

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR- α PADA DARAH DAN
JARINGAN KULIT SERTA JUMLAH NEUTROFIL DENGAN UMUR LUKA
PADA LUKA AKIBAT TRAUMA TAJAM**

**THE CORRELATION OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α LEVELS IN THE
BLOOD, SKIN TISSUES, AND THE NUMBER OF NEUTROPHIL WITH THE
WOUND AGE IN SHARP WOUND TRAUMA**

NAMA:

INDAH WULAN SARI

C095171002



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

2021

**HUBUNGAN KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR- α PADA DARAH DAN
JARINGAN KULIT SERTA JUMLAH NEUTROFIL DENGAN UMUR LUKA
PADA LUKA AKIBAT TRAUMA TAJAM**

KARYA AKHIR

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

Program Studi

Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal

Disusun dan diajukan oleh:

INDAH WULAN SARI

Kepada

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

2021

KARYA AKHIR

'HUBUNGAN KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR- α PADA DARAH DAN JARINGAN KULIT SERTA JUMLAH NEUTROFIL DENGAN UMUR LUKA PADA LUKA AKIBAT TRAUMA TAJAM'

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Indah Wulan Sari

C095171002

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

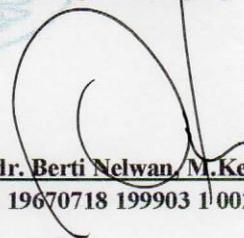
Menyetujui

Pembimbing Utama



dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM
NIP. 19770409 200212 1 002

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Berti Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K), Sp.F
NIP. 19670718 199903 1 002

**Ketua Program Studi
Kedokteran Forensik dan Medikolegal**



**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indah Wulan Sari

NIM : C095171002

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 di kemudian 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, Agustus 2021

Yang menyatakan,



Indah Wulan Sari

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat 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 melalui 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 penanda Tumor Necrosis Factor- α sebagai pemeriksaan penunjang dalam memperkirakan umur luka pada kasus-kasus trauma.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para pembimbing dan penguji dr. Muhammad Husni Cangara, PhD, SpPA, DFM; Dr. dr. Berti Julian Nelwan, MKes, SpPA(K), SpF, DFM; dr. Cahyono Kaelan, PhD, SpPA(K), SpS, DFM; dr. Gunawan Arsyadi, SpPA(K), SpF; serta Dr. dr. Gatot Susilo Lawrence, MSc, SpPA(K), SpF, DFM, FESC, 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), SpF, DFM; (Alm) Prof. dr. Randanan Bandaso, MSc, SpPA(K), SpF, SpAnd, DFM; dr. Djumadi Achmad, SpPA(K), SpF; dr. Tarsisia Truly Djimahit, SpPA(K), SpF, DFM; Dr. dr. Rina Masadah, MPhil, SpPA(K), DFM; Kombes Pol (Purn). drg. Peter Sahelangi, SpOF; dr. Jerny Dase, SH, Mkes, SpF; Kompol. Dr. dr. Mauluddin Mansyur, SH, SSos, MH, MM, MKes, SpF; dr. Denny Mathius Sendana, Mkes, SpF; Dr.dr. Annisa Muthaher, SH, Mkes, SpF; Kompol. dr. Eko Yuniarto, MHKes, SpF; dr. Tjiang Sari Lestari, SpFM, MForAnth; dr. Herri David Oktavianus Mundung, SpFM; dan dr. Afriani Early, SpFM.

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 Sudirohusodo 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. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada pimpinan dan staf Animal Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Laboratorium Penelitian Lantai 6 Gedung A dan Laboratorium Patologi Anatomi RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, atas bantuannya selama penulis berada di Laboratorium tersebut..

Terima kasih kepada teman-teman residen dr.Geebert Jermia Massayang Tandiria Dundu, dr. Indrayaty, dr. Jaury Prawiro Sutjianto, dr. Andi Ikbal Iskandar, dr. Yosephine Siahaan, dr. Deiby Ingrid Saumana, dr. Enno Elfandari, serta dr. Andi Fajar Apriani yang telah mendampingi dan banyak membantu penulis sepanjang perjalanan program residensi di Departemen Kedokteran Forensik dan Medikolegal. Terima kasih kepada dr. Olfy Susan Tumbol, SpFM atas bantuan dan bimbingannya selama penulis menyusun karya akhir ini. Tak lupa ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada Kartini, Ramliah Rachmat, Skom, dan Hariati Mothe atas segala dukungan dan bantuannya selama ini.

Ucapan terima kasih yang terdalam kami ucapkan kepada kedua orangtua (Alm) Badriatun dan Titik Suharti, suami tercinta Ipda Renaldo Sau Galla, S.Sos, putri terkasih Chiara Abiyazka Galla untuk bantuan moral maupun material dan kepada 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 traumatologi forensik.

Makassar, Agustus 2021

Indah Wulan Sari

ABSTRAK

Latar belakang : Menentukan estimasi dari umur luka adalah sangat penting dalam kasus medikolegal. Penentuan vitalitas luka dan penentuan umur luka memiliki tempat yang penting dalam bidang kedokteran forensik. Kulit memiliki kemampuan untuk memperbaiki jaringan yang rusak atau hilang dengan meregenerasi jaringan dan membentuk bekas luka kolagen. Proses ini disebut penyembuhan luka, dimana berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan diproduksi. Tumor Necrosis Factor- α adalah sitokin yang berfungsi untuk memicu ekspresi molekul adhesi, sitokin lain dan kemokin oleh sel endotel, agar sel-sel leukosit dapat dihentikan dan migrasi ke jaringan yang ada infeksi. Tumor Necrosis Factor- α dapat digunakan sebagai penanda awal proses penyembuhan luka.

Tujuan : Menilai hubungan kadar TNF- α pada darah dan jaringan kulit, serta jumlah neutrofil dengan umur luka pada luka akibat trauma tajam.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan mencit sebagai hewan coba. Sampel dibagi dalam tujuh kelompok, yakni kelompok kontrol, kelompok yang mengalami trauma tajam, yang diambil sampel darah dan jaringan kulit yang mengalami trauma pada 1 jam, 3 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam. Sampel dari darah dan kulit punggung kanan mencit dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α melalui metode Elisa. Dan sampel dari kulit punggung kiri mencit dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE untuk menilai jumlah neutrofil.

Hasil : Kadar TNF- α dari sampel kulit terdeteksi dalam jaringan luka dengan tingkat puncak pada kelompok 24 jam post trauma. Pemeriksaan kadar TNF- α dengan sampel kulit lebih sesuai dengan hasil yang diharapkan, dibandingkan dengan menggunakan sampel darah, karena sampel dari darah lebih bersifat sistemik dibandingkan sampel kulit yang bersifat lokal. Kadar TNF- α dari sampel darah memberikan exact P value sebesar 0,043, sehingga nilai $p < 0,05$, nilai ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna kadar TNF- α dari masing-masing kelompok. Kadar TNF- α dari sampel kulit menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna dari masing-masing kelompok dengan nilai $p > 0,05$ (tidak signifikan). Dari gambaran mikroskopis jaringan kulit yang mengalami trauma tajam dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari infiltrasi sel-sel neutrofil pada semua kelompok ($p < 0,05$). Neutrofil memuncak pada 24 jam post trauma.

Kesimpulan: Dari penelitian ini didapatkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar TNF- α dan jumlah neutrofil dengan umur luka pada luka akibat trauma tajam. Sehingga untuk menggunakan TNF- α dan neutrofil sebagai penanda dalam menentukan umur luka masih perlu dipertimbangkan. Mengingat fakta bahwa penyembuhan luka melibatkan peristiwa seluler, fisiologis dan biokimia yang rumit namun terorganisir dengan baik.

Kata kunci: luka akibat trauma tajam, umur luka, neutrofil, Tumor Necrosis Factor- α .

ABSTRACT

Background : To determine the estimation of the wound age is crucial in medicolegal cases. The determination of wound vitality and wound age has an important place in the field of forensic medicine. The skin has the ability to repair the damaged or the lost tissues by regenerating the tissues and forming collagen scars. This process is called wound healing, in which various cytokines and growth factors are produced. Tumor Necrosis Factor- α is the cytokine that functions to trigger the expression of adhesion molecules, other cytokines and chemokines done by the endothelial cells, in order to stop the leukocyte cells and to migrate to the infected tissues. Tumor Necrosis Factor- α is able to be used as an early marker of the wound healing process.

Objective : To assess the correlation between TNF- α levels in the blood and skin tissues as well as to assess the number of neutrophils with the wound age on wounds caused by sharp trauma.

Methods : This study is an experimental study using mice as the experimental animals. The samples were divided into seven groups, which are the control group, the group that experienced sharp trauma, of which the blood and the skin tissue samples were taken after 1 hour, 3 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours and 72 hours after being traumatized. The samples from the blood and the skin of the right back of the mice were examined for the TNF- α levels by using the Elisa method. And the samples from the left back skin of the mice were histopathologically examined by using the HE staining to assess the number of neutrophils.

Results : The TNF- α level from the skin samples were detected in wound tissue as the peak levels was at the 24 hours post-traumatic group. The examination of the TNF- α level by using the skin samples was more fit to the expected results, compared to the samples using the blood samples, since the blood samples were more systemic than the local skin samples. The TNF- α levels from blood samples gave an exact P value of 0,043, therefore the P value <0,05, this value indicated a significant difference in TNF- α levels from each group. The TNF- α levels from skin samples showed a non-significant difference between each group with P value >0,05 (not significant). From the microscopic representation of the skin tissue which suffered from sharp trauma, it can be concluded that there was a significant difference in the infiltration of neutrophil cells in all groups ($p < 0,05$). The neutrophils peak at the 24 hours post-traumatic.

Conclusion : From this study, it was found that there was no significant correlation between the TNF- α levels and the number of the neutrophils with the wound age in wounds caused by sharp traumas. Therefore, the using of the TNF- α and the neutrophils as the markers in determining the wound age still needs to be considered. Given the fact that wound healing involves complex but well-organized cellular, physiological and biochemical events.

Keywords : *wounds caused by sharp trauma, wound age, neutrophils, Tumor Necrosis Factor- α .*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN KARYA AKHIR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	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.....	2
I.3.1 Tujuan Umum.....	2
I.3.2 Tujuan Khusus.....	3
I.4 Manfaat/Kegunaan Penelitian.....	3
I.5 Hipotesis Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Tinjauan Pustaka.....	4
II.1.1 Luka Akibat Trauma Tajam.....	5
II.1.2 Tumor Necrosis Factor- α	6
II.1.3 Neutrofil.....	8
II.1.4 Penentuan Perkiraan Umur Luka Dengan Menggunakan Tumor Necrosis Factor- α Sebagai Indikator.....	9
II.2 Kerangka Teori.....	11
BAB III KERANGKA KONSEP.....	12
BAB IV METODOLOGI.....	13
IV.1 Rancangan Penelitian.....	13
IV.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	13
IV.3 Materi Penelitian.....	13
IV.3.1 Populasi Penelitian.....	13
IV.3.2 Sampel Penelitian.....	13
IV.3.3 Besar Sampel.....	13
IV.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	14
IV.4 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	15
IV.4.1 Variabel Bebas.....	15
IV.4.2 Variabel Tergantung.....	15
IV.4.3 Variabel Kontrol.....	15
IV.5 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	16
IV.5.1 Definisi Operasional.....	16

IV.5.2`Kriteria Objektif.....	16
IV.6 Cara Kerja.....	16
IV.6.1 Alokasi Subjek.....	16
IV.6.2 Cara Penelitian.....	16
IV.7 Alur Penelitian.....	19
IV.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	20
IV.9 Persetujuan Penelitian dan Kelayakan Etik.....	20
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	21
V.1 Hasil Penelitian dan Analisis Data.....	21
V.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	21
V.1.2 Kadar Tumor Necrosis Factor- α & Jumlah Neutrofil.....	21
V.2 Pembahasan.....	29
V.2.1 Perbandingan Kadar Tumor Necrosis Factor- α Antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Post Trauma Tajam.....	29
V.2.2 Perbandingan Neutrofil Antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Post Trauma Tajam.....	33
V.3 Keterbatasan dan Kelemahan Penelitian.....	36
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
VI.1 Kesimpulan.....	38
VI.2 Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39
LAMPIRAN.....	41

DAFTAR TABEL

Tabel 1.Karakteristik Sampel Penelitian.....	21
Tabel 2.Kadar TNF- α dari sampel darah.....	22
Tabel 3.Kadar TNF- α dari sampel kulit.....	22
Tabel 4.Jumlah Neutrofil.....	23
Tabel 5.Mean TNF- α dari sampel darah & kulit.....	24
Tabel 6.Mean dari jumlah neutrofil.....	24
Tabel 7.Grafik TNF- α (darah & kulit) serta jumlah neutrofil	25
Tabel 8.Hasil uji statistik kadar TNF- α dari sampel darah.....	28
Tabel 9.Hasil uji statistik kadar TNF- α dari sampel kulit.....	28
Tabel 10.Hasil uji statistik Neutrofil.....	28
Tabel 11.Hasil uji statistik kadar TNF- α & jumlah neutrofil.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Mencit tanpa perlakuan (kontrol) : distribusi neutrofil dengan pewarnaan HE.....	26
Gambar 2	Mencit 1 jam post trauma : distribusi neutrofil dengan pewarnaan HE.....	26
Gambar 3	Mencit 3 jam post trauma : distribusi neutrofil dengan pewarnaan HE.....	26
Gambar 4	Mencit 12jam post trauma : distribusi neutrofil dengan pewarnaan HE.....	26
Gambar 5	Mencit 24 jam post trauma : distribusi neutrofil dengan pewarnaan HE.....	27
Gambar 6	Mencit 48 jam post trauma : distribusi neutrofil dengan pewarnaan HE.....	27
Gambar 7	Mencit 72 jam post trauma : distribusi neutrofil dengan pewarnaan HE.....	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Mentah Hasil Penelitian

Lampiran 2. Hasil Olah Data Statistik

Lampiran 3. Surat Rekomendasi Kelayakan Etik

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

bFGF	=	Basic Fibroblast Growth Factor
CSF	=	Colony Stimulating Factors
EGF	=	Epidermal Growth Factor
ELISA	=	Enzyme-linked immunosorbent assay
FGF	=	Fibroblast Growth Factor
GF		Growth Factors
HE	=	Haematoxylin Eosin
ICAM 1	=	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN- γ	=	Interferon gamma
IL-1	=	Interleukin-1
IL-1 β	=	Interleukin-1 β
IL-6	=	Interleukin-6
IL 8	=	Interleukin-8
mRNA	=	Messenger RNA
PBS	=	Phosphate Buffer Saline
PDGF	=	Platelet Derived Growth Factor
PECAM 1	=	Platelet endothelial cell adhesion molecule-1
PMN	=	Polymorphonuclear
TGF	=	Transforming Growth Factor
TGF-b	=	Transforming Growth Factor beta
TNF- α	=	Tumor Necrosis Factor- α
TNF- β	=	Tumor Necrosis Factor- β
RA	=	Rheumatoid Arthritis
RT-PCR	=	Real Time Polymerase Chain Reaction

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Luka akibat trauma tajam adalah penyebab paling umum nomor dua dari keseluruhan trauma yang terjadi setelah trauma tumpul. Trauma tajam disebabkan oleh benda tajam atau instrumen yang tajam sehingga dapat mengakibatkan luka iris, luka tusuk dan luka bacok, semua jenis lukanya tergantung pada alat yang digunakan dan cara penganiayaan. (Schmidt, 2013) Jika ditinjau dari aspek medikolegal pemeriksaan terhadap orang yang menderita luka akibat kekerasan benda tajam, pada hakekatnya, dokter diwajibkan untuk dapat memberikan kejelasan dari permasalahan seperti jenis luka yang terjadi, jenis kekerasan atau gambaran bentuk senjata seperti benda yang memiliki ujung tajam, yang berbentuk garis atau runcing, serta alat yang bervariasi seperti pisau, golok, dan sebagainya sampai dengan pecahan kaca, gelas, logam, bahkan tepi kertas, yang menyebabkan luka dan klasifikasi luka. (Nerchan et al., 2015)

Menentukan perkiraan dari umur luka adalah sangat penting dalam kasus medikolegal. Penentuan vitalitas luka dan penentuan umur 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. (Akbaba, Alver, Kul, & Ozer, 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 faktor pertumbuhan, seperti Interleukin-1 β (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. (Ritsu, Kawakami, Kanno, Tanno, & Ishii, 2016)

Sitokin proinflamasi memainkan peran penting dalam mediasi peradangan dan trauma. Hal ini dapat berguna untuk penentuan vitalitas dan usia luka. Sitokin merupakan mediator dengan beberapa fungsi, termasuk inisiasi atau pengaruh berbagai proses biologis seperti peradangan, sepsis dan penyembuhan luka. (W Grellner, Georg, & Wilske, 2000) Sitokin adalah protein yang disekresikan oleh banyak jenis sel (terutama limfosit, makrofag,

dan sel dendritik, juga sel endotel, epitel, dan jaringan ikat) yang memediasi dan mengatur reaksi imun dan reaksi inflamasi. (Wahid, S., Miskad, U., 2019) Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) dan Epidermal Growth Factor (EGF) memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka. Sitokin adalah penanda yang menunjukkan lonjakan terutama pada tahap awal penyembuhan luka. IL-6 dan TNF- α dapat digunakan sebagai penanda awal proses penyembuhan luka. (Akbaba et al., 2016) TNF- α adalah sitokin yang berfungsi untuk memicu ekspresi molekul adhesi, sitokin lain dan kemokin oleh sel endotel, agar sel-sel leukosit dapat dihentikan dan migrasi ke jaringan yang ada infeksi atau pemicu lain inflamasi (misalnya jaringan rusak). (Kumar, V., Abbas, A. K, 2010)

Infiltrasi seluler telah dianggap sebagai salah satu hal penting untuk perkiraan usia luka. (Takamiya, Fujita, Saigusa, & Aoki, 2008) Proses inflamasi melibatkan perekrutan neutrofil, makrofag dan limfosit. Setelah hemostasis, pembuluh darah lokal berdilatasi akibat efek dari koagulasi dan komponen cascades. Bradikinin, dan anafilaktoksin C3a dan C5a meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menarik neutrofil serta monosit pada daerah luka. Sel-sel endotel lokal kemudian memecah kontak sel ke sel dan meningkatkan permeabilitas, meningkatkan marginasi sel-sel inflamasi di lokasi luka. Populasi awal dari sel leukosit pada luka terdiri dari neutrofil. (Thiruvoth et al., 2015)

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada pendahuluan, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :
Bagaimanakah hubungan kadar TNF- α pada darah dan jaringan kulit serta jumlah neutrofil dengan umur luka pada luka akibat trauma tajam ?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Menilai hubungan kadar TNF- α pada darah dan jaringan kulit, serta jumlah neutrofil dengan umur luka pada luka akibat trauma tajam.

I.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengukur kadar TNF- α pada darah dari luka akibat trauma tajam berdasarkan waktu (1 jam, 3 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam).
- 2) Mengukur kadar TNF- α pada jaringan kulit yang mengalami luka akibat trauma tajam berdasarkan waktu (1 jam, 3 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam).
- 3) Menilai jumlah neutrofil pada jaringan kulit yang mengalami luka akibat trauma tajam berdasarkan waktu (1 jam, 3 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam).
- 4) Membandingkan kadar TNF- α pada darah berdasarkan waktu (1 jam, 3 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam).
- 5) Membandingkan kadar TNF- α pada jaringan kulit berdasarkan waktu (1 jam, 3 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam).
- 6) Membandingkan jumlah neutrofil berdasarkan waktu (1 jam, 3 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 ekspresi TNF- α pada perkembangan luka akibat trauma tajam.
- 2) Memberikan sumbangan dalam bidang ilmu kedokteran, khususnya dibidang traumatologi forensik.

I.5 Hipotesis Penelitian

TNF- α mulai meningkat dengan cepat setelah adanya trauma. Dan infiltrasi neutrofil akan semakin padat pada awal trauma.

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. Jadi pengertian dari traumatologi adalah 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. (Dahlan, S., 2019)

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. (Akbaba et al., 2016)

Riset Kesehatan dasar Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 mengemukakan bahwa provinsi dengan jumlah cedera secara keseluruhan ditempati oleh Sulawesi Tenggara, sedangkan untuk luka cedera terbuka prevalensi di Indonesia sebesar 20,1%, dengan prevalensi tertinggi terdapat di provinsi Papua sebesar 38,5% dan terendah terdapat di provinsi Banten sebanyak 14,3%. Prevalensi luka tajam termasuk luka iris, tusuk, dan tusuk di provinsi Sulawesi Selatan sebesar 27,8%. Dikelompokkan berdasarkan prevalensi usia terbanyak terjadinya luka terbuka berkisar antara 35-44 tahun (24%). Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki sebanyak 23,1% dan perempuan sebanyak 15,5%. Berdasarkan lokasi bagian tubuh yang cedera terbanyak di anggota gerak bagian bawah sebanyak 67,9%, dan yang paling rendah adalah bagian perut sebanyak 2,2%. (Risikesdas, 2018)

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. Cedera lain-lain

a. Cedera listrik.

b. Cedera radiasi: Karena sinar-X, radiasi UV, zat radioaktif.

c. Cedera petir.

d. Cedera ledakan. (Verma, 2015)

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

II.1.1 Luka Akibat Trauma Tajam

Luka trauma benda tajam merupakan putusnya atau rusaknya kontinuitas jaringan karena trauma akibat alat senjata yang bermata tajam dan atau berujung runcing sehingga kontinuitas jaringan rusak atau hilang. (Nerchan et al., 2015)

Luka akibat trauma tajam adalah penyebab paling umum nomor dua dari keseluruhan trauma yang terjadi setelah trauma tumpul. Trauma tajam disebabkan oleh benda tajam atau instrumen yang tajam sehingga dapat mengakibatkan luka iris, kemudian ada luka tusuk dan luka bacok, semua jenis lukanya tergantung pada alat yang digunakan dan cara penganiayaan. (Schmidt, 2013)

Jika ditinjau dari aspek medikolegal pemeriksaan terhadap orang yang menderita luka akibat kekerasan benda tajam, pada hakekatnya, dokter diwajibkan untuk dapat memberikan kejelasan dari permasalahan seperti jenis luka yang terjadi, jenis kekerasan atau gambaran bentuk senjata seperti benda yang memiliki ujung tajam, yang berbentuk garis atau runcing, serta alat yang bervariasi seperti pisau, golok, dan sebagainya sampai dengan pecahan

kaca, gelas, logam, bahkan tepi kertas, yang menyebabkan luka dan klasifikasi luka. (Nerchan et al., 2015).

Morfologi Luka

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)

Luka iris adalah luka (biasanya kulit dan jaringan subkutan termasuk pembuluh darah), yang lebih panjang daripada dalam, dan disebabkan oleh instrumen yang tajam. (Verma, 2015)

Luka bacok disebabkan oleh benda yang agak berat dengan ujung yang tajam (misalnya kapak) dan atau bilah yang sangat panjang (misalnya pedang dan parang). Benda-benda ini kadang-kadang menyebabkan cedera dengan gambaran tajam dan tumpul, misalnya fraktur tambahan dari tulang tengkorak pada pukulan di kepala. (Schmidt, 2013)

Luka tusuk dihasilkan dari penetrasi dengan instrumen panjang dan sempit yang menunjuk (kadang tumpul) ke kedalaman tubuh, yang lebih dalam dari panjang dan lebarnya. (Nerchan et al., 2015) Luka tusuk disebabkan oleh benda runcing yang ditusukkan kedalam tubuh. Tersering pada rongga perut dan atau rongga dada. (Schmidt, 2013)

II.1.2 Tumor Necrosis Factor- α

Tumor Necrosis Factor- α adalah sitokin yang berfungsi untuk memicu ekspresi molekul adhesi, sitokin lain dan kemokin oleh sel endotel, agar sel-sel leukosit dapat dihentikan dan migrasi ke jaringan yang ada infeksi atau pemicu lain inflamasi (misalnya jaringan rusak). (Wahid, S., Miskad, U., 2019)

Sitokin adalah protein pengatur seluler yang dilepaskan dari sel khusus sebagai respon terhadap berbagai rangsangan dan mempengaruhi perilaku sel target. Sitokin termasuk Growth Factors, limfokin, Colony Stimulating Factors (CSF), Transforming Growth Factor

(TGF), Tumor Necrosis Factors (TNFs) dan interferon. Sitokin adalah penanda yang menunjukkan lonjakan terutama pada tahap awal penyembuhan luka. (Akbaba et al., 2016)

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 lokal pada endotelium, leukosit dan fibroblast. Sitokin memodulasi berbagai peristiwa biologis dan memainkan peran penting dalam sistem imun, saraf pusat, endokrin dan hematopoetik. Interleukin-1 (IL-1) dan IL-6 serta TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang secara konstitutif hadir dalam keratinosit dan kelenjar keringat kulit yang tidak terluka. (Akbaba et al., 2016)

Penghasil utama sitokin ini adalah makrofag yang sudah teraktivasi (sudah mengenal adanya patogen atau pemicu inflamasi lainnya). TNF- α juga dihasilkan oleh sel mast yang sudah teraktivasi. Bahkan dilaporkan adanya sel-sel lain yang dapat menghasilkan sitokin ini seperti sel endotel, sel epitel, dan neutrofil. (Wahid, S., Miskad, U., 2019)

Sumber TNF- α terutama diproduksi oleh makrofag, sedangkan Tumour Necrosis Factor- β (TNF- β) terutama dihasilkan oleh limfosit T. Sel-sel lain juga bisa mengekspresikan TNF- α dan TNF- β pada tingkat rendah. (Ming chu, 2013).

TNF- α berperan dalam berbagai fungsi fisiologis dan patologis penting. TNF- α menyebabkan nekrosis sel tumor (suatu proses yang melibatkan pembengkakan sel, kerusakan organel, dan akhirnya sel lisis) dan apoptosis (proses yang melibatkan sel menyusut, penghancuran jaringan, dan DNA fragmentasi). (Ming chu, 2013)

Selain itu TNF- α mengatur aktivasi fibroblast, sel endotel vaskuler dan keratinosit, dan sintesis protein matriks ekstraseluler dan matriks metalloproteinase, yang terlibat erat dalam penyembuhan jaringan yang terluka. (Ritsu, Kawakami, Kanno, Tanno, & Ishii, 2017)

Setelah trauma, agregasi trombosit dimulai ketika trombosit dilepaskan dari pembuluh darah yang terluka bersentuhan dengan kolagen subendotelial, yang memicu mekanisme koagulasi. Koagulasi trombosit yang dihasilkan dari kontak ini dan trombin serta fibronectin yang sudah ada di jaringan mengakibatkan pelepasan sitokin dari butiran alfa trombosit. (Akbaba et al., 2016)

Gangguan pada penghalang epidermis menghasilkan pelepasan IL-1 dan TNF- α yang telah disimpan sebelumnya dari keratinosit. IL-1 dan TNF- α memperingatkan sel-sel disekitarnya mengenai tanda-tanda kerusakan penghalang. (Akbaba et al., 2016)

Selain itu, cedera jaringan juga menyebabkan gangguan pembuluh darah bersamaan dengan ekstravasasi darah. Gumpalan yang dihasilkan menginduksi hemostasis dan menyediakan matriks untuk masuknya sel-sel inflamasi. Trombosit juga mensekresi EGF, PDGF dan Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) dan beberapa kemokin. Protein-protein ini mendorong perekrutan leukosit inflamasi ke tempat cedera. Neutrofil yang terinfiltrasi menghilangkan bakteri yang terkontaminasi dan kemudian di ekstrusi dengan eschar atau di fagositosis oleh makrofag. Selanjutnya, monosit dibedakan menjadi makrofag dan direkrut di lokasi yang terluka. Makrofag memainkan peranan penting dalam menambah respon inflamasi dan debridemen jaringan. Makrofag juga memulai pengembangan jaringan granulasi dan melepaskan berbagai sitokin proinflamasi (IL-1 dan IL-6) dan factor pertumbuhan Fibroblast Growth Factor (FGF), EGF, Transforming Growth Factor- β (TGF- β) dan PDGF. Dalam beberapa jam setelah cedera, reepitelisasi dimulai dan pelepasan EGF, TGF- α and FGF bertindak untuk merangsang migrasi dan proliferasi sel epitel. (Akbaba et al., 2016)

II.1.3 Neutrofil

Infiltrasi seluler telah dianggap sebagai salah satu hal penting untuk perkiraan usia luka. (Takamiya, Fujita, Saigusa, & Aoki, 2008) Proses inflamasi melibatkan perekrutan neutrofil, makrofag dan limfosit. Setelah hemostasis, pembuluh darah lokal berdilatasi akibat efek dari koagulasi dan komponen cascades. Bradikinin, dan anafilaktoksin C3a dan C5a meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menarik neutrofil serta monosit pada daerah luka. Sel-sel endotel lokal kemudian memecah kontak sel ke sel dan meningkatkan permeabilitas, meningkatkan marginasi sel-sel inflamasi di lokasi luka. Populasi awal dari sel leukosit pada luka terdiri dari neutrofil. (Thiruvoth et al., 2015)

Adanya sel inflamasi adalah satu-satunya temuan histologis standar yang berasal dari antemortem. (Casse et al., 2015) Fase inflamasi ditandai dengan infiltrasi dari neutrofil, monosit dan limfosit. (Sgnoc & Gruber, 2013) Dalam penelitian oleh P. Betz, PMN diamati pertama kali pada luka di kulit yang berusia sekitar 20-30 menit. (Betz, 1994) Analisis morfologis Masataka dkk., menunjukkan bahwa neutrofil dan makrofag terdeteksi selama

fase awal penyembuhan luka pada kulit dari 30 menit hingga 3 jam pasca trauma. (Takamiya et al., 2008)

Fungsi utama neutrofil, yang jumlahnya memuncak pada 24 jam, adalah untuk membersihkan luka dengan memfagositosis agen infeksius yang masuk, dan menghilangkan sisa-sisa jaringan yang rusak. Dalam 24-48 jam, monosit bermigrasi ke dalam luka, dan berdiferensiasi menjadi makrofag dewasa. Makrofag tampaknya menjadi pengatur utama dalam respons penyembuhan luka dan mengerahkan berbagai fungsi penting: mereka menghilangkan debris dan sel-sel apoptosis, termasuk neutrofil yang telah digunakan, membantu untuk melawan infeksi, memicu dan mengakhiri peradangan, dan mengeluarkan sitokin dan growth factors yang merekrut dan mengaktifkan sel-sel lain yang terlibat dalam proses perbaikan. (Sgnoc & Gruber, 2013)

II.1.4 Penentuan Perkiraan Umur Luka Dengan Menggunakan Tumor Necrosis Factor- α Sebagai Indikator

Proses penyembuhan luka dimulai dalam beberapa menit pertama setelah cedera dan dapat berlangsung selama berhari-hari, berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun. Penyembuhan luka terdiri dari 3 fase terpisah yang saling berhubungan : a) hemostasis dan peradangan b) proliferasi dan pematangan serta remodeling. (Akbaba 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 faktor pertumbuhan, seperti IL-1, TNF, TGF, EGF, PDGF dan bFGF diproduksi. Kedua sel imun dan non imun, termasuk makrofag, neutrofil dan fibroblast, sel endotel vaskuler, dan keratinosit, terlibat dalam proses ini. Diantara sitokin-sitokin ini, TNF- α dilepaskan dengan cepat oleh sel-sel endotel vaskuler, keratinosit dan fibroblast di daerah yang cedera, dan ini memulai fase inflamasi dengan mempromosikan rekrutmen leukosit inflamasi ke dalam jaringan yang terluka. (Ritsu et al., 2017)(Thiruvoth, Mohapatra, Sivakumar, Chittoria, & Nandhagopal, 2015)

Sitokin adalah glikoprotein multifungsi, yang terlibat erat dalam berbagai peristiwa biologis termasuk sistem imun, saraf pusat, endokrin, dan hematopoietik. IL-1, IL-6, dan TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang representatif. Sitokin ini secara konstitutif ada dalam

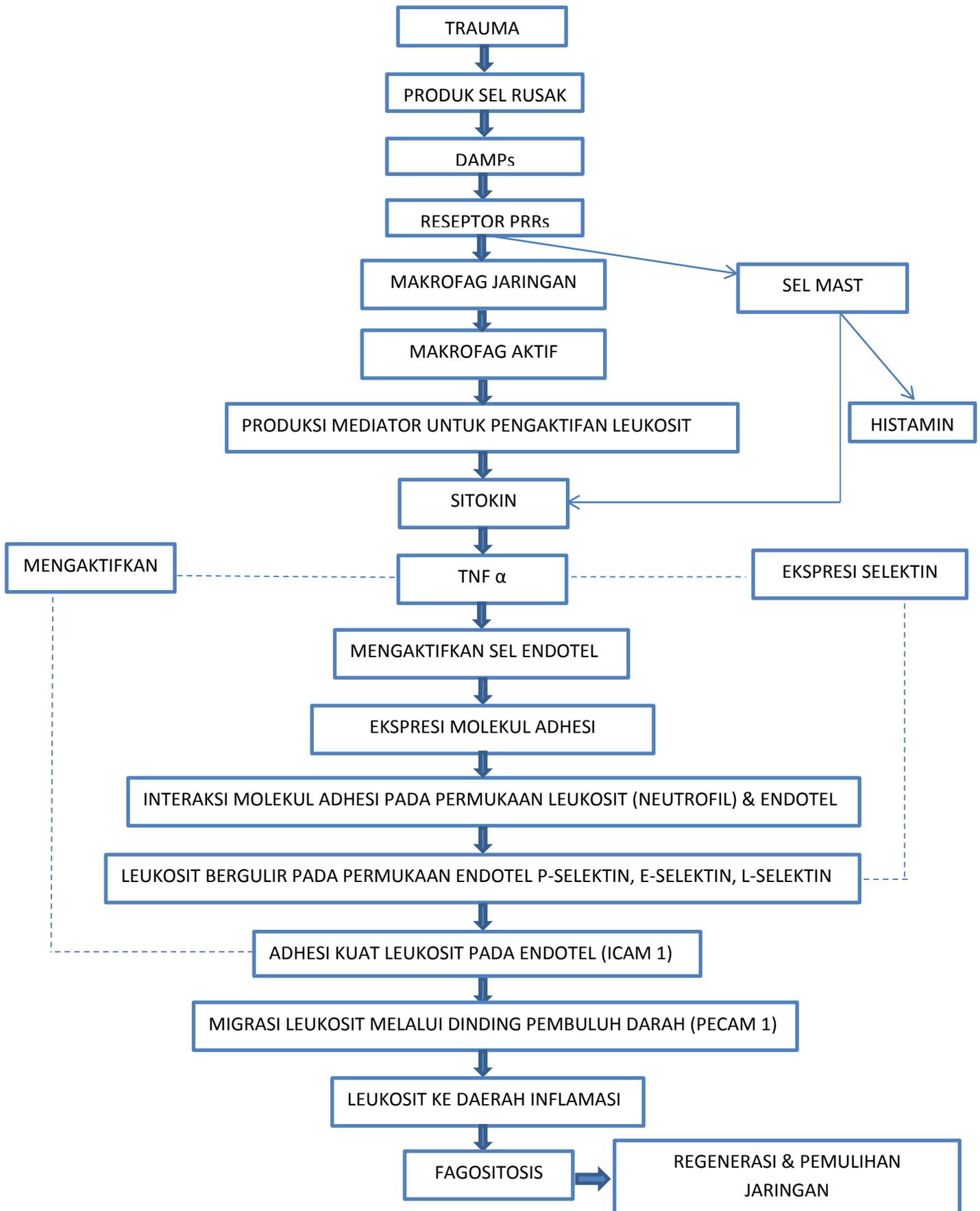
keratinosit dan kelenjar keringat pada kulit yang tidak terluka. Studi eksperimental menggunakan kadar protein dan mRNA di lokasi cedera, menunjukkan bahwa mereka bisa menjadi penanda yang berguna untuk penentuan umur luka. Beberapa kelompok telah menyelidiki ekspresi sitokin ini pada luka kulit manusia dari berbagai usia. (Kondo, 2019)

Pengukuran konsentrasi sitokin pada jaringan yang mengalami luka : Jaringan luka dihomogenisasi dalam PBS, dan konsentrasi TNF- α dalam supernatant diukur dengan menggunakan ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yang terhubung dengan enzim. Hasilnya dinyatakan sebagai nilai per satu luka (Ritsu et al., 2017).

Pada hewan percobaan, dibuat luka menyeluruh di punggung tikus dan mengamati kondisi luka pada berbagai interval waktu. Selanjutnya mengukur konsentrasi TNF- α dalam supernatant homogen dari luka yang diambil dari berbagai interval waktu. TNF- α terdeteksi setelah dibuatnya luka, dan konsentrasi meningkat dengan cepat selama beberapa jam pertama. Tingkat konsentrasi puncak terdapat pada hari 1, dan menurun setelahnya ke tingkat basal. (Ritsu et al., 2017)

Selama proliferasi dalam proses penyembuhan luka, TNF- α yang dikeluarkan dari makrofag merangsang pertumbuhan matriks ekstraseluler dalam jaringan yang terluka dengan menginduksi pembentukan proteoglikan dan fibronektin oleh fibroblast. TNF- α terdeteksi dengan cepat setelah terbentuknya luka, sel-sel non imun, seperti keratinosit dan fibroblast, dan sel imun bawaan, seperti neutrofil dan makrofag, dapat berkontribusi pada sintesis sitokin ini (Ritsu et al., 2017)

II.2 Kerangka Teori



BAB III
KERANGKA KONSEP

