

KARYA AKHIR

**PERKEMBANGAN LUKA AKIBAT TRAUMA TUMPUL BERDASARKAN
PENILAIAN KADAR INTERLEUKIN-6
DEVELOPMENT OF WOUNDS DUE TO BLUNT TRAUMA BASED ON
INTERLEUKIN-6 LEVEL ASSESSMENT**

NAMA :

GEEBERT JERMIA MASSAYANG TANDIRIA DUNDU

C095171001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1(Sp-1) PROGRAM STUDI ILMU
KEDOKTERAN FORENSIK DAN MEDIKOLEGAL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2021

PERKEMBANGAN LUKA AKIBAT TRAUMA TUMPUL BERDASARKAN
PENILAIAN KADAR INTERLEUKIN-6

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis(Sp-1)

Program Studi
Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal

Disusun Dan Diajukan Oleh :
GEEBERT JERMIA MASSAYANG TANDIRIA DUNDU

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1(Sp-1) PROGRAM STUDI ILMU
KEDOKTERAN FORENSIK DAN MEDIKOLEGAL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2021

KARYA AKHIR

“PERKEMBANGAN LUKA AKIBAT TRAUMA TUMPUL BERDASARKAN PENILAIAN KADAR INTERLEUKIN-6”

Disusun dan diajukan oleh :
dr. Geebert Jermia Massayang Tandiria Dundu
C095171001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Kedokteran Forensik dan Medikolegal
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 22 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

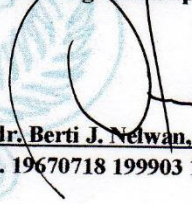
Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Gatot S. Lawrence MSc, SpPA(K), SpF, DFM, FESC
NIP. 19600411 199002 1 001

Pembimbing Pendamping



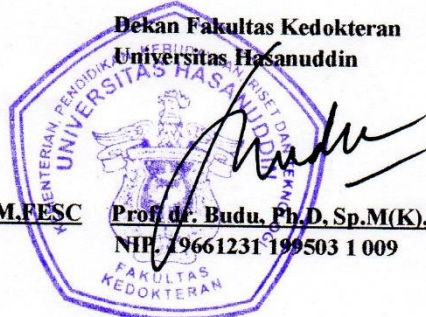
Dr. dr. Berti J. Nelwan, MKes, SpPA(K), SpF, DFM
NIP. 19670718 199903 1 002

**Ketua Program Studi
Kedokteran Forensik Medikolegal**



Dr. dr. Gatot S. Lawrence, MSc, SpPA(K), SpF, DFM, FESC
NIP. 19600411 199002 1 001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Geebert Jermia Massayang Tandiria Dundu

NIM : C095171001

Program Studi : Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22/7 2021
Yang Mengatakan,


Geebert J.M.T Dundu

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah Swt atas karunia dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Karya akhir ini disusun sebagai salah satu bagian dari Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) untuk Program Studi Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Adapun karya akhir ini penulis berupaya untuk menyelesaikan suatu permasalahan dalam bidang ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang Kedokteran Forensik dan Medikolegal, khususnya dalam hal penggunaan pemeriksaan laboratorium sebagai pemeriksaan penunjang dalam memperkirakan umur luka pada kasus-kasus trauma tumpul yang terjadi di Forensik Klinik.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para pembimbing dan penguji Dr.dr.Gatot Susilo Lawrence, MSc, SpPA(K),SpF, DFM,FESC, Dr.dr.Berti Julian Nelwan, Mkes, SpPA, SpF, DFM, Dr. dr. Annisa Anwar Muthaher, SH, MKes, Sp.F, dr.Djumadi Ahmad, SpPA (K), SpF, dr.Gunawan Arsyadi, SpPA (K), SpF, yang telah mencurahkan waktu, ilmu, dan tenaganya untuk membimbing kami sepanjang proses penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih juga penulis haturkan kepada para guru besar dan staf dosen di Departemen Forensik dan Medikolegal : Prof.dr.Syarifuddin Wahid, PhD, SpPA(K), DFM, Prof.dr.Randanan Bandaso, MSc, SpPA(K), SpF, SpAnd, DFM, dr.Tarsisia Truly Djimahit, SpPA(K), SpF, DFM, Kombes Pol (Purn).drg.Peter Sahelangi, SpOF, dr.Jerny Dase, SH, Mkes, SpF, dr. Denny Mathius Sendana, Mkes, SpF, Dr.dr.Annisa Muthaher, SH, Mkes, SpF, Kopol dr. Eko Yunianto, Sp.F, MKes, dr.Tjiang Sari Lestari, SpF, dr.Herri David Oktavianus Mundung, SpF. dr. Afriany Early,Sp.F, dr. Olfie Susan Tumbol,Sp.F.

Selain itu kami juga ingin mengucapkan terima kasih kepada pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajaran dan Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis beserta jajaran, serta Direktur RSUP Dr.Wahidin Sudiro Husodo Makassar, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Polri Bhayangkara Mappaoudang, dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani proses pendidikan di institusi masing-masing.

Terima kasih kepada teman-teman residen dr. Indah Wulan sari, dr. Natalia Wijaya, dr. Indrayaty, dr. Jaury Prawiro Sutjiyanto, dr. Ressay Dwiyanti, dr. Deiby T.I Saumana, dr. Yosephine Siahaan, dr. Andi Iqbal Iskandar, dr. Andi Fajar Apriani, dr. Enno Elfandari yang telah mendampingi dan banyak membantu penulis sepanjang perjalanan Program residensi di Departemen Kedokteran Forensik dan Medikolegal. Tak lupa ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada Kartini, Ramliah Rachmat,, Skom, dan Hariati Mothe atas segala dukungan dan bantuannya selama in.

Terima kasih yang terdalam juga saya ucapkan kepada istri, kedua anak, orang tua, kakak-kakak dan segenap keluarga besar yang telah memberikan dukungan sepanjang hidup penulis.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa dalam karya akhir ini terdapat berbagai keterbatasan dan kekurangan, dan oleh sebab itu maka segala saran dan kritik guna penyempurnaan karya akhir ini akan kami terima dengan tangan terbuka. Semoga karya akhir ini dapat bermanfaat dalam aplikasi klinis dan medikolegal, terutama dalam bidang patologi forensik.

Makassar, 22 Juli 2021



Geebert J.M.T Dundu

ABSTRAK

Latar belakang: Luka merupakan salah satu kasus yang paling sering dijumpai di dalam Ilmu kedokteran Forensik dan Medikolegal yang juga berkaitan dengan kasus – kasus pidana. Pada saat tubuh terluka oleh karena adanya trauma maka segera akan terjadi proses inflamasi sebagai respon untuk pertahanan tubuh. Interleukin-6 merupakan salah satu mediator inflamasi yang dijumpai di dalam darah pada saat proses inflamasi terjadi.

Tujuan : Menilai kadar kadar interleukin 6 pada serum darah tikus dalam menentukan perkembangan luka akibat trauma tumpul

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan tikus sebagai hewan coba . Sampel dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol 5 tikus , dan kelompok yang terluka akibat trauma tumpul 6 tikus. Sampel darah dari kelompok kontrol diambil kemudian di ukur kadar Interleukin-6 nya melalui metode Elisa, kemudian sampel darah dari kelompok yang terluka akibat trauma tumpul masing-masing tikus diambil darahnya 2jam, 4 jam, 8 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam, 72 jam kemudian di ukur kadar interleukin-6 melalui metode Elisa.

Hasil : Kadar Interleukin-6 (Il-6) mencapai kadar tertinggi pada 72 jam post trauma. Terdapat korelasi antara 72 Jam dengan kontrol, 2 jam, 4 jam, 8 jam. 12 jam, 24 jam, 48 jam

Kata Kunci : Interleukin-6, perkembangan luka, trauma tumpul

ABSTRACT

Background: Injuries are one of the most common cases in Forensic Medicine and Medicolegal which are also related to criminal cases. When the body is injured due to trauma, an inflammatory process will immediately occur in response to the body's defenses. Interleukin-6 is one of the inflammatory mediators found in the blood when the inflammatory process occurs

Objective: Assessing the dynamics of excretion of interleukin 6 levels in rat blood serum in determining wound progression due to blunt trauma

Method: This research is an experimental study using rats as experimental animals. The samples were divided into two groups, namely a control group of 5 rats, and a group of 6 rats injured due to blunt trauma. Blood samples from the control group were taken and their Interleukin-6 levels were measured using the Elisa method, then blood samples from the group that were injured due to blunt trauma, each of the rats were taken 2 hours, 4 hours, 8 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours , 72 hours later, the level of interleukin-6 was measured using the Elisa method

Results: Interleukin-6 (Il-6) levels reached their highest levels at 72 hours post-traumatic. There is a correlation between 72 hours and control, 2 hours, 4 hours, 8 hours. 12 hours, 24 hours, 48 hours

Keywords: Interleukin-6, wound development, blunt trauma

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN KARYA AKHIR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	2
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus.....	3
I.4 Manfaat Penelitian.....	3
I.5 Hipotesis Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Tinjauan Pustaka	4
II.1.1 Trauma Tumpul	4
II.1.2 Perkembangan Luka	9
II.1.3 Interleukin-6	15
II.1.4 Penentuan Perkiraan Perkembangan luka dengan Menggunakan Interleukin-6 sebagai Indikator.....	17
II.2 Kerangka Teori.....	20
BAB III KERANGKA KONSEP.....	21
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	22
IV.1 Rancangan Penelitian.....	22
IV.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	22

IV.3 Materi Penelitian.....	22
IV.3.1 Populasi Penelitian	22
IV.3.2 Sampel Penelitian.....	22
IV.3.3 Besar Sampel.....	22
IV.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	22
IV.4 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	23
IV.4.1 Variabel Bebas.....	23
IV.4.2 Variabel Tergantung.....	23
IV.4.3 Variabel Kontrol.....	23
IV.5 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	22
IV.5.1 Definisi Operasional.....	23
IV.5.2 Kriteria Obyektif.....	23
IV.6 Cara Kerja.....	24
IV.6.1 Alokasi Subyek.....	24
IV.6.2 Cara Penelitian.....	24
IV.7 Alur Penelitian.....	25
IV.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	27
IV.9 Persetujuan Penelitian dan Kelayakan Etik.....	27
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
V.1 Hasil Penelitian dan Analisis Data.....	35
V.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	35
V.1.2 Kadar Interleukin-6 (Il-6) Kontrol dan Post Trauma.....	26
V.2 Pembahasan.....	36
V.2.1 Perbandingan Kadar IL-6 Antara Kelompok Post Trauma	36
V.3 Interpretasi Kadar Interleukin-6 (Il-6).....	38
V.4 Keterbatasan dan Kelemahan Penelitian.....	38
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
VI.1 Kesimpulan.....	40
VI.2 Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian	26
Tabel 2. Kadar IL-6 Kelompok Kontrol dan perlakuan	27
Tabel 3. Kadar IL-6 Pada Tikus Kontrol	28
Tabel 4. Kadar IL-6 Pada 2 Jam Post Trauma	28
Tabel 5. Kadar IL-6 Pada 4 jam Post Trauma	29
Tabel 6. Kadar IL-6 Pada 8 jam Post Trauma	29
Tabel 7. Kadar IL-6 Pada 12 jam Post Trauma	30
Tabel 8. . Kadar IL-6 Pada 24 jam Post Trauma	31
Tabel 9. . Kadar IL-6 Pada 48 jam Post Trauma	31
Tabel 10. Kadar IL-6 Pada 72 jam Post Trauma	32
Tabel 11. Analisa korelasi	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Kerangka Teori	19
Gambarl 2. Kerangka Konsep	20
Gambar 3. Alur Penelitian	24
Gambar 4. Box plot Kadar IL-6	27
Gambar 5. Rerata Kadar IL-6	27
Gambar 6. Kadar IL-6 Pada Tikus kontrol	28
Gambar 7. Kadar IL-6 Pada 2 jam Post Trauma	28
Gambar 8. Kadar IL-6 Pada 4 jam Post Trauma	29
Gambar 9. . Kadar IL-6 Pada 8 jam Post Trauma	30
Gambar 10. Kadar IL-6 Pada 12 jam Post Trauma	30
Gambar 11. Kadar IL-6 Pada 24 jam Post Trauma	30
Gambar 12. Kadar IL-6 Pada 48 jam Post Trauma	31
Gambar 13. Kadar IL-6 Pada 72 jam Post Trauma	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Data Mentah Hasil Penelitian	42
Lampiran 2 : Hasil Olah Data Statistik	45
Lampiran 3 : Surat Rekomendasi Kelayakan Etik	47

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

IL-6	: Interleukin-6
IL-1	: Interleukin-1
IL-1a	: Interleukin-1a
IL-1b	: Interleukin-1b
IL-1 β	: Interleukin 1 beta
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TNF α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
TGF	: Transforming Growth Factor
C1q	: Salah satu komplemen dalam sistem imunologi
WHO	: World Health Organization
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EGF	: Epidermal Growth Factor
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
bFGF	: Basic Fibroblast Growth Factor
gp	: glikoprotein
vWF	: von Willebrand Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
IGF-1	: Insulin-Like Growth Factor 1
VEGF-A	: Vascular Endothelial Growth Factor
HIF-1 α	: Hypoxia Inducible Factor-1 α
MMP	: Metaloproteinase matriks
EPC	: Engraftment EPC
ECM	: Matriks ekstra-seluler

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kejahatan terhadap fisik seperti penganiayaan ringan, penganiayaan berat, dan kekerasan dalam rumah tangga. Untuk kejadian kejahatan terhadap fisik/badan (violence) pada 2019 jumlah kejadian di Indonesia cenderung menurun. Pada tahun 2018 terjadi 39.567 kejadian, pada tahun 2019 menurun menjadi 38.983 kejadian. Kejadian kejahatan terhadap fisik/badan paling banyak terjadi di Polda Sumatera Utara dengan 4.817 kejadian. Polda dengan jumlah kejadian terbanyak kedua adalah Sulawesi Selatan, yaitu sebanyak 4.666 kejadian. Dua Polda yang terdapat kejadian kejahatan terhadap fisik paling sedikit adalah provinsi Kalimantan Barat dan Kalimantan Utara, masing-masing sebanyak 163 dan 108 kejadian. (Badan Pusat Statistik, 2020)

Luka didefinisikan sebagai gangguan atau hilangnya integritas struktur kulit atau mukosa yang berbeda karena sejumlah alasan, yang menyebabkan hilangnya sifat sementara atau permanen dari karakteristik fisiologis. (Vinay et al., 2010)

Luka akibat trauma tumpul adalah luka yang disebabkan oleh benda yang mempunyai permukaan tumpul. Luka yang terjadi dapat berupa memar (kontusio, hematoma), luka lecet (ekskoriasi, abrasi) dan luka robek (laserasi). (Sauko & Knight, 2015)

Lebam atau kontusio yang dikenal sebagai *bruise* dalam bahasa Inggris merupakan sebuah area perdarahan didalam jaringan lunak karena ruptur pembuluh darah yang disebabkan oleh trauma tumpul. Memar (kontusio) adalah jejas yang terlihat secara eksternal atau tanda yang disebabkan oleh kebocoran darah ke kulit dan jaringan subkutan. (Vincent DiMaio & Dominick DiMaio, 2001).

Pengetahuan yang mendasarinya adalah pengetahuan tentang Waktu terjadinya luka merupakan hal yang penting untuk keperluan penyidikan dan keputusan hakim, dengan pemeriksaan yang teliti terhadap waktu terjadinya luka maka umur luka dapat di perkirakan (Vincent DiMaio & Dominick DiMaio, 2001). Setelah terjadinya luka, serangkaian reaksi vital (misalnya perdarahan, infiltrasi sel inflamasi, pembentukan jaringan granulasi) harus dipertimbangkan untuk mendapatkan bukti yang meyakinkan dari cedera antemortem. Penyembuhan luka sendiri merupakan suatu proses yang kompleks, karena terjadi berbagai proses kegiatan bioseluler, biokimia yang berkesinambungan. Berdasarkan waktu penyembuhan, luka dapat di bagi menjadi luka yang bersifat akut dan luka yang bersifat kronik. (Damjanov, 2009)

. Menentukan estimasi dari perkembangan luka adalah sangat penting dalam kasus medikolegal. Penentuan vitalitas luka dan penentuan perkembangan luka memiliki tempat yang penting dalam bidang kedokteran forensik. Proses penyembuhan luka dimulai dari beberapa menit pertama setelah cedera dan dapat berlangsung selama beberapa hari, bulan dan bahkan bertahun-tahun.(Birincioglu et al., 2016) Kulit memiliki kemampuan untuk memperbaiki jaringan yang rusak atau hilang dengan meregenerasi jaringan dan membentuk bekas luka kolagen. Proses ini disebut penyembuhan luka, dan terdiri dari fase koagulasi, peradangan, proliferasi dan remodeling, dimana berbagai sitokin dan factor pertumbuhan, seperti Interleukin (IL)-1 β , Tumor Necrosis Factor (TNF), Transforming Growth Factor (TGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) and Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) diproduksi (Nina & Widyasih, 2018)

Sitokin merupakan mediator dengan beberapa fungsi, termasuk inisiasi atau pengaruh berbagai proses biologis seperti peradangan, sepsis dan penyembuhan luka. Sitokin pro inflamasi interleukin-1b (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) Memainkan peran kunci dalam jaringan sitokin seperti yang sering. Istilah ini mengacu pada hubungan erat antara berbagai sitokin dan jalur mereka. konsentrasi menit, cepat stimulasi dan durasi singkat kegiatan mencirikan regulasi autokrin / parakrin peptida ini. Mereka diproduksi oleh berbagai jenis sel seperti makrofag, trombosit dan keratinosit. Fitur yang disebutkan bisa membuat sitokin ke alat yang tepat untuk evaluasi vitalitas dan usia luka dini(Grellner et al., 2000)

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pleiotropik dengan peran sentral dalam pertahanan tubuh. Ia memiliki fungsi yang beragam termasuk stimulasi respon fase akut hati dan diferensiasi atau aktivasi makrofag, sel-B dan T. IL-6 diproduksi oleh banyak jenis sel yang berbeda dan, meskipun awalnya dianggap sebagai sitokin pro-inflamasi, baru-baru ini telah diakui memiliki sifat anti-inflamasi dan immunosupresif tambahan

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada pendahuluan, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :
bagaimanakah perkembangan luka akibat trauma tumpul dengan kadar IL-6 ?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Menilai perkembangan luka akibat trauma tumpul berdasarkan penilaian kadar IL-6 pada darah tikus

I.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengukur kadar Interleukin 6 pada darah tikus yang mengalami trauma akibat trauma tumpul
- 2) Membandingkan kadar Interleukin 6 pada darah tikus yang mengalami perlakuan (0 jam, 2 jam, 4 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam)

I.4 Manfaat/Kegunaan Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1) Memberikan informasi/landasan ilmiah untuk ekresi Interleukin-6 pada perkembangan luka yang diakibatkan oleh trauma tumpul
- 2) Memberikan sumbangan dalam bidang ilmu kedokteran, khususnya dibidang traumatologi forensik.

I.5 Hipotesis Penelitian

Semakin tua umur luka, Semakin tinggi kadar Interleukin-6

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tinjauan Pustaka

Traumatologi berasal dari kata *trauma* dan *logos*. Trauma berarti kekerasan atas jaringan tubuh dari orang yang masih hidup (living tissue), sedangkan logos berarti ilmu. Traumatologi merupakan ilmu yang mempelajari semua aspek yang berkaitan dengan kekerasan terhadap jaringan tubuh manusia yang masih hidup, sedangkan luka adalah suatu keadaan ketidaksinambungan jaringan tubuh akibat kekerasan. (Vinay et al., 2010)

Berdasarkan faktor-faktor penyebab

1. Cedera mekanis atau fisik (dihasilkan oleh kekerasan fisik)
 - i. Abrasi atau lecet
 - ii. Memar atau kontusio
 - iii. Luka robek
 - iv. Luka iris
 - v. Luka tusuk
 - vi. Luka senjata api
 - vii. Fraktur / dislokasi tulang, gigi atau sendi.
 - Trauma tumpul disebabkan ketika suatu benda, biasanya tanpa ujung yang tajam, berdampak pada tubuh. Abrasi, kontusio, laserasi dan fraktur / dislokasi tulang gigi merupakan akibat dari dampak tersebut.
 - Trauma tajam terjadi ketika benda dengan tepi tajam berdampak pada tubuh. Luka iris dan luka tusuk adalah akibat dari trauma tersebut.
2. Cedera termal : suhu panas dan suhu dingin.
3. Cedera kimia : asam dan basa.
4. Cidera lain-lain
 - a. Cidera listrik.
 - b. Cedera radiasi: Karena sinar-X, radiasi UV, zat radioaktif.
 - c. Cedera petir.
 - d. Cedera ledakan. (Gulta, 2015)

Luka didefinisikan sebagai gangguan atau hilangnya integritas struktur kulit atau mukosa yang berbeda karena sejumlah alasan, yang menyebabkan hilangnya sifat sementara atau permanen dari karakteristik fisiologis (Vinay et al., 2010)

Rumus yang terkenal: Energi kinetik = $\frac{1}{2}$ massa \times kecepatan², berarti bahwa batu bata seberat 1 kg yang ditekan ke kulit kepala tidak akan menyebabkan cedera, tetapi batu bata yang sama yang dilemparkan ke kepala dengan kecepatan 10 m / s dapat menghancurkan tengkorak. Prinsip ini relevan tidak hanya dalam kaitannya dengan cedera benda tumpul dan rudal senjata api.. (Knight, 2015)

Sitokin adalah molekul polipeptida yang diproduksi oleh berbagai sel, termasuk limfosit teraktivasi dan makrofag, mereka secara aktif terlibat dalam pengaturan fungsi sel lain. Sitokin dapat bekerja pada sel yang memproduksinya serta sel lain disekitarnya dan memiliki efek sistemik. Sitokin memiliki efek local pada endothelium, leukosit dan fibroblast. Sitokin memodulasi berbagai peristiwa biologis dan memainkan peran penting dalam system imun, saraf pusat, endokrin dan hematopoetik. Interleukin (IL) IL-1 dan IL-6 serta Tumour Necrosis Factor α adalah sitokin proinflamasi yang secara konstitutif hadir dalam keratinosit dan kelenjar keringat kulit yang tidak terluka . (Vinay et al., 2010)(Vinay et al., 2010).

Interleukin-6 (IL-6) adalah penanda nonspesifik yang terkait dengan respons inflamasi dan tidak mendiagnosis penyakit atau proses penyakit tertentu. Interleukin-6 (IL-6) memiliki peran penting dalam imunitas bawaan dan adaptif. (1) IL-6 dapat diproduksi oleh berbagai jenis sel yang berbeda, termasuk makrofag, sel endotel, dan sel T. Produksi ini dapat dimulai sebagai respons terhadap invasi mikroba atau sitokin lain, seperti tumor necrosis factor (TNF). Sebagai bagian dari sistem imun bawaan, IL-6 bekerja pada hepatosit untuk menginduksi ekspresi C-reactive protein (CRP), fibrinogen, dan serum amyloid A, juga dikenal sebagai respon fase akut. Dalam respons imun adaptif, IL-6 memainkan peran kunci dalam mengaktifkan sel B penghasil antibodi untuk berkembang biak, yang mengarah ke respons antibodi yang ditingkatkan. (Mayo, 2020).

Tikus sering digunakan untuk mempelajari peradangan lokal in vivo dan komponen dari proses ini in vitro. Rongga peritoneum sering digunakan pada tikus sebagai tempat pemberian stimulus inflamasi (mis tioglikolat). Meskipun mungkin tidak mewakili infeksi lokal pada jaringan ikat misalnya kulit, darah metode ini sangat cocok untuk pengambilan dan analisis sel yang terinfiltrasi.

Pada penelitian ini luka yang dibahas adalah luka akibat trauma mekanik yaitu luka akibat trauma tajam.

II.1.1 Trauma Tumpul

Trauma benda tumpul adalah luka yang disebabkan karena persentuhan tubuh dengan benda yang permukaannya tumpul. Benda tumpul yang sering mengakibatkan luka antara lain adalah batu, besi, sepatu, tinju, rantai dan lain-lain. Adapun ciri dari benda tumpul itu sendiri adalah tidak bermata tajam, konsistensi keras / kenyal, dan permukaan halus / kasar (UNLAM, 2011)

Luka akibat trauma benda tumpul dapat terjadi karena dua sebab yaitu benda yang mengenai atau melukai orang yang relatif tidak bergerak dan orang bergerak ke arah benda yang tidak bergerak. Dalam bidang medikolegal kadang-kadang hal ini perlu dijelaskan, walaupun terkadang sulit dipastikan. Sekilas tampak sama dalam hasil lukanya namun jika diperhatikan lebih lanjut terdapat perbedaan hasil pada kedua mekanisme itu. (UNLAM, 2011)

Luka akibat trauma benda tumpul dapat berupa salah satu atau kombinasi luka memar, luka lecet, luka robek, patah tulang atau luka tekan. Derajat luka, perluasan luka, serta penampakan dari luka yang disebabkan oleh trauma benda tumpul tergantung kepada:

- Kekuatan dari benda yang mengenai tubuh
- Waktu dari benda yang mengenai tubuh
- Bagian dari tubuh yang terkena
- Perluasan terhadap jaringan tubuh
- Jenis benda yang mengenai tubuh

Organ atau jaringan pada tubuh mempunyai beberapa cara menahan kerusakan yang disebabkan objek atau alat, daya tahan tersebut menimbulkan berbagai tipe luka. Luka akibat benda tumpul dibagi menurut beberapa kategori. (DiMaio & DiMaio, 2001)

a. Luka Lecet (Abrasi)

Luka lecet atau dalam bahasa Inggris disebut *abrasion* adalah suatu luka pada kulit dimana terjadi hilangnya lapisan epitel superfisial pada kulit (epidermis) karena gesekan yang melawan permukaan kasar, atau kerusakan lapisan superfisial karena tekanan. Luka lecet murni hanya merusak kutikula (epidermis), tidak berdarah karena pembuluh darah berada pada lapisan dermis, namun tidak jarang karena papilla dermis terkonjugasi secara alami dengan epidermis maka luka lecet juga dapat memicu perdarahan. Pada penyembuhannya luka lecet tidak menyisakan bekas luka pada kulit (DiMaio & DiMaio, 2001)

Mekanisme terbentuknya luka lecet akibat kekuatan mekanik yang mengenai kulit dibedakan menjadi dua, yaitu akibat gaya gesek dan/atau gaya tekan. Pada luka lecet akibat gesekan, apabila penyebabnya merupakan benda dengan permukaan sempit dan tajam, maka

akan terbentuk luka lecet linear. Apabila penyebabnya merupakan benda dengan permukaan yang luas dan kasar, maka akan terbentuk luka lecet yang lebih luas atau disebut luka lecet serut. Sedangkan luka lecet akibat tekanan disebabkan oleh kekuatan yang tegak lurus terhadap kulit. Beberapa mekanisme tersebut dapat menimbulkan bekas yang menyerupai benda penyebab trauma. (DiMaio & DiMaio, 2001)

Sesuai dengan mekanisme terjadinya, luka lecet dapat diklasifikasikan menjadi luka gores (*scratch*), luka lecet serut (*scrape*), luka lecet tekan (*impact abrasion*) dan luka berbekas (*patterned abrasion*). (DiMaio & DiMaio, 2001)

1. Luka lecet gores (*Scratch*)

Disebabkan oleh benda runcing (misalnya kuku jari atau duri yang menggores kulit) yang menggeser lapisan permukaan kulit (epidermis) di depannya dan mengakibatkan lapisan tersebut terangkat. Luka lecet ini lebih lebar pada titik pangkal dan menyebabkan penumpukan epitel pada titik akhir. Sehingga dapat menunjukkan arah kekerasan yang terjadi. Pada beberapa kejadian, luka lecet tersebut cukup dalam hingga ke dermis. Sehingga terjadi kebocoran pembuluh darah yang menyebabkan adanya cairan serosanguinous pada permukaan luka yang bila mengering membentuk *scab*. (DiMaio & DiMaio, 2001)

2. Luka lecet serut (*Scraping*)

Adalah variasi dari luka lecet gores dengan daerah persentuhan pada permukaan kulit yang lebih lebar. Luka lecet serut lebih lebar pada titik pangkal dan menyempit pada titik akhir disertai penumpukan epitel. Arah kekerasan ditentukan dengan melihat tumpukan epitel. (DiMaio & DiMaio, 2001)

3. Luka lecet tekan (*Impact abrasion*)

Pada luka lecet tekan, benda tumpul diarahkan tegak lurus pada kulit dan menghancurkan lapisan superfisial dari kulit. Luka lecet ini sering terdapat pada daerah dengan penonjolan tulang dimana dilapisi oleh kulit yang tipis, seperti luka lecet tekan di atas daerah supraorbital, lengkungan zygomaticum, dan daerah hidung pada orang yang tidak sadar ketika tidak sadarkan diri dan kepala mereka terjatuh ke tanah. (DiMaio & DiMaio, 2001)

4. Luka lecet berpola (*pattern abrasion*) (DiMaio & DiMaio, 2001)

Sedangkan luka lecet berpola merupakan variasi dari luka lecet tekan. Luka lecet ini disebabkan oleh tekanan langsung dari benda tumpul tersebut terhadap kulit. Benda tersebut tercap pada kulit karena kulit mengalami tekanan sesuai pola benda, seperti pipa, ban kendaraan, dan rantai di leher

b. Luka Memar .(DiMaio & DiMaio, 2001)

Luka memar (*bruise/contusion*) adalah suatu perdarahan akibat pecahnya pembuluh darah kapiler dan vena dalam jaringan bawah kulit atau kutis yang di sebabkan oleh kekerasan benda tumpul (*blunt force injury*), perdarahan yang terjadi menyebabkan darah meresap ke jaringan sekitarnya.¹Luka memar adalah suatu keadaan dimana terjadi pengumpulan darah dalam jaringan yang terjadi sewaktu orang masih hidup, dikarenakan pecahnya pembuluh darah kapiler akibat kekerasan benda tumpul. Bila kekerasan benda tumpul yang mengakibatkan luka memar terjadi pada daerah dimana jaringan longgar, seperti didaerah mata, leher, atau pada orang yang lanjut usia, maka luka memar yang tampak seringkali tidak sebanding dengan kekerasan, dalam arti seringkali lebih luas; dan adanya jaringan longgar tersebut memungkinkan berpindahnya “memar” ke daerah yang berdasarkan gravitasi

Memar terjadi karena tekanan yang besar dalam waktu yang singkat. Penekanan ini menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil dan dapat menimbulkan perdarahan pada jaringan bawah kulit atau organ dibawahnya

Memar harus dibedakan dengan lebam mayat atau *livor mortis* di mana pada lebam mayat darah masih berada di dalam sistem vaskular, namun menempati daerah yang bisa ditempati dan bukan pada jaringan. Dengan demikian bila diiris daerah tersebut, tidak ditemukan perdarahan.

Luka memar pada permukaan kulit memberikan gambaran yang bervariasi, tidak tergantung hanya pada mekanisme cedera. Secara khususnya, karakteristik memar akan berbeda tergantung dari ketebalan, warna dan sifat alami permukaan kulit. (Wyatt Jonathan, Squires Tim, Norfolk Guy, 2011)

1. **Memar intradermal** : memar yang terbatas secara superfisial pada kulit boleh menyebabkan percetakan jejas secara akurat (misalnya cap telapak sepatu bot).
2. **Sidik jari** : memar yang berakibat dari cengkaman ujung-ujung jari yang dapat ditemukan pada area lengan atas akibat penahanan.
3. **Bekas jari** : tamparan dapat memberi gambaran memar yang khas.
4. **Tramline bruising** : memar yang merupakan dua jalur parallel yang memiliki bagian tengah yang pucat dan menggambarkan trauma tumpul dari sambuk, batang *snooker*, atau objek linear yang lain.

Memar akan mengalami proses perubahan warna karena degradasi dari hemoglobin. Tidak ada terminologi standar yang digunakan untuk menjelaskan warna dari memar. Warna yang sama dapat disebut sebagai ungu, merah keunguan, biru keunguan, atau biru. Kebanyakan memar awalnya berwarna merah, biru gelap, ungu, atau hitam. Setelah hemoglobin dipecah, warnanya

perlahan berubah menjadi ungu, hijau, kuning tua, kuning pucat, kemudian menghilang. (Vincent & Dominick, 2013). Perubahan ini dapat terjadi dalam beberapa hari hingga beberapa minggu. Namun, laju perubahan ini sangat bervariasi, bukan hanya antar individu, tetapi antar memar pada individu yang sama. Perubahan warna ini juga bisa terjadi tidak berurutan dan saling bertumpang-tindih. Warna pada ujung luka memar biasanya merupakan indikator usia memar yang paling baik, dengan warna tertua berada pada bagian ujung. (Vincent & Dominick, 2013)

Luka Memar (kontusio)

- benturan dengan benda tumpul (pukulan dengan tangan ,jatuh pada permukaan yang datar , cedera akibat senjata tumpul)
- keluarnya darah dari kapiler yang rusak ke jaringan sekitarnya pembengkakan
- permukaan kulit utuh
- kerusakan pada jaringan di bawah kulit

Faktor – faktor yang mempengaruhi

- besarnya kekerasan
- jenis benda penyebab (karet,kayu,besi)
- kondisi dan jenis jaringan (jaringan ikat longgar,jaringan lemak)
- usia,jenis kelamin,corak dan warna kulit
- kerapuhan pembuluh darah dan penyakit (hipertensi,penyakit kardiovaskuler,diatesis hemoragik)

II.1.2 Perkembangan Luka

Tubuh manusia selalu berhadapan dengan kekuatan mekanik, terkadang berlawanan dengan kekuatan tubuh sehari-hari yang memberikan pengaruh besar. Tubuh biasanya menyerap tenaga/gaya tersebut baik dengan ketahanan dan elastisitas dari jaringan lunaknya atau kekuatan dari kerangka tulangnya Hanya apabila intensitas kekuatan mekanik memiliki kemampuan melebihi kapasitas tubuh adaptasi dan resistensi jaringan terjadi injuri. (Knigh, 2015)

Luka didefinisikan sebagai kerusakan atau gangguan pada struktur dan fungsi anatomi normal. Ini bisa berkisar dari kerusakan sederhana pada integritas epitel kulit atau bisa lebih dalam, meluas ke jaringan subkutan dengan kerusakan pada struktur lain seperti tendon, otot, pembuluh, saraf, organ parenkim, dan bahkan tulang (Elnar & Ailey, 2009)

Luka dapat timbul dari proses patologis yang dimulai secara eksternal atau internal di dalam organ yang terlibat. Mereka dapat memiliki etiologi yang tidak disengaja atau disengaja atau mereka dapat disebabkan oleh proses penyakit. Luka, apapun penyebabnya dan apapun bentuknya, merusak jaringan dan mengganggu lingkungan sekitar di dalamnya. Respon fisiologis terhadap faktor berbahaya menyebabkan perdarahan, kontraksi pembuluh darah

dengan koagulasi, aktivasi komplemen dan respon inflamasi. Penyembuhan luka normal adalah proses dinamis dan kompleks yang melibatkan serangkaian peristiwa terkoordinasi, termasuk perdarahan, koagulasi, inisiasi respons inflamasi akut terhadap cedera awal, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraseluler, renovasi parenkim baru dan jaringan ikat dan deposisi kolagen. Akhirnya, peningkatan kekuatan luka terjadi secara teratur dan berujung pada perbaikan jaringan yang putus (Elnar & Ailey, 2009)

Luka akibat trauma tumpul dan tajam menunjukkan beberapa morfologis yang mendasari perbedaan yang memungkinkan membedakan dalam diagnostik. Luka akibat trauma tajam memiliki tepi luka terpotong yang bersih, biasanya tanpa lecet yang terjadi bersamaan atau memar. Jembatan jaringan di antara tepi luka tidak ditemukan dalam luka akibat trauma tajam. (Schmidt, 2013) Adanya trauma, infeksi mikroba, benda asing dan reaksi imun dapat menyebabkan kerusakan pada sel sehingga memicu respon tubuh berupa reaksi kompleks yang melibatkan respon dari sisi vaskuler, migrasi dan aktivasi leukosit, dan reaksi sistemik. Reaksi inflamasi akan dimulai dengan reaksi inflamasi akut dan bila terus berlanjut akan dilanjutkan dengan reaksi inflamasi kronik. Pada kasus yang disebabkan oleh trauma, respon yang terjadi berupa reaksi inflamasi akut. (Vinay et al., 2010) Proses perbaikan luka dapat dibagi menjadi 4 fase yang tumpang tindih secara temporer dan spasial: koagulasi, inflamasi, pembentukan jaringan granulasi (fase proliferasi), dan fase remodeling. (Demidova-Rice et al., 2012)

- **Hemostasis**

Jejas pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi arteriolar yang transien melalui mekanisme reflex neurogenik yang diperkuat oleh sekresi local endotelin. Discontinuitas jaringan. Pembuluh darah rusak menyebabkan endotel mengeluarkan vWF-supaya berikatan trombosit melalui glikoprotein 1b. trombosit akan mengeluarkan gp 2b,3a. Trombosit teraktivasi mengeluarkan gp2b,3a. trombosit berkumpul jadi trombus. Fibrin muncul apabila kumpulan trombosit banyak fibrinogen terbentuk mengeras. Luka, trombus datang benda asing datang luka susah sembuh. Terjadi kumpulan netrofil, nyeri yang disebut abses. Abses klu sembuh terjadi sikatriks. Jaringan kolagen tipe 3, strukturnya kuat tapi tdk elastis. (Vinay et al., 2010)

Dalam beberapa menit pertama setelah cedera, tubuh akan mencoba menghentikan pendarahan terlebih dahulu. Vasokonstriksi awal, sehingga memungkinkan untuk membatasi ekstrasvasasi darah, diperoleh berkat amina vasoaktif yang dilepaskan setelah aktivasi sel endotel. Hemostasis primer berhubungan dengan agregasi platelet, memungkinkan adhesi mereka ke pembuluh darah dan satu sama lain. Aktivasi trombosit terjadi dengan cepat,

melibatkan berbagai molekul seperti histamin, seroto-sembilan, leukotrien, tromboksan, prostaglandin, faktor pengaktif trombosit (PAF), faktor pertumbuhan yang diturunkan trombosit (PDGF) dan faktor lainnya. pertumbuhan atau sitokin (TGF- β , IL-1, TNF), sebagian besar terdapat pada vesikula sitoplasma. (Gauchotte et al., 2013)

Hemostasis sekunder berhubungan dengan koagulasi, yang terdiri dari kaskade reaksi yang melibatkan berbagai faktor koagulasi dan kofaktor (I hingga XIII, terkandung dalam endotelium, trombosit atau plasma), hasil akhirnya adalah transformasi fibrinogen (larut) menjadi fibrin (tidak larut), di bawah aksi trombin. Hasil dari proses ini dengan demikian adalah pembentukan gumpalan yang tidak larut. . (Gauchotte et al., 2013)

Hemostasis dan pembentukan matriks luka sementara, yang terjadi segera setelah dinjuri dan selesai setelah beberapa jam. Lebih jauh lagi, fase ini memulai proses inflamasi. Kadang-kadang fase ini juga digambarkan sebagai 'fase-lag', di mana organisme harus mengatur perekrutan banyak sel dan faktor-faktor untuk proses penyembuhan tanpa adanya kekuatan mekanis dari luka. Dengan cedera kulit yang mencapai lapisan epidermis, darah dan pembuluh limfatik mengalami trauma, pembilasan luka untuk menghilangkan mikroorganisme dan antigen. Kaskade pembekuan yang berbeda kemudian dimulai oleh faktor pembekuan dari kulit yang terluka (sistem ekstrinsik), dan trombosit diaktifkan untuk agregasi oleh kolagen yang terpapar (sistem intrinsik). (Reinke & Sorg, 2012)

Pada saat yang sama, pembuluh yang cedera mengikuti vasokonstriksi selama 5 sampai 10 menit, yang dipicu oleh trombosit, untuk mengurangi kehilangan darah dan mengisi celah jaringan dengan bekuan darah yang terdiri dari sitokin dan faktor pertumbuhan. Selanjutnya bekuan darah tersebut mengandung Molekul fibrin, fibronectin, vitronectin dan thrombospondins, membentuk matriks sementara sebagai struktur perancah migrasi leukosit, keratinosit, fibroblas dan sel endotel serta sebagai reservoir faktor pertumbuhan. Vasokonstriksi yang menyelamatkan hidup dengan pembentukan bekuan menyebabkan kegagalan perfusi lokal dengan kekurangan oksigen berturut-turut, peningkatan glikolisis dan perubahan pH. Vasokonstriksi ini kemudian diikuti oleh vasodilatasi di mana trombosit menyerang ma-trix luka sementara. Tambahan, trombosit mempengaruhi infiltrasi leukosit dengan pelepasan faktor kemotaktik. Baik platelet dan leukosit melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan untuk mengaktifkan proses inflamasi (IL-1 α , IL 1 β , IL-6 dan TNF- α), merangsang sintesis kolagen (FGF-2, IGF-1, TGF- β), aktifkan transformasi fibroblast menjadi myofibroblast (TGF- β), mulai angiogenesis (FGF-2, VEGF-A, HIF-1 α , TGF- β) dan sudah mendukung proses reepitelisasi (EGF, FGF-2, IGF-1, TGF- α). Vasodilatasi juga dapat dikenali dari kemerahan lokal (hiperemia) dan edema pada luka. (Reinke & Sorg, 2012)

- **Fase Koagulasi / Inflamasi**

Segera setelah cedera, trombosit menempel pada pembuluh darah yang rusak, memulai reaksi pelepasan, dan memulai reaksi hemostatik, sehingga menimbulkan aliran pembekuan darah yang mencegah perdarahan berlebihan dan memberikan perlindungan sementara untuk area yang terluka. Seperti yang telah dipelajari dengan baik, trombosit darah melepaskan lebih dari selusin faktor pertumbuhan, sitokin, dan agen penyebab kelangsungan hidup atau apoptosis lainnya. Komponen kunci dari reaksi pelepasan trombosit termasuk faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF) dan faktor pertumbuhan transformasi A1 dan 2 (TGF-A1 dan TGF-2), yang menarik sel inflamasi, seperti leukosit, neutrofil, dan makrofag. Karena leukosit adalah sel fagositik, mereka melepaskan spesies oksigen reaktif (ROS) yang bersifat antimikroba dan protease yang membersihkan luka dari benda asing dan bakteri. Resolusi fase inflamasi disertai dengan apoptosis sel inflamasi, yang terjadi secara bertahap dalam beberapa hari setelah luka. Mekanisme resolusi peradangan saat ini tidak diketahui. Namun, penelitian menunjukkan bahwa sitokin antiinflamasi, seperti TGF-A1 dan interleukin 1, dan lipid bioaktif, seperti siklopentenon prostaglandin, lipoksin, dan resolvin, ambil bagian dalam proses ini. .
(Demidova-Rice et al., 2012)

Perekrutan leukosit (terutama neutrofil dan monosit) dari sirkulasi adalah langkah penting dalam pertahanan tuan rumah melawan infeksi. Secara umum, akumulasi granulosit ke situs yang meradang paling terkenal lebih awal (1-6 jam), sedangkan infiltrasi sel mononuklear biasanya terbukti dalam kerangka waktu yang tertunda (24-48 jam). Kinetik seperti itu juga terlihat di rongga peritoneal tikus setelah injeksi stimulus peradangan (Beelen et al., 1983). Imigrasi sel melibatkan lampiran endotel dinding kapal dan transmigrasi berikutnya. Adhesi awal leukosit ke endotelium, proses yang dikenal sebagai 'rolling', dimediasi oleh reseptor adhesi dari keluarga selectin, sedangkan lampiran perusahaan pada dinding kapal dimediasi oleh molekul seperti molekul adhesi interseluler-1 (ICAM-1) dan ligan adhesi sel vaskular pada leukosit. Dalam venules mesenterik peritoneum tikus proses bergulir dan lampiran tegas dapat diikuti (Norman et al., 1995), dan bukti untuk peran banyak molekul adhesi ini telah diperoleh sekarang (Misugi et al., 1995; Issekutz dkk., 1996). Sitokin lokal (TNF- α , IL-1) dan LPS berkontribusi pada efisiensi proses dengan menginduksi /meningkatkan ekspresi reseptor adhesi (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) pada endotelium, sementara kemokines, eicosanoid, peptida vasoaktif dan chemota. (Rats, 1998)

- **Fase Proliferatif: Pembentukan Jaringan Granulasi**

Saat fase inflamasi mereda, fase perbaikan proliferaatif . Pada tahap ini, faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi yang tersisa dan sel-sel epidermal dan dermal yang bermigrasi bekerja dengan cara autokrin, parakrin, dan juxtacrine untuk menginduksi dan mempertahankan proliferasi sel sambil memulai migrasi sel; semua kejadian ini diperlukan untuk pembentukan jaringan granulasi sambil mendukung epitelisasi. Saat sel-sel kulit dan epidermis bermigrasi dan berkembang biak di dalam dasar luka, ada persyaratan yang jelas untuk suplai darah yang cukup untuk pengiriman nutrisi, gas, dan pertukaran metabolit. Oleh karena itu, agar penyembuhan luka berkembang secara normal, respon angiogenik yang kuat harus dimulai dan dipertahankan. .(Demidova-Rice et al., 2012)

Angiogenesis penyembuhan luka dimulai segera setelah cedera ketika hipoksia lokal, sekunder akibat gangguan pembuluh darah akibat cedera, terjadi. Peristiwa ini mendorong produksi faktor proangiogenik. Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor pertumbuhan fibroblast 2 (FGF-2), dan PDGF, awalnya dilepaskan oleh trombosit dan kemudian oleh sel residen di dalam dasar luka, semuanya merupakan mediator sentral dari induksi angiogenik yang diinduksi oleh cedera. Sebagai tanggapan, sel endotel mendegradasi membran basal, bermigrasi ke tempat luka, berkembang biak, dan membentuk kontak sel-sel dan akhirnya pembuluh darah baru. Baru-baru ini, terungkap bahwa sel progenitor endotelial (EPC) juga diperlukan untuk revaskularisasi luka. Biasanya, EPC berada di sumsum tulang dan dimasukkan ke dalam sirkulasi sebagai respons terhadap cedera. Selanjutnya, EPC dicangkokkan ke dalam mikrovaskulatur renovasi, bertempat tinggal berdekatan dengan sel endotel yang berbatasan dengan lokasi cedera. Mobilisasi sel progenitor endotel dimediasi oleh oksida nitrat, VEGF, dan metaloproteinase matriks (MMP), terutama MMP-9.; Engraftment EPC dan kemungkinan diferensiasi terjadi sebagai respons terhadap faktor 1[>] yang diturunkan dari sel stom dan, seperti yang telah menjadi jelas baru-baru ini, faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF). Meskipun penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk lebih menjelaskan mekanisme perekrutan dan pelacak EPC, jelas bahwa sel-sel progenitor ini diperlukan untuk penyembuhan luka normal - neovaskulogenesis terkait dan perbaikan cedera. .(Demidova-Rice et al., 2012)

- **Renovasi Matriks dan Formasi Bekas Luka**

Pembentukan kembali suplai darah normal menyediakan lingkungan mikro yang menguntungkan untuk migrasi dan proliferasi sel epidermis dan dermal. Hal ini mengarah pada reepitelisasi luka dan pemulihan integritas epidermis. Fibroblas berkembang biak di

dalam luka dan mensintesis matriks ekstra-seluler (ECM) membentuk jaringan granulasi yang diperfusi dengan pembuluh darah yang baru terbentuk. Secara bersamaan, matriks sementara yang terutama terdiri dari kolagen III, fibrin, fibronectin, dan asam hialuronat secara bertahap diganti dengan ECM yang terutama mengandung kolagen I. Selanjutnya, terjadi kontraksi luka dan pembentukan kembali matriks. Kontraksi terutama dicapai oleh fibroblas atau miofibroblas yang berdiferensiasi yang, sebagai respons terhadap TGF- β , ketegangan jaringan, dan adanya protein matriks tertentu (seperti fibronectin ED-A dan tenascin C), memperoleh serat stres yang mengandung aktin otot polos. Kekuatan kontraktil yang diinduksi fibroblast kemudian ditransmisikan ke ECM melalui kompleks adhesi focal mekanokopel yang terkait dengan sitoskeleton dan reseptor ECM, yaitu reseptor integrin. Mekanisme lain yang menyebabkan kontraksi luka adalah motilitas fibroblast dengan akibat reorganisasi matriks. Proses dinamis dan timbal balik ini melibatkan siklus lambat sintesis dan degradasi ECM, keduanya terjadi dalam cara yang bergantung pada sel stromal atau fibroblastik. Di sini, enzim pemodelan ulang matriks, terutama MMP, memainkan peran penting dalam pemodelan ulang lingkungan mikro matriks lokal dalam mendukung beberapa respons penyembuhan, termasuk migrasi seluler, proliferasi, dan induksi angiogenik. Akhirnya, terjadi apoptosis sel fibroblastik, yang mengarah pada pembentukan jaringan parut yang relatif aseluler yang kekuatannya sebanding dengan kulit yang tidak terluka. . . (Demidova-Rice et al., 2012)

Penyembuhan luka kulit dimulai segera setelah cedera dan terdiri dari tiga fase: peradangan, proliferasi, dan pematangan. Fase-fase ini berlanjut dengan interaksi yang rumit namun terorganisir dengan baik antara berbagai jaringan dan sel. Selama fase inflamasi, agregasi trombosit di lokasi cedera diikuti oleh infiltrasi leukosit seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit T ke lokasi luka. Pada fase proliferasi, reepitelisasi dan jaringan granulasi yang baru terbentuk mulai menutupi area luka untuk menyelesaikan perbaikan jaringan. Angiogenesis sangat diperlukan untuk mempertahankan jaringan granulasi. Penelitian biologi sel canggih menunjukkan bahwa banyak sitokin, faktor pertumbuhan, protease, dan sebagainya terlibat erat dalam proses penyembuhan luka untuk menyelesaikan perbaikan jaringan normal setelah kerusakan. Gambaran singkat dan disederhanakan dari penyembuhan luka ini dapat diadopsi untuk menentukan vitalitas luka atau usia luka dalam kedokteran forensik (Kondo, 2007)

II.1.3 Interleukin-6

Sitokin adalah molekul polipeptida yang diproduksi oleh berbagai sel, termasuk limfosit teraktivasi dan makrofag, mereka secara aktif terlibat dalam pengaturan fungsi sel lain. Sitokin dapat bekerja pada sel yang memproduksinya serta sel lain disekitarnya dan memiliki efek sistemik. Sitokin memiliki efek local pada endothelium, leukosit dan fibroblast. Sitokin memodulasi berbagai peristiwa biologis dan memainkan peran penting dalam system imun, saraf pusat, endokrin dan hematopoetik. Interleukin (IL) IL-1 dan IL-6 serta Tumour Necrosis Factor α adalah sitokin proinflamasi yang secara konstitutif hadir dalam keratinosit dan kelenjar keringat kulit yang tidak terluka. (Vinay et al., 2010)

Respons fase akut mencakup perubahan konsentrasi banyak protein plasma, yang dikenal sebagai protein fase akut serta berbagai perubahan perilaku, fisiologis, biokimia dan nutrisi. Protein fase akut telah didefinisikan sebagai satu set protein plasma dengan konsentrasi yang meningkat (protein fase akut positif) atau menurun (protein fase akut negatif) setidaknya 25% pada gangguan inflamasi. Perubahan konsentrasi protein fase akut sebagian besar disebabkan oleh perubahan produksi oleh hepatosit. (Kondo, 2007).

TNF- α , IL-1 dan IL-6 yang dilepaskan dari tempat inflamasi juga dapat memiliki efek sistemik yang dramatis. Mereka bekerja pada hipotalamus untuk mengatur suhu tubuh dan menyebabkan demam juga bekerja pada hipotalamus untuk meningkatkan kadar hormon pelepas kortikotropin, dan selanjutnya mempengaruhi kelenjar pituitari untuk menginduksi ACTH, yang pada gilirannya meningkatkan produksi glukokortikoid (pada tikus, terutama kortikosteron) oleh kelenjar adrenal. Hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) ini telah dikarakterisasi dengan baik pada tikus dan aktivitasnya sangat bervariasi di antara strain tikus yang berbeda. Target utama lain dari sitokin ini adalah hati, di mana mereka memodulasi produksi satu set protein plasma, yang disebut protein fase akut (APP), oleh hepatosit. APP yang produksinya diatur ke bawah termasuk albumin dan transferin. Kumpulan APP tertentu yang diregulasi bervariasi antar spesies. Pada tikus, di mana tes untuk menganalisis banyak APP tersedia, respons fase akut yang khas dapat diinduksi oleh pemberian LPS sistemik, atau pemberian adjuvant atau terpentin lengkap Freund secara lokal. (Rats, 1998)

Interleukin-6 (IL-6) adalah penanda nonspesifik yang terkait dengan respons inflamasi dan tidak mendiagnosis penyakit atau proses penyakit tertentu. Interleukin-6 (IL-6) memiliki peran penting dalam imunitas bawaan dan adaptif. (1) IL-6 dapat diproduksi oleh berbagai jenis sel yang berbeda, termasuk makrofag, sel endotel, dan sel T. Produksi ini dapat dimulai sebagai respons terhadap invasi mikroba atau sitokin lain, seperti tumor necrosis factor (TNF). Sebagai

bagian dari sistem imun bawaan, IL-6 bekerja pada hepatosit untuk menginduksi ekspresi C-reactive protein (CRP), fibrinogen, dan serum amyloid A, juga dikenal sebagai respon fase akut. Dalam respons imun adaptif, IL-6 memainkan peran kunci dalam mengaktifkan sel B penghasil antibodi untuk berkembang biak, yang mengarah ke respons antibodi yang ditingkatkan (Mayo, 2020)

Interleukin-6 adalah sitokin pleiotropik dengan peran sentral dalam pertahanan tubuh. Memiliki fungsi yang beragam termasuk stimulasi respon fase akut hati dan diferensiasi atau aktivasi makrofag, sel-B dan T. IL-6 diproduksi oleh banyak jenis sel yang berbeda dan, meskipun awalnya dianggap sebagai sitokin pro-inflamasi, baru-baru ini telah diakui memiliki sifat anti-inflamasi dan immunosupresif tambahan (Rigitte et al., 2002)

IL-6 mengikat dua membran glikoprotein (reseptor) berbeda yang bersama-sama membentuk reseptor IL-6 yang umum. Protein ini adalah protein 80 kDa (IL-6R α , CD126) dan protein 130 kDa (gp130, CD130). Reseptor ini adalah protein membran tipe I, yaitu mereka mengandung domain transmembrane dan domain N-terminal ekstraseluler.²⁰ Protein membran tipe I lainnya termasuk reseptor prolaktin, GH, dan eritropoietin. Gp130 biasanya diekspresikan di hampir setiap jaringan (jantung, hati, otot rangka, ginjal, dll.)²¹. Sebaliknya, ekspresi IL-6R α dibatasi dan dengan demikian mendefinisikan sel target IL-6. IL-6R α terutama diekspresikan dalam sel hati dan subpopulasi leukosit (monosit, neutrofil, sel B dan T), tetapi juga pada jaringan saraf, tulang dan rangka. Bagian intraseluler yang relatif kecil dari IL-6R α (82 asam amino) menunjukkan bahwa IL-6R α memainkan peran kecil dalam transmisi sinyal.²², tetapi domain intraseluler gp130lah yang berkontribusi pada transmisi IL-6. (Toumpanakis, 2014)

Saat berada di lingkungan ekstraseluler, IL-6 berikatan dengan IL-6R α dan gp130, menghasilkan pembentukan kompleks heksamer aktif. Berdasarkan studi mutagenesis dan hasil kristalografi X, telah diketahui tiga domain IL-6 yang memediasi pengikatan IL-6 pada reseptornya, yaitu situs I, II dan III dalam tiga langkah: 1) IL-6 mengikat IL-6R α di situs I, membentuk heterodimer; 2) Kompleks IL-6R α / IL-6 berikatan dengan reseptor gp130 di lokasi IL-6 II, membentuk trimer IL-6R α / IL-6 / gp130, yang belum dapat mengirimkan sinyal; 3) Dua pemangkas IL-6R α / IL-6 / gp130 mengikat bersama di IL-6 situs III dan domain mirip Ig (IgD) dari gp130^{25,26}, mengarah ke pembentukan kompleks aktif (Toumpanakis, 2014).

Pada fase inflamasi dari proses penyembuhan luka, berbagai jenis leukosit menyusup ke dalam lokasi luka, tergantung pada jenis luka dan interval waktu setelah cedera. Pada tikus WT, sejumlah besar neutrofil menyusup ke lokasi luka 1 hari setelah cedera dan menghilang setelah 6 hari. (Lin, Zi-Qing, 2003)

IL-6 telah terbukti menimbulkan efek pro- dan anti-inflamasi. IL-6 terbukti menginduksi analgesia pada hewan model inflamasi dengan berkontribusi pada aktivasi sistem opioid endogen, yang diinduksi sebagai respons terhadap inflamasi perifer (Tekieh et al., 2011)

II.1.4 Penentuan Perkiraan Perkembangan luka dengan Menggunakan Interleukin-6 Sebagai Indikator

Respons fase akut mencakup perubahan konsentrasi banyak protein plasma, yang dikenal sebagai protein fase akut, serta berbagai perubahan perilaku, fisiologis, biokimia dan nutrisi. Protein fase akut telah didefinisikan sebagai satu set protein plasma dengan konsentrasi yang meningkat (protein fase akut positif) atau menurun (protein fase akut negatif) setidaknya 25% pada gangguan inflamasi. Perubahan konsentrasi protein fase akut sebagian besar disebabkan oleh perubahan produksi oleh hepatosit.

Beberapa sitokin, khususnya IL-6, merangsang produksi protein fase akut sebagai respons terhadap berbagai rangsangan. Pola produksi sitokin dan respon fase akut berbeda pada kondisi inflamasi yang berbeda. Perubahan fase akut mencerminkan keberadaan dan intensitas peradangan, dan telah lama digunakan sebagai panduan klinis untuk diagnosis dan manajemen

IL-6 adalah stimulator utama dari produksi sebagian besar protein fase akut, sedangkan sitokin lain yang terlibat mempengaruhi subkelompok protein fase akut. Namun, pada tikus yang dianggap tidak mampu mengekspresikan IL-6 (tikus knockout), peran yang dimainkan oleh IL-6 dalam merangsang produksi protein fase akut tergantung pada sifat atau tempat stimulus inflamasi; responnya sebagian besar terhambat pada tikus knockout IL-6 yang diinjeksi dengan terpentin, tetapi normal bila lipopolisakarida bakterial merupakan stimulus inflamasi [9]. Temuan ini menunjukkan bahwa lipopolisakarida menyebabkan produksi sitokin lain yang mampu merangsang produksi protein fase akut..(Gabay, 2006)

IL-6 yang dapat diinduksi selama respon akut adalah untuk menekan tingkat sitokin proinflamasi tanpa mengorbankan tingkat sitokin anti-inflamasi. Selain itu, IL-6 merangsang produksi antagonis reseptor IL-1, yang merupakan mediator anti-inflamasi. Oleh karena itu, IL-6 dapat memiliki efek perlindungan.(Gabay, 2006)

luka pada spesies mamalia, termasuk tikus (mice/rats), marmut dan kelinci, sangat mirip untuk penyembuhan luka manusia, meskipun ada perbedaan anatomi antara kulit manusia dan kulit tikus, di kulit tikus mengandung suatu otot subkutan panniculus carnosus. Menggunakan tikus sebagai model penyembuhan luka manusia, karena tikus sering digunakan sebagai model dalam menyelidiki sitokin selama penyembuhan luka. Pada tikus penyembuhan

luka adalah proses yang diatur secara ketat di mana trombosit dan serat segera mengisi tempat tidur luka dengan bekuan yang tidak larut, dan imigrasi neutrofil yang signifikan terjadi segera setelahnya. Re-epitelisasi terjadi dengan proliferasi keratinosit yang berdekatan dan migrasi ke area luka. Neutrofil pada luka penting untuk netralisasi mikroba, tetapi ketiadaannya dari luka steril tidak menunda penyembuhan. (Kondo & Ohshima, 1996)

Monosit / makrofag kemudian direkrut dan berperan dalam pembersihan debris dan penyediaan faktor pertumbuhan dan angiogenik. Makrofag pada luka biasanya mengekspresikan penanda yang menunjukkan jalur aktivasi alternatif dengan fungsi dalam remodeling jaringan dan angiogenesis, daripada makrofag yang diaktifkan secara klasik yang berfungsi untuk membunuh patogen. Luka pada mikro dengan fungsi makrofag yang terhambat menunjukkan kelebihan serat dan puing-puing seluler dan sembuh lebih lambat dibandingkan pada tikus yang tidak diobati. (Kondo & Ohshima, 1996)

Aktivitas IL-6 dalam cairan luka dan serum dari hewan yang terluka, pelepasannya oleh sel-sel luka dalam budaya, dan perannya dalam pengaturan proliferasi fibroblas luka ditentukan. Aktivitas IL-6 dalam cairan luka dan serum memuncak dalam 12 jam setelah melukai. Leukosit polimorfonuklear, makrofag, dan fibroblas yang berasal dari luka melepaskan IL-6 dalam budaya. Makrofag luka dipanen 5 hari setelah cedera menghasilkan antibodi sebagian membalikkan penindasan proliferasi fibroblas luka oleh cairan luka dan supernatant budaya makrofag luka. Akhirnya, cairan luka manusia menunjukkan pola temporal aktivitas IL-6 yang mirip dengan yang ditemukan pada luka tikus. Luka awal, kemudian, dan lebih khusus lagi polimorfonuklear leukosit. (Mateo et al., 2020)

Sitokin inflamasi seperti IL-1a, IL-1b, IL-6 dan TNF-a selama proses penyembuhan luka pada kulit tikus diperiksa menggunakan ELISA dan immunostaining. Penerapan ujian/penelitian estimasi umur luka dibahas dari perspektif patologi forensic. Setelah diinduksi luka, tikus dikorbankan pada interval 0 sampai 240 jam. Level TNF-a dan IL-1b mulai meningkat dengan cepat setelah terluka dan mencapai puncak pada 3 jam. IL-1a mencapai level puncak pada 6 jam, dan IL-6 memuncak pada 12 jam. Sebuah infiltrasi dengan banyak leukosit, menunjukkan peradangan akut, diamati pada 3 dan 6 jam, dan sumber utama sitokin secara imunohistokimia diidentifikasi sebagai neutrofil. Hasil ini menunjukkan bahwa TNF-a dan IL-1b memainkan peran penting dalam dimulainya peradangan. "Rebound" tingkat sitokin, yaitu peningkatan kembali, diamati pada 72 jam setelah cedera. (Kondo & Ohshima, 1996).

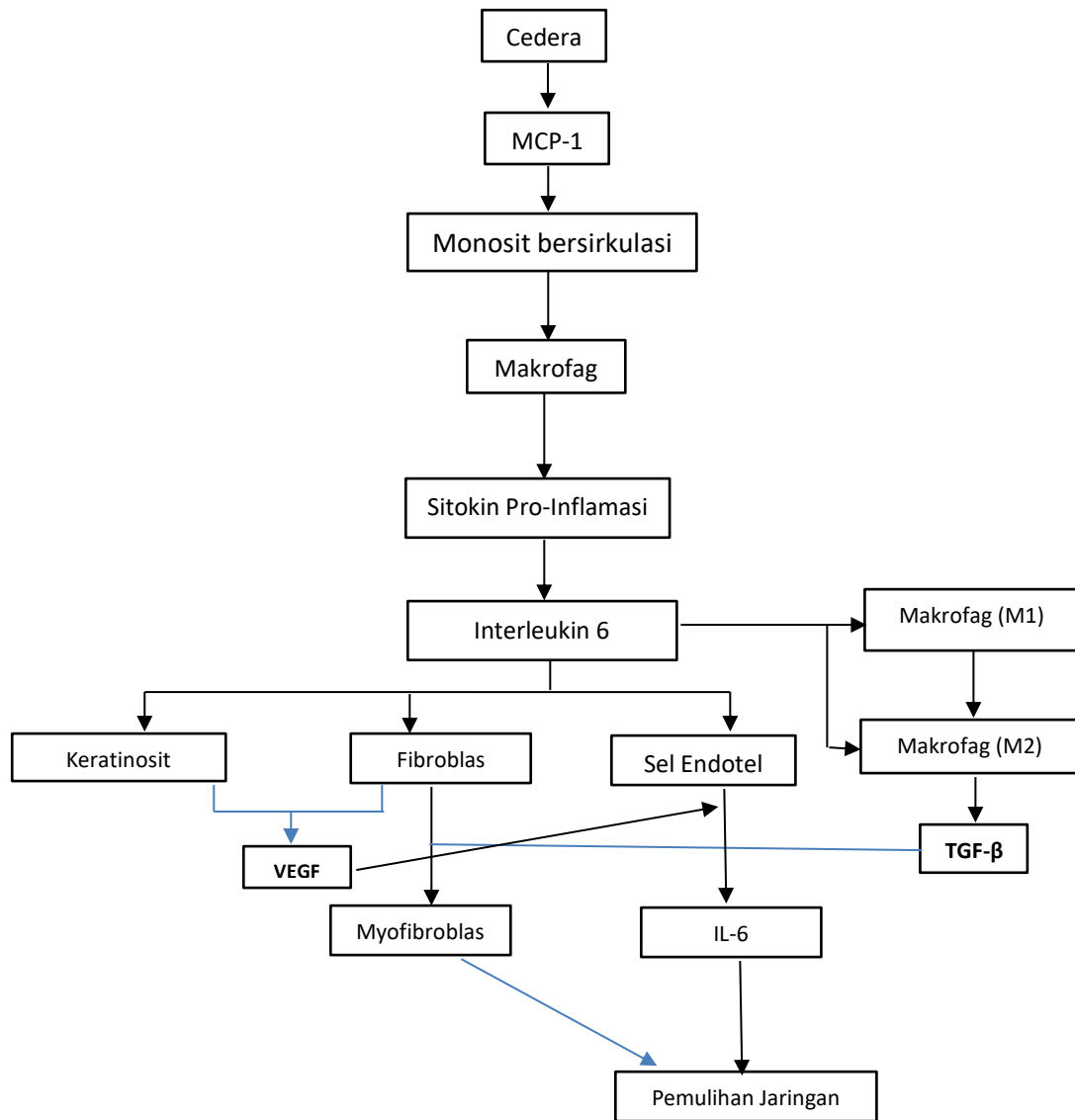
Eksresi IL-6 dan VEGF-A meningkat dari 12 jam menjadi 1 hari berturut-turut, kemudian dimaksimalkan pada 3 hari sampai 5 hari dan turun di hari-hari berikutnya ke tingkat normal. (Wang et al., 2016).

Tingkat interleukin 6 dalam cairan luka ditentukan dengan menggunakan hibridoma yang bergantung pada IL-6. Tingkat tertinggi IL-6 terdeteksi pada hari ketiga setelah luka dan menurun setelahnya. Tidak ada aktivitas IL-6 yang terdeteksi dalam serum tikus yang tidak terluka. Serum tikus yang mengandung spons memiliki aktivitas IL-6 yang jauh lebih sedikit daripada cairan luka, (Ford et al., 1989)

IL-6 proinflamasi ditentukan dalam kasus kandidiasis sistemik IL-6 menginduksi peningkatan sekresi protein fase akut oleh karena itu memiliki peran penting untuk pengembangan respon imun bawaan yang tepat Romani dkk. mengamati bahwa tikus defisiensi IL-6 lebih rentan terhadap kandidiasis disebarluaskan daripada tikus tipe liar. menunjukkan bahwa produksi IL-6 sangat penting dalam hal perlindungan (Renato Kovacs, 2014)

Pada percobaan Kovacs terjadi peningkatan yang jauh pada tikus yang mengalami perlakuan 72 jam. Penjelasan untuk fenomena ini adalah bahwa mekanisme pertahanan yang kuat mungkin telah mengganggu beban mikroba secara lebih efisien saat ini. (Renato Kovacs, 2014).

II.2 Kerangka Teori



BAB III KERANGKA KONSEP

