimana terdapat robekan linier pada kulit dan jaringan di bawahnya. Salah satu contoh luka tertutup adalah hematoma dimana pembuluh darah yang pecah menyebabkan berkumpulnya darah di bawah kulit<sup>7</sup>.

##### **2.1.2. Klasifikasi Luka**

Luka dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kriteria. Waktu merupakan faktor penting dalam penanganan cedera dan penyembuhan luka. Berdasarkan waktu penyembuhannya, luka dibagi atas dua kategori yaitu luka akut dan luka kronis<sup>2</sup>.

###### **1. Luka Akut**

Luka akut adalah luka yang dapat pulih dengan sendirinya dan kembali seperti keadaan normal dengan rentang waktu tertentu, biasanya 5-10 hari atau bahkan bisa 30 hari. Luka akut biasanya disebabkan oleh faktor eksternal seperti cedera mekanikal. Penyebab lain dari terjadinya luka akut adalah luka bakar atau cedera kimiawi, seperti terpapar dengan radiasi, tersengat listrik, terkena cairan kimia yang berbahaya, serta terkena sumber panas. Luka akut dapat diperoleh

sebagai akibat hilangnya jaringan atau prosedur pembedahan yang traumatis.

## **2. Luka Kronis**

Luka kronis didefinisikan sebagai luka yang gagal melanjutkan melalui fase normal penyembuhan luka secara teratur dan tepat waktu. Seringkali, luka kronis berhenti pada fase inflamasi. Meskipun terdapat perbedaan etiologi pada tingkat molekuler, luka kronis memiliki ciri-ciri umum tertentu, termasuk kadar sitokin proinflamasi yang berlebihan, protease, *reactive oxygen species* (ROS), dan mast sel, serta adanya infeksi persisten, dan defisiensi sel punca yang sering juga disfungsi<sup>8</sup>.

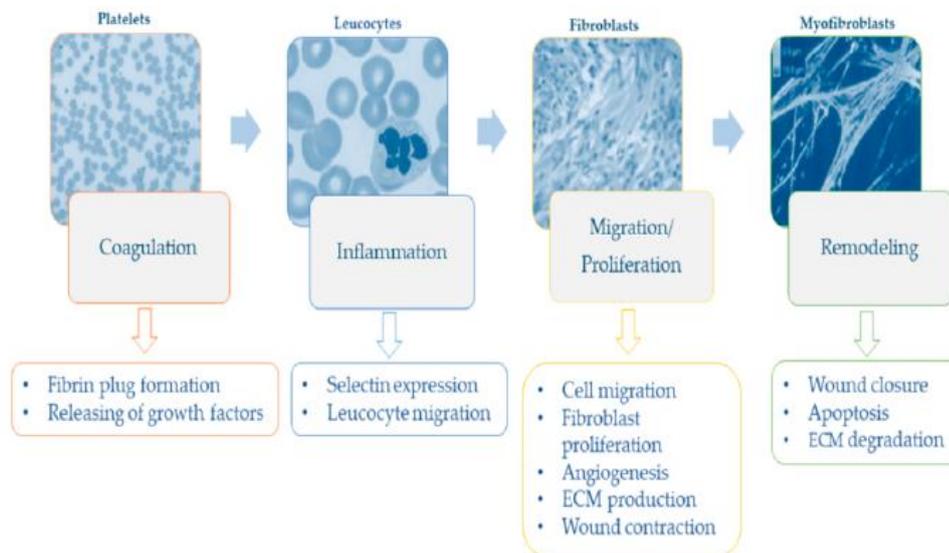
Luka kronis merupakan luka yang proses penyembuhannya lambat biasanya membutuhkan waktu lebih dari 12 minggu. Luka kronis biasanya disebabkan oleh kegagalan proses pemulihan karena kondisi fisiologis dari penderita. Luka kronis memiliki gangguan dalam proses penyembuhannya, hal ini disebabkan oleh berbagai faktor, yang mana akan memperpanjang fase-fase penyembuhan luka. Faktor-faktor tersebut adalah infeksi, jaringan *hypoxia*, nekrosis, eksudat, dan kadar sitokin inflamasi yang berlebih<sup>2</sup>.

### **2.2 Penyembuhan Luka**

Penyembuhan luka melibatkan serangkaian interaksi yang kompleks antara berbagai jenis sel, mediator sitokin, dan matriks ekstraseluler. Terdapat 4 fase penyembuhan luka yang prosesnya terus berlanjut ke fase-fase berikutnya. Sel yang berperan dalam proses penyembuhan luka adalah sel makrofag yang berfungsi mensekresi sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi serta *growth factors*, fibroblas, dan juga kemampuannya mensintesis kolagen yang dapat mempengaruhi kekuatan *tensile strength* pada luka dan mengisi jaringan yang rusak kembali ke bentuk semula, setelah itu diikuti oleh sel-sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi membentuk re-epitelisasi dan menutup area luka<sup>9-11</sup>

Proses regenerasi jaringan harus terjadi dalam lingkungan fisiologis yang kondusif untuk perbaikan jaringan. Namun beberapa faktor yang dapat mengganggu regenerasi jaringan seperti diabetes, hipoksia, defisiensi nutrisi dan penggunaan obat-obatan sehingga dapat mengganggu dan menghambat proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka yang baik membutuhkan darah dan nutrisi yang cukup untuk dibawa ke lokasi yang mengalami kerusakan. Kesehatan dan status gizi pasien dapat mempengaruhi hasil dari penyembuhan jaringan yang rusak. Suatu luka dapat dikatakan sembuh secara sempurna apabila luka telah kembali ke struktur anatomi jaringan, fungsi jaringan, dan penampakan secara normal dalam periode waktu yang sesuai<sup>10,11</sup>.

Peristiwa sel dan biokimiawi dalam perbaikan luka dapat dibagi menjadi beberapa tahap berikut Fase penyembuhan luka yang normal meliputi hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*.



Gambar 2.1. Fase Penyembuhan Luka

Sumber : Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. Qanun Medika. 2019;3(1):31-42.

### 2.2.1 Fase Inflamasi Awal atau Hemostatis

Pada saat terjadi kerusakan jaringan, ADP (*adenosine diphosphate*) akan keluar dari jaringan yang mengalami luka tersebut. Keluarnya ADP akan menyebabkan keping darah untuk melekat pada jaringan luka dan mensekresikan glykoprotein adhesif yang akan menimbulkan agregasi dari platelet. Reaksi hemostasis terjadi karena darah yang keluar akibat rusaknya jaringan akan berkontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler. Platelet kemudian mensekresikan faktor yang menstimulasi pembentukan thrombin yang menstimulasi pembentukan fibrin dari fibrinogen. Jaringan fibrin tersebut kemudian menstabilkan agregasi dari platelet menjadi sumbat hemostatis yang stabil. kemudian mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga platelet tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain sehingga membentuk massa (*clotting*). Keberadaan sumbat hemostatis tersebut merupakan fase awal dari penyembuhan luka dengan ditutupnya akses masuk dari mikroorganisme kedalam tubuh melalui luka tersebut. kemudian cekungan luka membentuk suatu matriks provisional sebagai *scaffold* untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi.<sup>9,10</sup>

Pada saat terjadi agregasi trombosit, pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi selama 5 hingga 10 menit, sehingga akibatnya akan terjadi hipoksia, peningkatan glikolisis serta penurunan Ph yang akan direspon dengan terjadinya respon dilatasi. Kemudian sel leukosit dan trombosit akan bermigrasi ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold* tersebut.<sup>11</sup>

### 2.2.2 Fase Luka Inflamasi Akhir atau *Lag Phase*

Respon sel dalam fase inflamasi ditandai dengan peningkatan jumlah leukosit ke tempat luka. Respon tersebut diikuti dengan tanda-tanda inflamasi seperti eritema dan edema pada lokasi luka. Pada saat terjadi fase inflamasi terjadi sekresi prostaglandin dan histamin dari sel mast. Hal ini menyebabkan timbulnya eritema dan edema. Keberadaan prostaglandin dan histamin menyebabkan meningkatnya permeabilitas dari jaringan sehingga terjadi vasodilatasi dari pembuluh darah. Peningkatan permeabilitas dari

pembuluh darah dapat menyebabkan mudahnya sel untuk bergerak ke lokasi luka. Sel yang paling awal tiba ke lokasi luka beberapa jam setelah luka adalah sel neutrofil. Sel neutrofil ini yang menghancurkan mikroorganisme yang telah memasuki luka dan juga menghancurkan benda-benda asing (*foreign bodies*). Setelah 2 -3 hari, sel leukosit yang dominan berada pada lokasi luka adalah makrofag. Peran dari makrofag pada waktu ini adalah untuk membersihkan luka secara internal.<sup>9</sup>

Setelah hari ke-5 pasca trauma, terjadi fagositosis terhadap jaringan yang mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen. Setelah hemostasis tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan bakteri. Dengan adanya neutrofil maka dimulai respon peradangan yang ditandai dengan *cardinal sign*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan *functio laesa*.

Neutrofil, limfosit dan makrofag merupakan sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsinya yaitu untuk melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler serta benda-benda asing yang ikut masuk ke dalam luka. Agen kemotaktik seperti produk bakteri, yaitu *Damage Associated Molecules Pattern (DAMP)* dan *Pathogen Spesific Associated Molecules Pattern (PAMP)*, *complement factor*, prostaglandin, histamin, dan leukotriene. Agen ini akan ditangkap oleh reseptor *toll like receptor* atau TLRs dan akan merangsang aktivasi jalur *signalling intraseluler*.<sup>9</sup>

Pengaktifan ini akan menghasilkan sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang akan menstimulasi leukosit untuk melakukan ekstravasasi keluar dari sel endotel ke matriks provisional. Leukosit akan melepaskan bermacam-macam faktor untuk menarik sel yang akan memfagosit debris, bakteri, dan jaringan yang rusak, serta pelepasan sitokin yang akan memulai proliferasi jaringan.<sup>11</sup>

Selain mensekresikan sitokin pro-inflamasi, neutrofil juga mengeluarkan protease yang dapat mendegradasi matriks ekstraseluler.

Setelah melakukan tugasnya, neutrofil akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag yang telah memfagositosis bakteri dan jaringan yang telah mati akan berubah menjadi *makrofag efferositosis* (M2) yang akan mensekresikan sitokin dan *growth factor* dan menstimulasi proliferasi fibroblas, pembentukan pembuluh darah, produksi kolagen, serta proses penyembuhan lainnya.<sup>12</sup>

### **2.2.3 Fase Proliferasi**

Fase Proliferatif akan membentuk jaringan konektif baru dan terjadi pengecilan bentuk luka karena proses fisiologis, yaitu pembentukan jaringan granuler, kontraksi dan juga epithelialisasi. Proses ini dimulai pada 48 jam pertama pasca trauma dan dapat berlangsung hingga hari ke 14 dari terbentuknya luka.<sup>9</sup>

#### **a. Jaringan Granulasi**

Sekitar 2 hari pasca cedera, makrofag pada luka akan mulai mengekspresikan faktor pertumbuhan. Faktor-faktor pertumbuhan ini termasuk PDGF, TGF- $\beta$ , *makrofag angiogenesis factor* (MAF), dan faktor pertumbuhan fibroblast asam dan basa (aFGF dan bFGF), yang merangsang angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi. Granulasi adalah istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan matrix luka yang tersusun dari kolagen dan material ekstraseluler yang disebut *ground substance*. Kedua bahan tersebut memberikan ruang atau tempat untuk terbentuknya kapiler baru yang akan berkembang menjadi jaringan penghubung yang baru.<sup>9,13</sup>

#### **b. Angiogenesis**

Pada fase selanjutnya disebut angiogenesis. Angiogenesis berasal dari kata *angio* yang berarti pembuluh darah dan *genesis* yang berarti pembentukan. Angiogenesis adalah proses terbentuknya pembuluh darah baru dari pembuluh darah lama. Angiogenesis adalah proses kompleks yang terkoordinasi yang

melibatkan proliferasi endotel sel, ruptur dan pengaturan ulang dari membran basal, migrasi dan asosiasi dari struktur tubuler dan penambahan sel perivaskuler. Selama proses angiogenesis, sel endotel akan mensekresikan sitokin. Ada beberapa faktor pertumbuhan yang terlibat dalam proses angiogenesis seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *angiopoetin*, *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan TGF- $\beta$ . Setelah pembentukan jaringan dianggap cukup maka migrasi dan proliferasi sel-sel endothelial menurun, dan sel yang berlebih akan mati. Kemudian terjadi proses pembentukan pembuluh darah.<sup>9</sup>

Pembentukan pembuluh darah baru menurut penelitian terbagi menjadi 2 mekanisme yaitu, geminasi dan divisi sel. Hasil pembentukan plexus vaskuler diremodel untuk dapat didiferensiasi menjadi pembuluh darah besar dan kecil. Terbentuknya mikrovaskuler baru terjadi setelah transport cairan, oksigen, nutrisi dan sel immuno-kompeten ke stoma. Penutupan luka terjadi melalui proses pembentukan sel konektif baru, fibroblas berkumpul disekitar margin luka lalu berkontraksi untuk merapatkan luka.<sup>14</sup>

### **c. Fibroblast**

Fibroblast memiliki peran penting dalam fase proliferasi dimana fibroblas ini akan memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka serta menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Seiring berjalannya waktu, matriks ekstraselular akan digantikan oleh kolagen tipe III yang diproduksi oleh fibroblas. Kolagen ini tersusun atas 33% glisin, 25% hidroksiprolin, dan selebihnya berupa air, glukosa, dan galaktosa. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase maturasi.<sup>9</sup>

#### d. Re-Epitalisasi

Proses re-epitelisasi terjadi ketika sel basal epitelium bergerak dari tepi luka menuju daerah luka dan menutupi daerah luka tersebut. Kondisi luka yang lembab dapat mempercepat proses ini sehingga menyebabkan migrasi epitel yang lebih mudah. Perkembangan dari migrasi epitel diperlambat dengan adanya jaringan nekrotik karena keberadaan jaringan nekrotik akan menyebabkan epitel untuk tumbuh dibawah jaringan tersebut sehingga akan terjadi hambatan mekanis pada luka. Pada daerah tepi luka, sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membrane basal ke permukaan luka.. Sel keratinosit akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin yang kemudian akan berdiferensiasi menjadi sel epitel dan bermigrasi diatas matriks provisional menuju ke daerah tengah luka, kemudian dimulai proses pembentukan membran basalis.<sup>9,16</sup>

#### 2.2.4 Fase Remodeling

Fase ini dimulai pada hari ke 21 atau 3-4 minggu pasca trauma tujuannya untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka. Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen. Fibroblas yang berdiferensiasi menjadi *myofibroblas* akibat pengaruh sitokin TGF-  $\beta$  akan menyebabkan kontraksi pada luka. *Myofibroblas*. *Myofibroblas* mengandung komponen *mikrofilamen aktin intraselular* yang akan mengekspresikan *Smooth Muscle Action* ( $\alpha$ -SMA) sehingga membuat luka berkontraksi.<sup>9</sup>

Pada fase ini, sel granuler diremodel untuk mendapatkan struktur jaringan yang normal kembali dengan cara membentuk *scar tissue* seluler dan vaskuler serta memiliki konsentrasi serat kolagen yang lebih progresif. Fase ini ditandai dengan maturasi dari jaringan luka dengan perubahan pada matriks ekstraseluler dan berakhirnya proses inflamasi. Pada saat permukaan luka telah ditutupi oleh lapisan

kerastosit, migrasi epitel berhenti dan terbentuk lapisan epidermis *stratified* dengan lamina basalis pada perbatasan eksternal luka dan bagian internal. Selanjutnya, terjadi deposisi matriks dan perubahan kandungan, dengan tertutupnya luka. Kolagen tipe III mengalami degradasi dan kolagen tipe I meningkat. Peningkatan kolagen tipe I menghasilkan *tensile strength* dari jaringan akan meningkat dan nampak seperti keadaan jaringan sebelum terjadi luka.<sup>10</sup>

Pada proses *remodelling*, pembuluh darah, fibroblast dan sel radang menghilang dari area luka karena proses emigrasi, apoptosis dan mekanisme kematian sel lainnya. Hal ini menyebabkan terbentuknya *scar tissue* dengan jumlah sel yang lebih rendah.<sup>15</sup>

## **2.3 Kortikosteroid**

### **2.3.1 Definisi Kortikosteroid**

Kortikosteroid merupakan hormon steroid yang disintesis dari kolesterol dan diproduksi oleh kelenjar adrenalis dibagian korteks. Pengerluaran hormon ini dipengaruhi oleh *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) yang berasal dari pituitari anterior. Hormon ini disebut juga dengan nama adrenokortikoid atau kortikoid. Kortikosteroid ini dibagi menjadi dua yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid<sup>17</sup>. Hormon kortikosteroid ini dapat mempengaruhi volume, tekanan darah, kadar gula, otot dan resistensi tubuh<sup>18</sup>.

Kortikosteroid atau glukokortikoid sintetik merupakan obat yang mempunyai khasiat dan indikasi klinis yang sangat luas. Kortikosteroid sering disebut sebagai *life saving drugs* karena manfaat dari obat ini cukup besar namun memiliki efek samping yang cukup banyak. Maka dalam penggunaannya sangat dibatasi.<sup>17</sup>

Kortikosteroid digunakan untuk terapi tertentu yang dapat mengurangi gejala pasien hingga dapat menyelamatkan jiwa ketika efek anti inflamasi atau immunosupresif diperlukan. Kortikosteroid mempengaruhi banyak proses inflamasi. Untuk memberikan efek, molekul steroid berdifusi

melintasi membran sel dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid, yang menyebabkan perubahan konformasi pada reseptor. Kompleks reseptor glukokortikoid dapat bergerak ke dalam inti sel, di mana ia dimerisasi dan berikatan dengan elemen respons glukokortikoid. Elemen respons glukokortikoid dikaitkan dengan gen yang menekan atau merangsang transkripsi, yang mempengaruhi siklus asam ribonukleat dan sintesis protein, efek ini masing-masing disebut transrepresi atau transaktivasi. Pada akhirnya, agen ini menghambat faktor transkripsi yang mengontrol sintesis mediator proinflamasi, termasuk makrofag, eosinofil, limfosit, sel mast, dan sel dendritik. Efek penting lainnya adalah penghambatan *fosfolipase A2*, yang bertanggung jawab untuk produksi berbagai mediator inflamasi

Kortikosteroid juga menghambat gen yang bertanggung jawab untuk ekspresi *siklooksigenase-2*, *nitrat oksida sintase* yang dapat diinduksi, dan *sitokin pro-inflamasi*, dan berbagai *interleukin*. Sebaliknya, kortikosteroid memulai peningkatan regulasi *lipocortin* dan *annexin A1*, protein yang mengurangi sintesis prostaglandin dan *leukotrien* dan yang juga menghambat aktivitas *siklooksigenase-2* dan mengurangi migrasi neutrofil ke tempat-tempat inflamasi. Karena aksi kortikosteroid terjadi secara intraseluler, efeknya tetap ada, bahkan ketika deteksi dalam plasma tidak ada.

### **2.3.2 Klasifikasi Kortikosteroid**

Dalam klinik kortikosteroid umumnya dibagi menjadi dua golongan: (a).Glukokortikoid dan (b).Mineralokortikoid.

#### **a. Mineralokortikoid**

Mineralokortikoid digunakan untuk mengobati penyakit addison kronik, suatu penyakit yang disebabkan oleh fungsi kelenjar adrenalis karena suatu hal, misalnya tumor kelenjar, sehingga produksi hormon menurun karena penyakit addison susah untuk disembuhkan. maka pengobatan dapat berlangsung seumur hidup. Mineralokortikoid dapat

meningkatkan pemasukan ion natrium dan pengeluaran kalium pada tubulus ginjal.<sup>17</sup>

Mekanisme kerja dari mineralokortikoid berhubungan dengan metabolisme elektrolit dan air. Hormon ini memelihara fungsi ginjal, yaitu dengan mengatur pemasukan ion natrium dan pengeluaran ion kalium. Pada tingkat molekuler, hormon berinteraksi membentuk kompleks reversibel dengan reseptor spesifik yang terdapat pada bagian ginjal. Pembentukan tersebut merangsang sintesis RNA dan enzim yang diperlukan untuk pengangkutan aktif ion natrium yang dihasilkan dari efek mineralokortikoid.<sup>18</sup>

b. Glukokortikoid

Glukokortikoid adalah hormon steroid yang disintesis dan diproduksi oleh kelenjar adrenal secara sirkadian, sebagai respons terhadap isyarat fisiologis dan stres.<sup>4</sup>

Glukokortikoid sintetik mempunyai efek anti inflamasi, dalam klinik digunakan untuk pengobatan terhadap penderita kelainan hematologis (leukimia) dan pernapasan (asma), pengobatan reumatik, penyakit karena alergi tertentu (dermatologis yang berat), penyakit saluran cerna dan penyakit liver. Glukokortikoid juga efektif untuk penyakit syok Addison, hiperkalsemia dan miastenia gravis.<sup>17</sup>

Glukokortikoid dapat berbahaya bila digunakan dengan cara yang tidak tepat. Penggunaan jangka panjang menyebabkan efek samping cukup besar, seperti hipokalemia, gastritis, penekanan pertumbuhan, osteoporosis, atrofi kulit, memperberat penyakit diabetes melitus, mudah terkena infeksi, glukoma, hipertensi, gangguan menstruasi, perubahan mental dan gangguan pembentukan darah, namun penghentian obat secara tiba-tiba dapat menyebabkan ketidakcukupan adrenal yang akut sehingga dapat menimbulkan *withdrawal*, seperti otot menjadi lemah, nyeri otot, demam, perubahan mental, mual, hipoglikemia, hipotensi, dehidrasi dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu pemberhentiannya harus dilakukan dengan mengurangi dosis secara perlahan.<sup>18</sup>

## 2.4 Pengaruh Kortikosteroid Terhadap Penyembuhan Luka

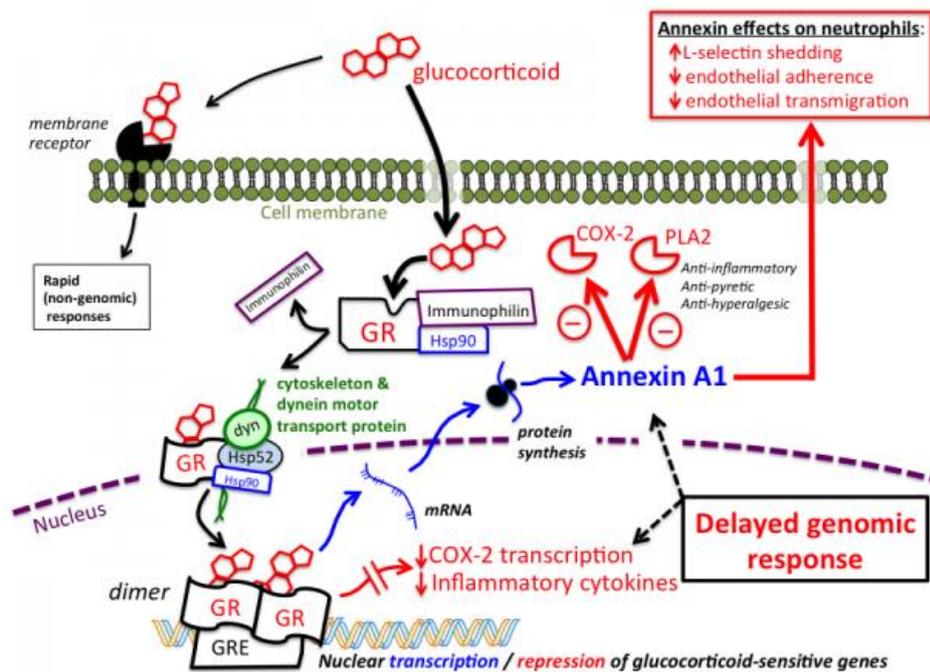
Kortikosteroid atau glukokortikoid sintetik dapat menurunkan jumlah limfosit, eosinofil, monosit, dan basofil. Penurunan limfosit dalam sirkulasi dapat mencapai 70% setelah pemberian dosis tunggal kortisol, dan monosit sampai lebih dari 90%. Hal ini, terjadi hingga 6 jam dan berlangsung kira-kira 24 jam. Kekurangan limfosit, monosit disebabkan karena redistribusi sel dan destruksi sel.<sup>19</sup>

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.<sup>6</sup>

## 2.5 Patomekanisme Kortikosteroid Terhadap Penyembuhan Luka

Secara alamiah, bila terjadi respon inflamasi, mediator akan masuk ke dalam sitoplasma, lalu mengaktifkan *Nukleus Factor Kappa-b* (NFκb), mediator tersebut akan mengaktifkan gen dalam nukleus sel untuk menghasilkan gen inflamasi dan sitokin inflamasi. Namun, bila diberikan Glukokortikoid (GC), maka akan berpengaruh dalam meningkatkan dan menurunkan regulasi enzim tertentu. mediator akan berikatan dengan reseptor GC kompleks yang kemudian akan berikatan dengan NFκB sehingga menjadi tidak aktif. Saat terjadi inflamasi maka di dalam sel *fosfolipid*, asam *Dfosfolipase A2*, akan menghambat siklus asam arakhidonat dengan menghambat pada pembentukan enzim COX sehingga dapat menurunkan mediator inflamasi seperti prostaglandin, leukotrien, dan tromboxane.

Pada penggunaan yang lama, dapat meningkatkan kemungkinan infeksi dikarenakan GC mengurangi jumlah dari leukosit dan turunannya (neutrofil, monosit, dendritic cell, mast sel), serta menurunkan produksi sitokin, yang mana leukosit dan sitokin berperan dalam proses inflamasi sebagai pertahanan awal saat terjadinya pelukaan atau infeksi. Selain itu, efek samping yang dapat ditimbulkan yaitu dengan menghambat pembentukan osteoblast dan meningkatkan jumlah osteoclast, sehingga dapat mengakibatkan osteoporosis.<sup>21</sup>



Gambar 2.2 . Pengaruh Kortikosteroid Terhadap Produksi *Annexin A1*

Sumber : Talane University. Glucocorticoid Pharmacology. . [series online] 2017.

Available from: [http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/glucocorticoid\\_pharmacology](http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/glucocorticoid_pharmacology)

Selain itu, glukokortikoid juga menghambat *siklooksigenasi*, baik COX-1 maupun COX-2, sehingga prostaglandin dan leukotrien yang merupakan hasil mediator inflamasi dapat dihambat.

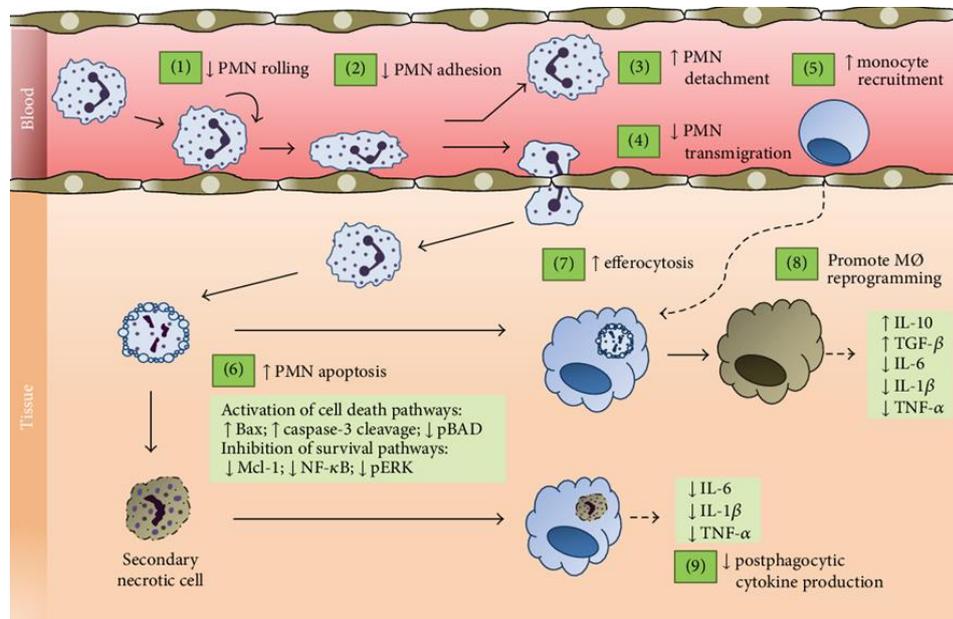
*Annexin A1* (AnxA1), juga dikenal sebagai *lipocortin-1*, adalah protein yang diatur glukokortikoid yang mampu menangkalkan regulasi inflamasi dari pemulihan homeostasis. AnxA1 menghambat akumulasi jaringan neutrofil dengan mengurangi infiltrasi leukosit dan mengaktifkan apoptosis neutrofil.

AnxA1 juga mempromosikan rekrutmen monosit dan pembersihan leukosit apoptosis oleh makrofag.<sup>21</sup>

Stimulasi *lipokortin-1* mengakibatkan lipokortin berpindah ke ruang ekstraseluler dan akan berikatan dengan reseptor membran leukosit. Hal tersebut berakibat terhambatnya inflamasi, misalnya berkurangnya pelekatan epitel (adhesi epitelial), penurunan emigrasi, chemotaksis, fagositosis dan pelepasan berbagai mediator inflamasi (enzims lisosomal, sitokin, aktivator plasminogen, khemokin, dan lain-lain) dari neutrofil, makrofag dan mastosit.<sup>22</sup>

Glukokortikoid juga berperan dalam menurunkan jumlah limfosit dan monosit diperifer dalam 4 jam, karena terjadi redistribusi temporer limfosit dari intravaskular kedalam limpa, kelenjar limfe, ductus thoracicus dan sumsum tulang.

PMN leukosit dan makrofag adalah komponen dominan yang teraktivasi saat terjadinya respon peradangan/inflamasi dalam proses penyembuhan luka dalam 6-72 jam pertama. Perubahan diferensiasi dari monosit menjadi makrofag.<sup>23</sup>



Gambar 2.3 . Pengaruh *Annexin A1* Terhadap *Polimorfonuclear*

Sumber :Sugimoto et al. Annexin A1 and the Resolution of Inflammation: Modulation of Neutrophil Recruitment, Apoptosis, and Clearance. *Journal of immunology Research*; 2016:

Kortikosteroid menghambat proses penyembuhan luka alami dengan cara mengurangi monosit yang masuk dalam sirkulasi, sehingga mengurangi masuknya makrofag. Apabila makrofag berkurang maka dapat mengurangi fagositosis serta faktor pertumbuhan / produksi sitokin. Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF)-2, *angiopoietin-1* dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis akan berkurang sehingga menyebabkan penurunan fibroblas. 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.<sup>6</sup> Akibatnya terjadilah penundaan re-epitelisasi, penurunan respons fibroblast, proliferasi kapiler yang lambat, dan menghambat sintesis kolagen dan pematangan luka, akhirnya menyebabkan penyembuhan luka yang tertunda dan penurunan *tensile strength*<sup>24</sup>