

TESIS

**ANALISA EFEKTIFITAS BIAYA PENGGUNAAN
MEMBRAN AMNION PADA PERAWATAN ULCER
MENGUNAKAN TIKUS *Rattus Norvegicus*
SEBAGAI MODEL PASIEN RAWAT INAP**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



Oleh :

TRI BHAWONO DADI

NIM. 061214353007

**PROGRAM STUDI MAGISTER
AGRIBISNIS VETERINER
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2015**

**ANALISA EFEKTIFITAS BIAYA PENGGUNAAN
MEMBRAN AMNION PADA PERAWATAN ULCER
MENGUNAKAN TIKUS *Rattus Norvegicus*
SEBAGAI MODEL PASIEN RAWAT INAP**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

TESIS

**Untuk memperoleh gelar Magister
Dalam Program Studi Agribisnis Veteriner
Pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga
Surabaya**

Oleh :

TRI BHAWONO DADI

NIM. 061214353007

**PROGRAM STUDI MAGISTER
AGRIBISNIS VETERINER
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2015**

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Tesis berjudul :

**Analisa Efektifitas Biaya Penggunaan Membran Amnion
Pada Pasien Rawat Inap Menderita Ulcer
Menggunakan Tikus *Rattus Norvergicus* Sebagai Model**

tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar Magister di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surabaya, 26 Juni 2015

Tri Bhawono Dadi
NIM. 061214353007

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI

Tanggal 16 Ferbruari 2014

Oleh :

Pembimbing Ketua



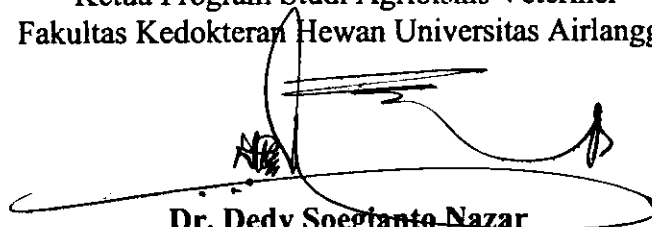
Prof. Bambang Sektiari L., drh. DEA.
NIP. 19620811 198903 1 009

Pembimbing



Dr. Anwar Ma'ruf M.Kes. Drh.
NIP. 19650905 199303 1 004

Mengetahui,
Ketua Program Studi Agribisnis Veteriner
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga



Dr. Dedy Soetanto Nazar
NIP. 19510606 197803 1 004

Tesis ini telah diuji dan dinilai pada

Tanggal

KOMITE PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. M. Zainal Arifin, drh. M.S

Anggota : 1. Dr. Soeharsono, drh., M.Si.

2. Dr. Dady Soegianto Nazar drh., M.Sc.

3. Prof. Bambang Sektiari L., drh., DEA.

4. Dr. Anwar Ma'ruf M.Kes. drh.

Surabaya, 14 Mei 2015

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,


Prof. Hj. Romziah Sidik, Ph.D., Drh.

NIP. 19531216 197806 2 001

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat, karunia, serta anugerah yang begitu Maha Agung sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “**Analisa Efektifitas Biaya Penggunaan Membran Amnion Pada Pasien Rawat Inap Menderita Ulcer Kronis Menggunakan Tikus *Rattus Norvergicus* Sebagai Model**”.Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan tesis ini, antara lain :

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Prof. Hj. Romziah Sidik, Ph.D., Drh. atas kasih sayangnnya kepada penulis selama belajar di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Dr. Anwar Ma’ruf, M.Kes., Drh., selaku Wakil Dekan I, Prof. Dr. Pudji Srianto, M.Kes., Drh., selaku Wakil Dekan II, Dr. Suwarno, M.Si., Drh., selaku Wakil Dekan III, serta Ibu Dr. Rr. Sri Pantja Madyawati, M.Si., Drh., selaku Kepala Bagian Akademik atas bimbingannya kepada penulis selama menjalani pengabdian sebagai aktivis di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya

Prof. Bambang Sektiari L., drh. DEA., selaku pembimbing utama dan Dr. Anwar Ma’ruf, M.Kes., Drh., selaku pembimbing kedua atas segala saran, kritik serta kesabaran dalam membimbing penulis dari persiapan sampai akhir penelitian sehingga tujuan agar tesis ini terus bermanfaat dapat tertunaikan dengan baik.

Dr. M. Zainal Arifin, drh., M.S., selaku ketua komisi penguji, Dr. Soeharsono, drh., M.Si., serta, selaku anggota penguji atas segala bimbingan, kritik, serta saran yang sangat bermanfaat dan banyak membantu penulis untuk menyempurnakan tesis ini.

Dr. Dady Soegianto Nazar, drh., M.Sc., selaku dosen wali sekaligus ketua program studi Magister Agribisnis Veteriner yang selama ini banyak meluangkan waktu kepada penulis serta memberikan bimbingan dan dukungan untuk terus dapat berprestasi dan bermanfaat baik dalam prestasi akademik, non akademik maupun berorganisasi.

Bapak dan Ibu staff kependidikan, Bagian Kemahasiswaan, Bagian Akademik, Bagian Keuangan, Bagian Tata Usaha dan Kerumahtanggaan serta Bagian Sistem Informasi yang telah banyak membantu selama penulis belajar di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Direktur Rumah Sakit Hewan Pendidikan Universitas Airlangga Prof. Dr. Koesnoto Supranianondo, drh. M.S., yang telah mendukung peneliti dalam menyelesaikan penelitian.

Ayahanda, almarhum Ir. H. Budiono. dan Ibunda, Prof Hj. Romziah Sidik yang telah memberikan dukungan, bimbingan, pengorbanan, serta kasih sayang bagi penulis dari kecil sampai saat ini yang tak terhingga dan senantiasa memberikan motivasi bagi penulis untuk terus bisa bermanfaat bagi sesama. Tak lupa juga kepada saudara serta sanak keluarga yang juga banyak memberikan dukungan bagi penulis.

Miyayu Soneta Sofyan M.Vet., drh. Dr Wiwik Misaco M.kes., drh., Ira Sari Yudaniayanti M.P. drh., Djoko Galijono M.P. drh. Boedi Setiawan M.P. drh., Dr. Drh. I Komang Wiarsa Sardjana, DEA., Dr. Drh. E. Djoko Poetranto, M.S., Drh. Lianny Nangoi, M.Kes., Drh. Julien Soepraptini, S.U., Drh. Nusdianto Triakoso, M.P., Drh. Hardany Primarizky, MVM yang telah memberi bimbingan dan semangat untuk menyelesaikan tesis ini juga sebagai rekan kerja. Mas bayu, Mbak Siti, Bu Berti yang telah memberikan dukungan doa dan moral.

Semua pihak yang tidak disebutkan tetapi sangat membantu dalam proses pelaksanaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Penulis juga menyadari bahwa masih terdapat kesalahan dan kekurangan pada tesis ini, untuk itu mohon kritik dan saran yang membangun demi perbaikan di masa mendatang. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan semua pihak yang membutuhkan demi kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran hewan serta turut meningkatkan kualitas dan kuantitas ternak di Indonesia.

Surabaya, 13 Februari 2014

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN.....	ii
HALAMAN IDENTITAS	iii
RINGKASASAN	iv
ABSTRACT.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Kulit	7
2.1.1. Epidermis.....	7
2.1.2. Basement membrane	8
2.1.3. Dermis	8
2.2. Luka	9
2.3. Proses Kesembuhan.....	12
2.3.1. Proses Kesembuhan Normal	12
2.3.2. Proses Kesembuhan Abnormal	18
2.3.3 Ulcer	19
2.4. Manajemen perawatan luka.....	20
2.5. Dehydrated Amniotic Mebrane	24
2.5.1 Struktur Membran Amnion.....	24
2.6 Biaya (cost)	35
2.6.1 Pengertian biaya	35
2.6.1. Jenis- Jenis Biaya	36
2.7. Tarif Pelayanan	42
2.8. Analisa efektifitas biaya	44
BAB 3 KERANGKA KONSEP PENELITIAN	48
3.1 Konsep Penelitian.....	48
3.2 Hipotesis.....	53
BAB 4 MATERI DAN METODE.....	54
4.1 Tempat dan Waktu Penelitian.....	54
4.2 Materi Penelitian.....	54
4.2.1. Bahan dan alat penelitian.....	54

4.3 Metode dan Prosedur Penelitian.....	55
4.3.1 Teknik Pembuatan <i>Delayed Healing Full Thickness</i> Ulcer	55
4.3.2 Metode Balut luka	56
4.3.3 Analisa efektifitas biaya.	56
4.4 Rancangan Penelitian	59
4.5 Peubah Yang diamati.....	59
4.6 Analisis Data.....	59
4.7 Kerangka Operasional Penelitian.....	60
BAB 5 HASIL PENELITIAN	61
5.1 Pemeriksaan makroskopis.....	61
5.2 Pemeriksaan Mikroskopis.....	64
5.3 Total biaya perawatan	67
BAB 6 PEMBAHASAN.....	73
6.1. Tingkat Kesembuhan Luka secara makroskopis.....	73
6.2. Tingkat Kesembuhan Secara Mikroskopis	75
6.3. Total Biaya Perawatan.....	79
6.4. Analisa efektifitas biaya.....	80
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	84
7.1 Kesimpulan	84
7.2 Saran.....	84
Daftar Pustaka	Error! Bookmark not defined.85
Lampiran.....	89

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Komponen biaya variable perawatan standart hari ke 7	65
Tabel 5.2 Komponen biaya variable membran amnion hari ke 7	65
Tabel 5.3 Total Cost Biaya Perawatan.....	66
Tabel 5.4 Total Cost Perawatan 7 hari.....	66
Tabel 5.5 Nilai Scoring makroskopis hari ke 7	67
Tabel 5.6 Nilai Scoring hari ke 14	68
Tabel 5.7 Nilai Total Scoring mikroskopis hari ke 7.....	69
Tabel 5.8 Nilai efektifitas.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1. Kerangka Konseptual	52
Gambar 4.1. Kerangka Operasional.....	60
Gambar 5.1 Kondisi luka hari ke 1	61
Gambar 5.2 Diagram perbandingan koefisiensi tingkat kesembuhan secara makroskopis	62
Gambar 5.3 Kondisi luka hari ke 7 perawatan.....	63
Gambar 5.4 Kondisi luka hari ke 14 perawatan.....	63
Gambar 5.6 Gambaran mikroskopis hari ke 7 pembesaran 400x	65
Gambar 5.7 Gambaran mikroskopis pembesaran 100x.....	66
Gambar 5.8 Gambaran mikroskopis hari ke 14 dengan pembesaran 400x.....	66
Gambar 5.9 Rumus Total Cost.....	67
Gambar 5.10 Diagram koefisiensi total biaya perawatan menggunakan.....	70
Gambar 5.11 Diagram koefisiensi efektifitas biaya menggunakan	72

DAFTAR SINGKATAN

AEC: Amniotic epithelial cells
DAM: Dehydrated Amniotic Membrane
ECM: Extra Cellular Matrix
FGF: *fibroblast growth factor*
ICAM: *Intercellular Adhesion Molecule*
IL-8: Interleukin 8
nm : Nano meter
MA: Membrane Amnion
MCP: *Monocyte Protein*
ME: Matrix Ekstraseluler
TE : Tissue Engineering
TLR: *Toll-like Receptors*
VEGF: *Vessel Ephetel Growth Factor*

BAB 1
PENDAHULUAN

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data pasien di rumah sakit hewan universitas Airlangga pada tahun 2013 hingga 2014 tercatat sebanyak tiga pasien rawat inap, yang terdiri dari dua ekor kucing menderita luka degloving akibat berkelahi dan dua ekor anjing menderita ulcer akibat dari infestasi kutu. Ketiga pasien tersebut memiliki karakter luka yang sama yaitu hilangnya seluruh jaringan kulit hingga jaringan subcutan dengan ukuran yang cukup luas serta kondisi luka ulcer yang kronis disertai exudates mucopurulent akibat terlambatnya penanganan pada hewan. berdasarkan kondisi tersebut tidak dapat dilakukan *primary wound closure* dengan teknik *flapping* sehingga dokter yang menangani pasien tersebut mengambil keputusan untuk melakukan *secondary wound closure* dengan cara membalut luka menggunakan teknik standar *wet to dry dressing* dan pemberian antibiotic secara sistemik. Namun teknik tersebut memiliki beberapa kendala antara lain proses kesembuhan pasien yang cukup lama sehingga menyebabkan membengkaknya biaya perawatan

Proses kesembuhan luka atau wound healing dipengaruhi oleh kondisi kesehatan individu pasien, bentuk luka insisi yang dilakukan saat operasi maupun luka akibat trauma benda tajam dan infeksi bakteri pada jaringan luka (Boateng, 2008). Parameter ideal untuk balutan luka antara lain memiliki kemampuan dalam: mengabsorpsi exudat maupun komponen toxic di atas

permukaan luka, menjaga kelembaban, mempunyai sirkulasi udara yang baik, *Thermal insulation*, dan dapat diangkat dengan mudah tanpa menimbulkan trauma (Turner *et al*, 1979). Seiring dengan perkembangan waktu kriteria tersebut bertambah, antara lain tidak mudah lepas apabila terkena air, dan steril (Stashak *et al*, 2004). Saraswhaty menegaskan bahan balu luka harus memiliki kemampuan dalam mengakselerasi wound healing, biocompatibility, biodegradability, dan cost effective (Saraswhaty *et al*, 2012).

Golden time atau waktu terbaik penanganan luka antara 4 hingga 6 jam pasca terjadinya trauma untuk menghindari kontaminasi (Fossum, 2002) yang bisa menyebabkan terjadinya *delayed wound healing*. Proses kesembuhan bisa terhambat akibat dari penggunaan anti inflamasi yang berlebih, infeksi, maupun adanya benda asing pada lokasi luka sehingga memperpanjang reaksi inflamasi. Kekurangan nutrisi serta umur tua juga berpengaruh pada turunnnya kemampuan tubuh dalam melawan infeksi. Defisiensi protein, vitamin dan mineral akan berpengaruh pada sfase inflamasi serta sintesis collagen yang mengakibatkan panjangnya waktu penyembuhan (Hemila and Douglas, 1994) (Patel 2005). Rasa gatal akibat otitis menyebabkan hewan memiliki kecenderungan untuk menggaruk di bagian sekitar telinga sehingga bisa menyebabkan luka terbuka. Proses kesembuhan tersebut bisa terhambat akibat dari inflamasi akibat garukan terus menerus hingga infeksi sekunder sehingga menyebabkan *delayed wound healing*.

Eksudat akan diproduksi pada kasus luka yang terinfeksi bakteri. Pada kasus tersebut menggunakan prinsip *wet to dry dressing* untuk menyerap

seluruh cairan yang di hasilkan pada lokasi luka sehingga dapat mengurangi infeksi. Kombinasi kasa yang telah diberi antiseptic seperti iodine bisa meminimalkan resiko infeksi bakteri.

Namun penggunaan adherent dressing memiliki beberapa kelemahan seperti :

1. Agar bekerja secara optimal penggantian balutan harus dilakukan beberapa kali sehari pada luka yang terkontaminasi
2. Dalam melepas adherent dressing pada umumnya menyebabkan rasa sakit pada pasien, dalam beberapa kasus diperlukan sedasi dan anastesi dalam melakukannya.
3. Adherent dressing akan sangat melekat pada lokasi luka sehingga menyulitkan dalam proses penggantian.
4. Pelepasan *adherent dressing* pada permukaan luka akan memperlambat proses kesembuhan epitelisasi dan kontraksi luka.

Aplikasi penggunaan bahan bioaktif pada balut luka akan mengurangi trauma dan tingkat stress yang dialami oleh pasien selama proses perawatan. *Bioactive dressing* merupakan bahan natural berasal dari bagian tubuh. Bahan tersebut memiliki kemampuan sebagai bahan antimikrobia dan interaksi selular seperti memicu epitelisasi dengan cara memperlambat granulasi jaringan sebagai bahan *bioactive*. Bahan tersebut memicu inflamasi ringan yang dipercaya bermanfaat dalam proses wound healing (Hunt, 1990).

Membran amnion merupakan lapisan terdalam dari plasenta yang terdiri dari lapisan tebal basement membrane dan avascular stromal matrix.

Bahan tersebut telah dilolah dengan metode *freeze dried irradiation-γ* agar bisa disimpan dalam waktu yang lama dan telah dilakukan de-epitelisasi untuk mengurangi reaksi immune. Koizumi menyatakan bahwa denuded epitel amnion mampu memberikan efek proliferasi sel serta deferensiasi, adesi sel dan pertumbuhan sel yang lebih seragam dibandingkan dengan menggunakan amnion secara utuh dalam balut luka. Extra cellular matrix dari dehydrated amniotic membrane memiliki fungsi sebagai penyangga dalam proses kesembuhan luka karena memiliki berbagai macam protein seperti fibronectin, proteoglycans, glycosaminoglycans, laminins, dan material lainnya

Bahan tersebut sudah digunakan lebih dari seratus tahun sebagai bahan balut luka, karena dapat mempercepat regenerasi jaringan. *Wound closure time* dan menghemat biaya perawatan. Pada manusia implan pertama dilakukan di Jhon Hopkins University sebagai bahan dalam penanganan ulcer akibat luka bakar, kemudian pada 1940 de roth memanfaatkannya dalam penanganan ulcer di mata. *Amniotic membrane* sendiri memiliki beberapa kandungan *growth factor* dan *Biological macro molecule* juga sebagai *pluripoten* sel yang berguna pada *wound healing* (De roth, 1940).

Wet to dry dressing sendiri memiliki kemampuan dalam melakukan debridement luka, kombinasi dengan penggunaan antibiotic seperti sulfadiazine mampu merangsang proses eptihelisasi serta mencegah infeksi sehingga dapat mempercepat proses kesembuhan. *Dehidrated amniotic membrane* memiliki fungsi dalam mempercepat proses kesembuhan dengan berbagai macam kandungan *growth factor* pada *extra cellular matrix* (ECM)

serta perannya sebagai *tissue scaffold*. Pada manusia bahan tersebut sering digunakan terutama pada perawatan luka bakar dan kronis.

Namun kedua bahan tersebut memiliki perbedaan waktu penggantian, dan tingkat kesembuhan pada hari ke 7 sehingga akan berpengaruh pada besaran biaya rawat inap yang akan ditanggung oleh klien serta tingkat stress yang di alami pasien selama proses perawatan. Pada hewan, *dehydrated amniotic membran* sangat jarang digunakan dalam perawatan *chronic skin ulcer* sehingga perlu dilakukan penelitian guna menghitung *cost effectiveness* penggunaan *dehydrated amniotic membrane* sehingga bisa menjadi bahan pertimbangan dalam melakukan perawatan *ulcer*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan proses kesembuhan pada hari ke 7 dan 14 pasca penggunaan *amniotic membrane* dan perawatan standart balut luka (kombinasi *adherent wet to dry dressing* dengan *sulfadiazine*) pada hewan?
2. Apakah perbedaan biaya total dari penggunaan *mambran amnion* dengan perawatan standart?
3. Apakah ada perbedaan efektifitas biaya dari penggunaan *membrane amnion* dengan perawatan standart (kombinasi *adherent wet to dry dressing* dengan *sulfadiazine*) pada hewan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui perbedaan proses kesembuhan pada hari ke 7 dan 14 pasca penggunaan amniotic membrane dan perawatan standart balut luka (kombinasi *adherent wet to dry dressing* dengan sulfadiazine) pada hewan.
2. Untuk mengetahui perbedaan biaya total dari penggunaan mambran amnion dengan perawatan standart.
3. Untuk mengetahui perbedaan efektifitas biaya dari penggunaan membrane amnion dengan perawatan standart (kombinasi *adherent wet to dry dressing* dengan sulfadiazine) pada hewan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan untuk melihat tingkat efektifitas penggunaan mebran amnion terhadap waktu kesembuhan luka dan mengukur efektifitas biaya penggunaan bahan tersebut pada hewan.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit adalah organ terbesar yang ada pada tubuh yang berfungsi sebagai protective barrier terhadap lingkungan, regulasi temperatur, dan indra perasa. Tergantung dari speciesnya, berat kulit berkisar antara 12 hingga 24% dari berat badan. Kulit memiliki tiga lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan subcutan. Bagian penting lainnya dari kulit adalah skin appendages, subcutan dan lemak

2.1.1. Epidermis

Epidermis merupakan bagian terluar dari kulit yang berfungsi melindungi tubuh dari benda asing. Epidermis terdiri dari beberapa tipe sel, termasuk keratinosit, melanosit, sel langerhans, dan merkel. Tiap sel tersebut memiliki fungsi masing-masing.

Keratinosit berfungsi sebagai lapisan pelindung yang selalu diperbaharui melalui proses yang disebut keratinisasi. Dalam proses ini, sel kulit baru terbentuk di dekat epidermis dan bermigrasi ke atas. Proses ini memproduksi lapisan compact sel mati di permukaan kulit. Lapisan teratas dari sel kulit mati secara berkala akan terkelupas dan diganti oleh sel baru dari bagian paling bawah. Laju dari penggantian sel dipengaruhi oleh nutrisi, hormon, factor jaringan, sel immune di kulit dan genetik.

Melanosit terletak pada dasar dari epidermis, lapisan terluar akar rambut dan saluran dari glandula sebaceous. Sel tersebut memproduksi pigment kulit dan rambut yang disebut melanin. Produksi dari melanin di kendalikan oleh hormon

dan gen yang berasal dari orang tua. Melanin melindungi kerusakan sel akibat dari sinar matahari

Sel langerhans adalah bagian dari sistim imun. Sel tersebut akan rusak saat terpapar sinar ultraviolet berlebih dan glucocorticoid. Sel langerhans berperan penting dalam merespon benda asing terhadap kulit serta berperan penting dalam perkembangan ruam akibat benda yang meiritasi kulit

Sel merkel adalah sel yang berasosiasi dengan sensor organ di kulit, terutama dalam menyediakan informasi sensor dari *whisker* dan bagian kulit terdalam yang disebut *tylotrich pads*.

2.1.2. Basement membrane

Lapisan kulit tersebut terletak dibawah epidermis dan menghubungkannya dengan dermis. Lapisan ini juga berfungsi sebagai *protective barrier* antara epidermis dan dermis. Beberapa penyakit kulit termasuk autoimmune bisa merusak basement membrane.

2.1.3. Dermis

Dermis berfungsi sebagai struktur pendukung epidermis dan pelengkap kulit. Pada lapisan ini juga terdapat pembuluh darah sebagai pengatur suhu, sensor syaraf, folikel rambut dan nutrisi bagi kulit. Kulit merasakan sensasi sentuhan, sakit, gatal, panas, dan dingin. Dermis juga mensekresi protein collagen dan elastin, yang menjadikan kulit menjadi elastis.

2.1.4. Subcutan

Jaringan subcutan adalah lapisan terdalam dari kulit yang berisi lemak subcutan dan otot. Lemak subcutan juga menyediakan insulasi, resevoir cairan, elektrolit, energi dan *shock absorber*.

2.2. Luka

Luka merupakan rusak hingga hilangnya jaringan yang ada pada tubuh. Luka adalah keadaan hilang atau terputusnya kontinuitas jaringan yang disebabkan banyak hal atau berbagai faktor. Menurut Koizer, Luka adalah kerusakan kontinuitas jaringan atau kulit, mukosa membran dan tulang atau organ tubuh lain (Koizer, 1995). Luka adalah gangguan dari kondisi normal pada kulit (Taylor, 1997). Trauma yang lebih dalam hingga merusak jaringan otot maupun internal organ adalah komplikasi dari luka. Ada beberapa tipe luka berdasarkan penyebab, kedalaman dan proses penyembuhan.

2.2.1. Jenis Luka

Luka sering digambarkan berdasarkan bagaimana cara mendapatkan luka itu dan menunjukkan derajat luka (Taylor, 1997).

I. Berdasarkan derajat kontaminasi

a. Luka bersih

Luka bersih adalah luka yang tidak terdapat inflamasi dan infeksi, yang merupakan luka sayat elektif dan steril dimana luka tersebut berpotensi untuk terinfeksi. Luka tidak ada kontak dengan orofaring, traktus respiratorius maupun traktus genitourinarius. Dengan demikian kondisi luka tetap dalam keadaan bersih. Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1% - 5%.

b. Luka bersih terkontaminasi

Luka bersih terkontaminasi adalah luka pembedahan dimana saluran pernafasan, saluran pencernaan dan saluran perkemihan dalam kondisi terkontrol. Proses penyembuhan luka akan lebih lama namun luka tidak menunjukkan tanda infeksi. Kemungkinan timbulnya infeksi luka sekitar 3% - 11%.

c. Luka terkontaminasi

Luka terkontaminasi adalah luka yang berpotensi terinfeksi spillage saluran pernafasan, saluran pencernaan dan saluran kemih. Luka menunjukkan tanda infeksi. Luka ini dapat ditemukan pada luka terbuka karena trauma atau kecelakaan (luka laserasi), fraktur terbuka maupun luka penetrasi. Kemungkinan infeksi luka 10% - 17%.

d. Luka kotor

Luka kotor adalah luka lama, luka kecelakaan yang mengandung jaringan mati dan luka dengan tanda infeksi seperti cairan purulen. Luka ini bisa sebagai akibat pembedahan yang sangat terkontaminasi. Bentuk luka seperti perforasi visera, abses dan trauma lama.

II. Berdasarkan penyebab

a. *Vulnus ekskoriasi*

atau luka lecet/gores adalah cedera pada permukaan epidermis akibat bersentuhan dengan benda berpermukaan kasar atau runcing. Luka ini banyak dijumpai pada kejadian traumatik seperti kecelakaan lalu lintas, terjatuh maupun benturan benda tajam ataupun tumpul.

b. *Vulnus scissum*

adalah luka sayat atau iris yang di tandai dengan tepi luka berupa garis lurus dan beraturan. *Vulnus scissum* biasanya dijumpai pada aktifitas sehari-hari seperti terkena pisau dapur, sayatan benda tajam (seng, kaca), dimana bentuk luka teratur .

c. *Vulnus laseratum*

Atau luka robek adalah luka dengan tepi yang tidak beraturan atau compang camping biasanya karena tarikan atau goresan benda tumpul. Luka ini dapat kita jumpai pada kejadian kecelakaan lalu lintas dimana bentuk luka tidak beraturan dan kotor, kedalaman luka bisa menembus lapisan mukosa hingga lapisan otot.

d. *Vulnus punctum*

atau luka tusuk adalah luka akibat tusukan benda runcing yang biasanya kedalaman luka lebih dari pada lebarnya. Misalnya tusukan pisau yang menembus lapisan otot, tusukan paku dan benda-benda tajam lainnya. Kesemuanya menimbulkan efek tusukan yang dalam dengan permukaan luka tidak begitu lebar.

e. *Vulnus morsum*

adalah luka karena gigitan binatang. Luka gigitan hewan memiliki bentuk permukaan luka yang mengikuti gigi hewan yang menggigit. Dengan kedalaman luka juga menyesuaikan gigitan hewan tersebut.

f. *Vulnus combustio* adalah luka karena terbakar oleh api atau cairan panas maupun sengatan arus listrik. *Vulnus combustio* memiliki bentuk luka yang tidak beraturan dengan permukaan luka yang lebar dan warna kulit yang

menghitam. Biasanya juga disertai bula karena kerusakan epitel kulit dan mukosa.

2.3. Proses Kesembuhan

2.3.1. Proses Kesembuhan Normal

Kesembuhan luka normal merupakan proses kompleks dari sel, molekul, biokimia dan fisiologi yang menunjukkan bahwa organisme hidup mampu menyembuhkan lesi trauma. Hal ini melibatkan invterveron yang terkoordinasi dengan, sel darah, epitel maupun jaringan ikat, sel inflamasi, faktor koagulasi, *growth factor* dan *cytokines*. Proses yang sangat dinamis dan teratur dalam melibatkan komponen molekul, selular dan humoral setelah terjadi lesi hingga proses penutupan luka dari sebuah jaringan semaksimal mungkin dan dapat berfungsi sempurna (Thorne, 2007)

Saat terjadi trauma atau luka, tubuh merespon dengan reaksi inflamasi untuk menghilangkan jaringan mati dan mencegah invasi dari agen penyebab infeksi. Kemudian diikuti dengan fase proliferaatif selama pembentukan jaringan fibrous dan regenerasi. Pada umumnya jaringan fibrous lebih unggul meskipun regenerasi juga terjadi pada saat yang bersamaan. Terakhir fase terakhir dari proses kesembuhan adalah re-modeling. Pada fase ini akan terjadi proses penguatan struktur jaringan dari luka. (Thorne, 2007)

Reaksi inflamasi terjadi sesaat setelah terjadi luka. Tujuan utama dari fase tersebut adalah hemostasi, menghilangkan jaringan mati serta mencegah terjadinya infeksi bakteri. Pada umumnya komponen dari jaringan luka termasuk serabut collagen dan factor jaringan bereaksi untuk mengaktivasi factor *extrinsic*

clotting cascade serta mencegah terjadinya hemorrhage. Rusaknya pembuluh darah akan memicu transport komponen darah menuju ke daerah luka, kemudian platelet akan menggumpal dan menyumbat pembuluh darah rusak. Dalam proses ini akan terjadi agregasi platelet, pelepasan *growth factor* seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan membentuk *Transforming β growth factor* (TGF- β). Hasil dari intrinsik dan koagulasi ekstrinsik cascades adalah konversi dari fibrinogen menjadi fibrin menyusul polimerasi menjadi gel. Provisional Matrix fibrin menyediakan penyangga untuk migrasi sel yang dibutuhkan pada fase selanjutnya dalam wound healing. Rusaknya jaringan matrix penyangga bisa mengganggu proses wound healing. (Thorne, 2007)

Fibrin sendiri merupakan provisional dari matriks ekstraseluler, terdiri dari 95% fibrin dan banyak komponen, terutama fibronectin, SPARC/osteonectin, Thrombospondin dan vitronectin. Komponen tersebut tidak hanya mendukung migrasi sel yang diperlukan dalam proses kesembuhan tetapi juga memicu proses inflamasi. Fibrin sendiri menginduksi sekresi dari IL-8 melalui sel endotel, TNF α , IL-1 β , IL-6, MIP-1, MIP-2 dan MCP-1 melalui sel mononuclear (Clark *et al*, 1982)

Fibrin sangat cepat didegradasi oleh plasmin dan neutrophil elastase. Proses tersebut menginduksi pelepasan plasma dari *growth factor* di dalam fibrin lattice, yang berperan penting dalam awal proses kesembuhan. Fibrin juga melepas hasil degradasi fibrin yang akan menginduksi proses inflamasi. Fibrinopeptid A dan B adalah *chemo-attractant* untuk netrofil dan makrofag *D-dimers* menginduksi sekresi dari IL-1 β dan IL-6 oleh sel mononuklear. Fragmen E

menginduksi sekresi dari IL-1 β dan IL-6 oleh sel mononuklear. Fragmen β 15-42 adalah *chemo-attractant* untuk neutrofil dan fibroblast. Degradasi fibrin produk juga ditunjukkan dengan menstimulasi deposisi matriks ekstraselular, proliferasi fibroblast dan angiogenesis (Jenewin *et al*, 2011)

Pada awal proses kesembuhan, sel inflamasi akan diikat melalui aktivasi dari complement cascade (C5a), TGF- β yang dilepaskan oleh degranulasi platelet dan produk dari degradasi bakteri seperti lipopolysaccharide (LPS). Dua hari pertama setelah terjadinya luka, neutrophil menginfiltrasi matrix fibrin mengisi rongga luka. Peran utama dari sel tersebut adalah menghilangkan jaringan mati melalui fagositosis serta mencegah infeksi melalui mekanisme *killing oxygen-dependent* dan *independent*. Selain itu akan dilepaskan berbagai protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler untuk menyiapkan mekanisme proses kesembuhan. Meskipun neutrofil memegang peran utama dalam mengurangi infeksi selama *cutaneous wound healing*, absennya neutrofil tidak mencegah terjadinya proses kesembuhan luka (6). Persisten yang berkepanjangan dari neutrophil akan membedakan acute atau chronic wound healing

Makrofag akan mengikuti neutrophil menuju luka dan akan muncul 48 hingga 72 jam setelah trauma melalui ekspresi dari monocyte protein 1 (MCP-1). *Monocyte/macrophage* adalah kunci dari regulasi sel pada fase ini dan berikutnya. Macrophage jaringan berasal dari sirkulasi yang dikenal sebagai monosit, kemudian diikuti phenotype menuju jaringan. Di hari ke tiga setelah trauma makrofag akan menjadi sel penyembuh luka dominan dan memfagosit runtuh jaringan dan bakteri, terutama dalam mengatur produksi *growth factor*

yang dibutuhkan dalam memproduksi *extracellular matrix* melalui fibroblast dan pembentukan pembuluh darah baru. (Thorne, 2007)

Matriks Ekstraseluler (ME) terbuat dari kolagen dan *leastic fiber* yang terdiri dari glycosaminoglycans, proteoglycans dan jaringan ikat glycoprotein. banyak data menunjukkan bahwa ME mampu memodulasi perbaikan luka, salah satunya dengan seperti adhesi, migrasi, proliferasi, sekresi extracellular protease, dan *growth factor*. limfosit merupakan sel terakhir yang akan memasuki jaringan luka pada hari ke 5 dan 7 setelah trauma. (Thorne, 2007)

Fase proliferasi akan muncul setelah hari ke 4 hingga ke 21 setelah terjadi luka. Pada fase ini mencakup proses re-epitelisasi yang akan terjadi dalam waktu cepat. Regresi dari koneksi desmosomal antara keratinosit dan sebagai dasar pelepasan sel dari basement membrane serta melepaskannya secara lateral. Bersamaan dengan *actin filaments* di sitoplasma dari keratinosit, akan menyediakan lokomosi untuk bermigrasi secara aktif ke jaringan luka. Kemudian keratinosit berpindah melalui interaksi extracellular matrix protein (fibronectin, Vitronectin, dan collagen type 1) dengan mediator integrin spesifik selama berjalan dari desiccated eschar menuju provisional matrix fibrin. Secara berkala *provisonaly fibrin matrix* diganti dengan platform baru untuk migrasi jaringan granulasi. Jaringan granulasi disusun oleh tiga macam sel yaitu, fibroblast, macrofag, dan endothel. Sel tersebut membentuk extra cellular matrix (ECM) dan pembuluh darah baru. Granulasi terbentuk pada luka setelah hari ke empat post injury. Fibroblast bekerja banyak selama proses tersebut serta memproduksi ECM mengisi jaringanluka dan menyediakan jalur untuk migrasi keratinocyte. makrofag

akan terus memproduksi *growth factor* seperti PDGF dan TGF- β 1 yang menginduksi fibroblast untuk proliferasi, migrasi, dan deposit extracellular juga menstimulasi sel endothel untuk membentuk pembuluh darah baru. Provisional matrix dari fibrin akan diganti dengan collagen type III dan akan diganti oleh collagen type I selama fase remodeling (Thorne, 2007).

Sel endothel melalui angiogenesis akan membentuk pembuluh darah baru dengan melibatkan *bone marrow derived progenitor sel*. Makrofag akan melepaskan *proangiogenic factor* bersama dengan *vessel ephitel growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF- α), angioprotein-1 dan thrombospondin. Pembentukan pembuluh darah baru dan proses granulasi sangat penting selama fase proliferasi. Terhambatnya proses tersebut akibat penggunaan angiogenesis inhibitor berakibat pada eksisi kesembuhan luka tetapi masih bisa diselamatkan dengan VEGV (Thorne, 2007).

Glycosaminoglycan chains mempunyai peran penting dalam proses kesembuhan terutama *hyaluronic acid* yang merupakan *non-sulfated glycosaminoglycan* dengan jumlah banyak pada kulit. Bahan tersebut mempunyai bentuk berupa filament (500nm-10nm) yang memelihara *viscoelasticity* maupun *hydrophilicity*. Hyaluronic acid berinteraksi dengan permukaan reseptor sel terutama CD-44 dan RHAMM, tetapi juga bekerja seperti *Toll-like Receptors* TLR-4, TLR-2 dan *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). Interaksi antara dengan reseptor menginduksi inflamasi, kemotaksis, migrasi sel, sekresi collagen dan angiogenesis. Banyaknya jumlah dari hyaluronan di kulit fetal merupakan salah satu dari faktor yang menyebabkan luka pada kulit *early gestation fetal*

sembuh tanpa menimbulkan luka. Sama seperti over-ekspresi dari hyaluronan synthase-1 mampu menginduksi *regenerative wound repair* pada tikus.

Proses pembentukan jaringan granulasi akan terhenti pada proses proliferaatif. Saat collagen matrix mengisi pada rongga luka, fibroblast menghilang dan membentuk regresi darah yang akan menghasilkan acellular sac secara relatif di bawah kondisi normal. Hal ini terjadi secara terprogram melalui proses *selfdestruction* atau apoptosis.

Integrin bekerja dalam meregulasi cell behaviour dan memiliki peran utama di interaksi cel-extracellular matrix. Didalam proses kesembuhan b1-integrin diperlukan dalam migrasi keratinocyte pada in vivo dan experimental wounds. Hal ini juga ditunjukkan bahwa a3 subunit dari a3b1 integrin mampu meregulasi reepithelisasi selama wound healing melalui aktivasi SMAD-1 (Reynolds, 2012).

Fase remodeling merupakan fase yang terpanjang dalam proses wound healing antara 21 hingga 1 tahun. Proses remodeling terjadi saat luka terisi oleh jaringan granulasi dan setelah migrasi keratinocyte di re-epitalisasi. Proses remodeling ditandai dengan adanya kontraksi luka dan collagen remodeling. Kontraksi luka diproduksi oleh myofibroblast dengan intracellular actin microfilaments dengan kemampuan untuk meningkatkan regenerasi dan matrix contraction (Thorne, 2007).

Collagen remodeling ditandai pada fase yang sama. Collagen tipe III diatur oleh fibroblast selama fase proliferasi, tetapi beberapa bulan kemudian akan diganti dengan collagen type I. Degradasi yang lambat dari collagen type III di

mediasi oleh matrix metalloproteinases yang di sekresi oleh macrophages, fibroblast dan sel endothel (Thorne, 2007).

2.3.2. Proses Kesembuhan Abnormal

Terhentinya proses kesembuhan secara normal akibat akibat kegagalan dalam satu fase atau biasa disebut *delayed wound healing*. Faktor penghambat pada proses kesembuhan antara lain seperti penggunaan anti inflamasi yang berlebih, infeksi, maupun adanya benda asing pada lokasi luka. Kekurangan nutrisi serta umur tua juga berpengaruh pada turunnya kemampuan tubuh dalam melawan infeksi. Defisiensi protein, vitamin dan mineral akan berpengaruh pada sfase inflamasi serta sintesis collagen yang mengakibatkan panjangnya waktu penyembuhan (Hemila and Douglas, 1994) (Patel 2005).

Chronic non-healing dermal ulcer seperti *pressure ulcer (decubitus)* pada umumnya berpengaruh pada mortalitas pada pasien. Pressure ulcer merupakan permasalahan serius dan sering terjadi pada pasien yang lemah akibat dari matinya jaringan kulit karena tekanan pada satu area tubuh dalam waktu lama sehingga menyebabkan kerusan pembuluh darah hingga hilangnya jaringan. Infiltrasi neutrophil pada jaringan luka secara excessive menjadi tanda fisiologis dari chronic non-healing ulcer. Neutrofil melepaskan sejumlah enzim seperti collagenase yang berfungsi dalam destruksi ECM. Selain itu neutrofil juga melepaskan enzyme elastase dengan kemampuan menghancurkan healing factor seperti PDGF dan TGF- β (Thorne, 2007).

Produksi exudat yang berlebihan bisa menyebabkan maserasi pada jaringan kulit sehat disekitar lokasi luka. Pada umumnya exudat dari luka kronis berasal

dari luka akut dengan kadar enzim *tissue destructive proteinase* dan bersifat korosif akibat adanya benda asing ataupun agen infeksi.

Benda asing masuk lebih dalam menuju luka pada saat terjadi trauma yang akan menyebabkan respon inflamasi. Respon tersebut akan berlangsung lama apabila benda asing tersebut tetap berada pada lokasi luka sehingga akan terjadi *delayed wound healing* hingga menyebabkan granuloma atau abses. Permasalahan lain dari proses kesembuhan adalah pembentukan keloid akibat dari produksi collagen yang berlebih (Martin, 1997). Bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyrogenes*, *Proteus*, *Clostridium* dan bakteri coliform menyebabkan detrimental dari proses kesembuhan. Kurangnya kontrol untuk mengukur luka yang terinfeksi bisa mengakibatkan cellulitis, bacteraemia serta septicemia. Infeksi *P. aeruginosa* dan *S. aureus* akan mengurangi proses kesembuhan *skin graft* dan 94% ulcer akan sembuh lebih lama akibat discharge yang berisi *S. aureus* (Gilliard, 1988).

2.3.3 Ulcer

Ulcer atau ulkues merupakan kerusakan (hilangnya sebagian dari ketebalan lapisan mukosa dari permukaan organ atau jaringan akibat nekrosis dan digantikan oleh jaringan inflamasi, pada umumnya terjadi saluran pencernaan atau kulit. Menurut patogenesisnya ada 2 bentuk: 1) ulcer simple/akut dan kronis. Masa nekrotik pada permukaan organ (fili), bila rupture/lepas, dapat meninggalkan bentukan rawa dengan dasar rawa terdiri dari fibrin dan debris, pembuluh darah kongesti dan sel radang polimorponuklear, disebut ulkus akut.

Perkembangan ulkus sederhana akan terjadi penyembuhan secara sempurna, tetapi bila iritasi berjalan terus, dapat berkembang menjadi ulcer kronik. Penyembuhan ulkus kronis akan terbentuk scarring dengan tingkat keparahan bervariasi. Pada gambaran mikroskopis ulcer kronis ditemui infiltrasi neutrofil dalam jumlah banyak, dilatasi pembuluh darah, dan proliferasi fibroblast disekitar sel radang (Arimbi, 2013)

2.4. Manajemen perawatan luka

Tujuan utama dari manajemen penanganan luka adalah untuk memicum proses penyembuhan luka tanpa ada perkembangan infeksi. Pemahaman mengenai perbedaan antara infeksi, kolonisasi dan kontaminasi sangat penting. Pengertian dari kontaminasi adalah munculnya mikroba pada permukaan. Kontaminasi bisa memicu terjadinya replikasi organisme hingga menyebabkan infeksi pada jaringan (Tobias *et al*, 2012)

Klasifikasi luka berdasarkan waktu terjadinya luka. Luka kelas 1 terjadi pada 0 hingga 6 pasca trauma luka memiliki kontaminasi yang minim. Periode tersebut dikenal sebagai *golden period*, karena replikasi mikroorganisme sangat minim untuk menginfeksi. Kelas 2 adalah umur luka antara 6 hingga 12 jam, dan pada waktu tersebut sudah terjadi replikasi mikroorganisme. Kelas 3 adalah umur luka yang sudah diatas 12 jam, pada periode tersebut level replikasi sudah mencapai tahap kritis dan bisa menyebabkan infeksi.

2.4.1. Evaluasi kondisi pasien

Tujuan utama dari manajemen penanganan luka adalah untuk memicum proses penyembuhan luka tanpa ada perkembangan infeksi. Pemahaman mengenai perbedaan antara infeksi, kolonisasi dan kontaminasi sangat penting. Pengertian dari kontaminasi adalah munculnya mikroba pada permukaan. Kontaminasi bisa memicu terjadinya replikasi organisme hingga menyebabkan infeksi pada jaringan

Klasifikasi luka berdasarkan waktu terjadinya luka. Luka kelas 1 terjadi pada 0 hingga 6 pasca trauma luka memiliki kontaminasi yang minim. Periode tersebut dikenal sebagai *golden period*, karena replikasi mikroorganisme sangat minim untuk menginfeksi. Kelas 2 adalah umur luka antara 6 hingga 12 jam, dan pada waktu tersebut sudah terjadi replikasi mikroorganisme. Kelas 3 adalah umur luka yang sudah diatas 12 jam, pada periode tersebut level replikasi sudah mencapai tahap kritis dan bisa menyebabkan infeksi (Tobias et al, 2012)

Penanganan luka harus dilakukan sesegera mungkin dengan tujuan untuk mencegah microbial burden dan kontaminasi. Pada hewan dengan kondisi tidak stabil, bisa dilakukan irigasi menggunakan cairan seperti air hangat kemudian di tutup menggunakan antimicrobial agent serta balutan. Balutan tersebut bisa terus terpasang hingga kondisi hewan stabil (Tobias et al, 2012)

2.4.2. Manajemen perawatan ulcer

Pada manajemen luka terbuka digunakan pada luka yang terkontaminasi, luka trauma yang membutuhkan pembersihan dan debridement tetapi primary atau delayed clouser tidak diperbolehkan, Perawatan luka secara definitive paling baik

dilakukan pada hewan yang ter anastesi. Balutan protektif pada pertolongan pertama harus dilepas serta area luka dipersiapkan untuk perawatan secara septis. Kemudian dilakukan irigasi menggunakan cairan hangat, steril atau elektrolit. Larutan isotonis saline steril atau larutan elektrolit (*ringer's lactate*) merupakan cairan pembersih yang baik (Buffa, 1997). Air bersih cukup efektif meskipun akan menyebabkan kerusakan jaringan secara hypotonis (cellular dan mitochondrial swelling) hal ini lebih merugikan dibandingkan dengan menggunakan air suling atau *sterilized water*. Penambahan antiseptik didalam cairan pembersih luka untuk irigasi masih banyak dipertanyakan, karena tujuan utama penggunaan larutan tersebut adalah menghilangkan kotoran pada luka secara mekanis. *Scrub* menggunakan larutan dengan campuran deterjen harus dihindari karena bersifat cytotoxic pada luka terbuka. Selain itu hydrogen peroksida, larutan dakin, dan acetic acid juga harus dihindari karena sitotoksitasnya pada luka terbuka (Tobias *et al*, 2012)

Debridement dilakukan untuk menghilangkan benda asing serta kontaminan, jaringan necrotic. Keberadaan kontaminasi benda asing secara berkepanjangan menyebabkan reaksi inflamasi yang panjang. Jaringan rusak juga akan menjadi sumber pertumbuhan bakteri. *Debridement* harus dilakukan dengan teknik yang aseptis untuk menghindari iatrogenic kontaminasi. Jaringan luka harus dibersihkan secara menyeluruh (Tobias *et al*, 2012)

Tindakan *debridement* yang berlebih hingga jaringan sehat akan menyebabkan terhambatnya proses kesembuhan terutama pada kucing. Beberapa penelitian menyatakan menghilangkan jaringan subcutan akan mengurangi perfusi

luka, granulasi, kontraksi, epitelisasi dan total healing pada anjing dan kucing.

Aplikasi antibiotik dalam manajemen perawatan luka berdasarkan rute agent of delivery. Secara umum agen topical pada manajemen perawatan luka digunakan untuk mengontrol kontaminasi dan microbial burden. Sedangkan agen sistemik digunakan untuk infeksi luka. Antibiotik topical pada umumnya merupakan spectrum luas karena pada umumnya bakteri yang mengkontaminasi pada daerah luka lebih dari satu macam. Pada luka akut, kontaminasi bakteri yang mendominasi umumnya hanya satu macam saja. Pada ulcer adalah polymicrobial, penggunaan antibiotic spectrum luas dalam waktu yang panjang bisa menyebabkan meningkatnya tingkat resistensi antibiotic. Pada beberapa luka infeksi penggunaan antibiotic topical berfungsi untuk adjunct therapy sistemik. Untuk penanganan segera antibiotic topical sangat tepat untuk digunakan, termasuk antimicrobial ointment, *silver based dressing* dan *hyper osmosis dressing* (Tobias *et al*, 2012)

Kerusakan pembuluh darah akan menyebabkan kelainan dalam transpor nutrisi pada jaringan kulit, ditandai dengan peningkatan hypoxia dan ischaemia yang menyebabkan kematian sel (necrosis). Pembersihan luka dengan cara debridement untuk menghilangkan jaringan mati. Semua tindakan yang akan memicu granulasi jaringan hingga menutup harus dilakukan. Untuk mempercepat proses granulasi jaringan adalah dengan tetap membalut luka dan menjaga kelembapan menggunakan bahan hydroactive maupun bioaktiv. Hal ini untuk mencegah kematian sel dan menciptakan microclimate yang diperlukan dalam aktivitas proliferasi sel (Tobias *et al*, 2012)

Pada luka ulcer umumnya memiliki karakter basah karena adanya eksudat sehingga diperlukan metode balutan *wet to dry* agar mampu menyerap dan menjaga kelembaban (Doyle, 2012). Balutan *Wet to dry* pada umumnya menggunakan kassa steril yang telah dicelupkan ke larutan *sasline* steril. Penggantian dilakukan antara antara 12 hingga 24 jam agar semua eksudat menempel pada lapisan kasa. Langkah ini dilakukan hingga luka mengering dan proses inflamasi terhenti. Kemudian dilakukan pemberian antibiotik topical seperti sulfadiazine yang akan membantu proses reepitelisasi jaringan (Hegggers *et al*, 1995).

Kelemahan dari metode tersebut antara lain bahan kasa yang akan cepat mengering, sehingga tidak bisa menjaga kelembaban yang diperlukan saat proses inflamasi. Akibatnya akan terjadi *non-selective-debridement* karena semua jaringan akan menempel saat kasa kering dan menyebabkan jaringan terangkat pada saat penggantian luka termasuk jaringan sehat serta epitel. Kondisi luka yang kering akan menghambat proses epitelisasi. Penggunaan balutan *wet to dry* tidak direkomendasikan pada granulasi luka sehat (Tobias, 2012)

2.5. Dehydrated Amniotic Mebrane

2.5.1 Struktur Membran Amnion

Membran Amnion (MA) merupakan lapisan terdalam dari tiga lapisan penyusun *fetal membrane*. Secara histologi, membrane amnion adalah five-layer-vascular membrane yang membentuk *inner cavity* dari placenta (Mamede *et al*, 2012). Lapisan MA yang paling dekat dengan fetus adalah amniotic epitel yang

terdiri dari lapisan tunggal sel cubidoal dengan columnar. Sel ephitel terletak pada basement membrant dan di bawah lapisan stromal yang berisi lapisan collagen kompak (compact layer) dan fibroblast. Lapisan terluar dari MA adalah lapisan spongy yang merupakan lapisan terdekat dengan choiron

Ketebalan dari MA bervariasi antara 0.02 mm hingga 0.5 mm dan terdiri dari tiga lapisan utama: epitel, lapisan basement membrane tebal dan jaringan avascular mesenchymal (Toda et al. 2007). Lapisan terdalam berdekatan dengan cairan amnion yang merupakan lapisan homogen tunggal dari sel epitel cubidial melekat pada basement membrane. *Human Amnion Epithel* (HAE) dan *Human Amniotic Mesenchymal cell* (HAM cell) mengeluarkan pluripotency stem cell resevoirs. Pada lapisan mesoderm membran amnion berisi macrofag dan sel *fibroblast-like mesenchymal* (Parolini et al, 2008). Basement membran dari amnion mirip dengan basement membran yang ada pada bagian tubuh seperti conjunctiva atau gingiva. Hal ini menjadikan MA menjadi karier yang ideal untuk kultur *ex vivo* dan transplantasi *embryonic stem cell*. Basal lamina berisi sejumlah besar proteoglycan like heparan sulfate.

2.5.2 Dehydrated Amniotic membrane

Dehydrated Amniotic membrane (DAM) merupakan bahan biologi alami yang didapatkan dari lapisan paling dalam dari plasenta dan dapat digunakan dalam sediaan fresh maupun alami. Bahan tersebut sudah digunakan sebagai balutan biologis dalam perawatan luka bakar, ulcer kulit, ophthalmologic dan perbaikan donor graft. Penggunaan membran amnion pertama kali dilakukan pada

tahun 1940 oleh de rothh dalam menangani conjunctival defects (Ozkaya, 2012). Pada manusia MA digunakan dalam rekonstruksi *persitent epithelial defect* dan *chemical* maupun luka bakar pada permukaan mata (Shimazaki, 1997).

Penggunaan bahan tersebut mencegah infiltrasi serta aktivasi leukosit dalam fase akut dari infeksi (Tsubota, 1996). Efek tersebut mencegah potensi kerusakan suplai oksigen yang disebabkan infiltrasi sel dari pelepasan chemotactic agent pada periode ischaemic. Bahan tersebut juga dapat mencegah degradasi dari sel membran yang disebabkan oleh radikal bebas.

Bahan yang digunakan diisolasi dari membrane sac yang mengelilingi fetus berdampingan dengan plasenta pada *choirionic plate*. Secara prinsip MA terdiri dari tiga tipe material yaitu: collagen serta ME, sel biologis aktif dan sejumlah molekul regeneratif. (Schimdt, 1992)

Matriks ektstraselular dari komponen struktur MA mengandung beberapa protein termasuk fibronectin, proteoglycans, glycosaminoglycans, laminins dan beberapa material lainnya. Collagen tipe IV, V, dan VII tidak hanya berfungsi dalam integritas struktur membran tetapi memicu proses kesembuhan dan *ingrowth sel*.

Material selular yang melapisi amnion tidak hanya berupa epitel tetapi pluripotential stem cell yang berguna dalam meregenerasi material cellular yang berada dalam lapisan membran. Epithelial stem cell juga dapat di isolasai dari lapisan epithelial dari membran amnion. Fibroblast juga tampak sebagai penguat jaringan pada membran. Sel epitel merupakan bahan biologi aktif dalam proses kesembuhan melalui beberapa reseptor pada permukaan sel. Peran dari

hematogenous, mesenchymal dan pluripotential stem cell juga dipengaruhi oleh beberapa komponen dari membran.

Amniotic epithelial cells mempunyai beberapa karakteristik sebagai bahan stem cell untuk Tissue Engineering. Sama seperti tiga lapisan dari embryo ectoderm, mesoderm dan endoderm. Amniotic epithelium berasal dari epiblast yang telah mengalami gastrulasi (Parolini, 2006). Hal ini menunjukkan bahwa amniotic epithelium berfungsi sebagai reservoir stem cell selama periode kebuntingan. Study terbaru bertujuan dalam menjelaskan stem cell-like characteristic dari AECs menjelaskan bahwa sel tersebut mengeluarkan marker yang berhubungan dengan embryonic stem cell seperti SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, dan TRA-1-81. Selain itu sel tersebut juga mengeluarkan pluripotent stem cell-specific transcription factor seperti Oct-4 dan Nanog (Miki et al., 2005; Miki et al., 2007)

Pluripotency dari sel amnion telah ditunjukkan dari formasi xenogenic chimera dari AECs dan embryonic stem cell in vitro. Chimera tersebut menumbuhkan sel dari semua germ layer (Tamagawa et al., 2004). Demonstrasi diferensiasi in vitro dari AECs pada three germ layers sel cardio (mesodermal lineage), Neural dan Glial cell (ectodermal lineage), dan pancreatic serta hepatic diferensiasi (endodermal lineage). Semua sel tersebut menunjukkan hasil positif terhadap marker spesifik (Miki et al., 2005).

Biomolekul regeneratif yang berperan penting dalam penyembuhan dan growth process terkonsentrasi pada amniotic membrane antara lain, epidermal growth factor, transforming growth factor (TGF) beta, fibroblast growth factor,

platelet-derived growth factor, metalloproteinase's , dan TIMPS. *Clonogenicity* adalah kemampuan dari sel tunggal untuk membentuk *cloned colony* yang merupakan kunci fungsi dalam *self-renewal properties* stem cell. AECs merupakan clonogenic dan efisiensi dari cloningnya dapat dibandingkan dengan HESC line (Ilancheran et al., 2007). Formasi dari teratoma merupakan *limiting factor* yang penting untuk pluripotent HESCs dalam Tissue Engineering. Saat AECs merupakan pluripotent, namun sel tersebut tidak membentuk teratoma saat di transplantasikan ke testes dari SCID mice (Ilancheran et al., 2007; Miyamoto et al., 2004). Hal ini didukung oleh Tseng dalam penelitiannya menggunakan AECs dalam memperbaiki kerusakan pada permukaan ocular (Tseng et al, 1998; Ucakhan et al., 2002; Solomon et al., 2002). Kurangnya aktivitas dari telomerase pada AECs akan berkontribusi pada supresi tumor in vivo (Miki et al., 2005; Mosquera et al, 1999). Penelitian tersebut membuktikan bahwa AECs adalah immunologically inert dan mengurangi resiko penolakan atau reaksi imun saat transplantasi.

Dehydrated amniotic membrane juga merupakan tempat dari berbagai molekul unik dengan fungsi spesifik. Defensif, sebagai contoh terdapat kumpulan molekul yang membantu dalam transport bahan antibakteri menuju lokasi yang dituju. Matrix metalloproteinases yang sangat signifikan dalam perkembangan membran diseimbangkan oleh TIMPS, secara simultan dalam kesembuhan dan control tissue breakdown (Fortunate, 1998)

Pewarnaan yang dilakukan pada natural dan *dehydrate human amniotic membrane* menunjukkan adanya beberapa growth factor dan cytokines. Banyaknya

jumlah cytokines telah diukur pada membran amnion segar maupun *dehydrated amniotic membrane* dalam konsentrasi yang berbeda. Adanya hal tersebut dapat dikonfirmasi melalui pewarnaan immunohistokimia yang menunjukkan berbagai macam material dalam kadar yang berbeda

Clonogenicity adalah kemampuan dari single sel untuk membentuk cloned colony yang merupakan kunci fungsi dalam self-renewal properties stem cell. AECs merupakan clonogenic dan efisiensi dari cloningnya dapat dibandingkan dengan HESC line (Ilancheran *et al*, 2007). Formasi dari teratoma merupakan limiting factor yang penting untuk pluripotent HESCs dalam TE. Saat AECs merupakan pluripotent, namun sel tersebut tidak membentuk teratoma saat di transplantasikan ke testes dari SCID mice (Ilancheran *et al*, 2007; Miyamoto *et al*, 2004). Hal ini didukung oleh Tseng dalam penelitiannya menggunakan AECs dalam memperbaiki kerusakan pada permukaan ocular (Tseng *et al*, 1998; Ucakhan *et al*, 2002; Solomon *et al*, 2002). Kurangnya aktivitas dari telomerase pada AECs akan berkontribusi pada supresi tumor in vivo (Miki *et al*, 2005; Mosquera *et al*, 1999). Penelitian tersebut membuktikan bahwa AECs adalah immunologically inert dan mengurangi resiko penolakan atau reaksi imun saat transplantasi.

2.5.3 Dehydrated Amniotic Membran sebagai Tissue Scaffold

Persyaratan utama dalam memilih bahan tissue scaffold (TS) atau matrik pendukung pertumbuhan sel dan jaringan berdasarkan biocompatibility. Biocompatibility merupakan bahan biologi dengan kemampuan tidak

menyebabkan toksik, luka, karsinogenik atau respon imun dalam jaringan (Bagueneid *et al*, 2006). TS tidak boleh dirusak oleh reaksi inflamasi dan mampu bereaksi terhadap respon host (Young *et al*, 2005). Selain itu, bahan tersebut harus memiliki permeability, stability, elasticity, flexibility, plasticity dan resorbability pada tingkat congruent dengan penggantian jaringan (Yang *et al*, 2001). Penyangga tidak boleh menghambat adhesi sel dan transport biomodulatory agent seperti growth factor dan material genetic. (Walgenbach *et al*, 2001)

Perlekatan sel dengan scaffold dipengaruhi oleh komponen extracellular matrix (ECM) dari TS. Ada maupun tidaknya beberapa molekul ECM seperti collagen, laminin, fibronectin dan vitronectin bersama dengan basement membrane mempengaruhi proses adesi serta pertumbuhan dari stem cell. Sama seperti sel yang akan menempel dan bermigrasi, molekul ECM juga bekerja sebagai adhesionligands, yang akan mentransmisinya melalui interaksi dengan permukaan receptor sel.

Integrin merupakan transmembrane receptor yang mempunyai domain extracellular terhadap ECM serta domain intracellular yang menghubungkan cytoskeleton. Setelah ikatan ligand, receptor integrin akan membedakan *dot-like* atau *streak-like nano* atau microdomain pada sel membran yang disebut focal adhesi (Bacakova *et al*, 2004). Pada daerah tersebut, integrins akan berhubungan dengan berbagai struktur molekul. Beberapa protein seperti talin, filamin, paxilin serta vinculin, yang berfungsi sebagai penghubung antara receptor integrin dan cytoplasmic actin dari cytoskeleton. Cytoskeleton sendiri berasosiasi dengan membran nuclear. Integrins mempengaruhi proses intraselular dalam transport sel

termasuk endocytosis, exocytosis, proliferasi sel, diferensiasi atau apoptosis (Moiseeca, 2001). Mekanisme serta aktivitas sinyal dari molekul adhesi bekerja sebagai sensor dari ECM, regulator dari cytoskeleton dan pusat transduksi sinyal (Geiger *et al*, 2001)

Amniotic membran merupakan TS dengan template dari ECM. AECs yang mensekresi collagen type III dan IV serta noncollagenous glycoprotein's (laminins, nidogen dan fibronectin) dan membentuk basement membrane dari AM. Lapisan spongy pada stromal dari amnion memiliki hyterated proteoglycan dan glycoprotein serta jaringan *nonfibrillar collagen type III* (parry and straus, 1998). Perlecan adalah *heparan sulphate proteoglycan* dengan jumlah besar merupakan komponen penting yang berfungsi dalam mengikat growth factor dan berinteraksi dengan berbagai protein ekstraselular serta molekul sel adhesi. (Murdoch *et al*, 1992).

Meskipun pada manusia transplantasi membran amnion segar telah dilakukan namun pengolahan lebih lanjut serta sterilisasi sangat dianjurkan untuk menjaga konsistensi kualitas dan preservasi. Berbagai metode telah digunakan untuk menyimpan amniotic membran termasuk *hypothermic storage (4 C)*, *freeze drying*, radiasi sinar gamma, glycerol dan cryopreservasi. Pengaruh dari berbagai metode preservasi pada viabilitas sel dan growth factor dari Amniotic membran belum diteliti. Namun telah dibuktikan oleh *hennerbichler* bahwa penyimpanan amniotic membran di dalam glycerol dengan suhu 4C menunjukkan kematian sel secara tiba-tiba (Hennerbichler *et al*, 2007). Cryopreservasi dengan *dimethylsulphoxide* (DMSO) pada -80c memberikan retensi sel membran amniin

sekitar 50% selama beberapa bulan (Kubo *et al*, 2001). Namun, beberapa *angiogenic growth factor* serta cytokines dihilangkan dari cryopreservasi dari membran amnion (Hennerbichler *et al*, 2007). Tetapi jika dilakukan cryopreservasi pada 50% glycerol, viabilitas dari AECs hilang (Kruse *et al*, 2000). Secara umum, viabilitas dari amniotic membran tergantung dari komposisi media dan temperatur penyimpanan. Sterilisasi dengan radiasi sinar gamma tidak memberikan efek yang signifikan terhadap growth factor di dalam human amniotic membran (Branski *et al*, 2007). Kizumi menunjukkan bahwa membran amnion utuh mengandung kadar EGF, KGF, HGF dan bFGF yang tinggi dibandingkan dengan membran amnion yang telah dilakukan pelepasan jaringan ephitel. (Koizumi *et al*, 2000), growth factor tersebut pada umumnya terdapat pada jaringan epitel membran amnion. Selain itu ditemukan TNF-a, NGF, BDNF, Nogging dan activin pada AECs (Uchida *et al*, 2000) oleh karena itu jaringan epitel membran amnion mengandung cytokines yang berfungsi pada microenvironmental pada beberapa progenitor sel.

Saat ini *human amniotic membran* digunakan secara luas untuk merekonstruksi permukaan ocular sebagai treatment pada beberapa kasus termasuk *intractable epithelial defects, chemical burn, partial limbal cell deficiencies, ocular cicatricial pemphigoid*, dan *stevens-johnson syndrome* (Chen *et al*, 2000). Beberapa penelitian menunjukkan penggunaan amniotic membran sebagai penyangga. ECM pada amnion merupakan conduit yang efektif dalam regenerasi saraf peripheral serta bahan tersebut merupakan biodegradable scaffold dengan karakteristik yang unik dalam regenerasi saraf (Mligiliche *et al*, 2002).

Tidak hanya pada saraf beberpa penelitaian menunjukan bahwa *amniotic membrane* sebagai pembawa chondrocytes yang berfungsi sebagai regenerasi cartilago (Jin *et al*, 2007).

2.5.4 Kemampuan Membran Amnion Sebagai Anti Mikroba dan Anti Inflamasi

Dalam meregenerasi jaringan dengan tissue engineering sering memicu reaksi inflamasi karena sering dianggap benda asing, meskipun bahan tersebut tergolong biodegradable tetapi akan menimbulkan stimulasi dari giant sell serta produksi cytokines oleh macrophages kemudian memicu aktivasi transforming growth factor (TGF) β fibroblast dan membentuk jaringan fibros. Amniotic membran dapat mengatur produksi TGF- β sehingga mampu menurunkan resiko fibrosis. Demikian scaffold Amniotic membran bisa memodulasi wound healing dengan cara mempromosi rekonstruksi jaringan dari pada mempromosi formasi scar tissue (Tseng *et al*, 1999).

Stromal matrix dari amniotic membran mampu menekan expresi dari potent pro-inflammatory cytokines, IL-1 α and IL-1 β (Solomon *et al.*, 2001). Matrix metalloproteases di ekspresikan dengan menginfiltasi polymorphonuclear sel dan macrophages. Inhibitor alami dari MMPs juga ditemukan pada Amniotic membran (Hao *et al*, 2000; Kim *et al.*, 2000). Hyaluronic acid merupakan molekul glycosaminoglycan yang mempunyai berat molekul besar dengan jumlah banyak

pada amniotic membran dan bekerja sebagai ligand untuk CD44 yang mengekspresi sel inflamasi serta berperan penting dalam adhesi termasuk lymphocyte di amniotic membran stroma (Higa *et al.*, 2005).

Aktivitas anti-microbial pada MSCs pada membrane amnion membantu dalam menjaga luka dari infeksi dengan membentuk pertahanan awal secara fisiologis. Juga membentuk pertahanan terhadap luka melalui ikatan fibrin dan elastin yang akan menutup luka dari kontaminasi (33). Ikatan tersebut membantu dalam menyimpan integritas lymphatic, menjaga sirkulasi phagocyte dari udara terbuka dan membantu mempercepat dalam menghilangkan debris serta bakteri pada permukaan luka (34). Aktivitas antimicrobial tersebut dimediasi oleh dua factor yaitu secara langsung dengan sekresi antimicrobial factor seperti LL-37 (35) dan tidak langsung melalui immunomodulative faktor yang akan upregulates dalam membunuh bakteri dan phagocyte melalui sel immune (36) mekanisme tersebut akan mereduksi bacterial count pada luka dan memicu kesembuhan. Dua molekul elastase inhibitor, secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) dan elafin juga di ekspresikan di Amniotic Membrane (King *et al.*, 2007; Buhimschi *et al.*, 2004). Sebagai anti inflamasi elafin dan SLPI bisa bertindak sebagai anti microbial serta menginisiasi sistim immune maternal untuk melindungi permukaan luka dari infeksi (King *et al.*, 2003).

2.5.5. Immunogenitas Rendah

Pembuatan bahan scaffold yang biocompatible untuk TE harus memiliki resiko immunogenicity rendah. Komponen ECM yang paling sering digunakan

dalam pembuatan scaffold berasal dari xenogenic (bovine type I collagen). Menurut Badylak, penggunaan chemically cross-linking dengan ECM untuk meningkatkan ketahanan material dan memperlambat degradasi in vivo menunjukkan bahan tersebut menjadi tidak biocompatible dibandingkan dengan ECM native (Badylak, 2004).

Penggunaan Amniotic Membran sebagai scaffold untuk tissue engineering akan mem-bypass komplikasi reaksi immune dari xenogenic biomaterial. Amniotic membran tidak mengekspresikan HLA-A, -B maupun -DR antigen. Beberapa penelitian mengatakan class 1 antigen dan co-manifestasi dari class 1 a (HLA-A, -B, -C, -DR) dan class 1b (HLA-G dan HLA-E) antigen di epithel amnion dan stroma.

2.6 Biaya (cost)

2.6.1 Pengertian biaya

Untuk menghasilkan suatu produk (output) tertentu diperlukan sejumlah input. Biaya adalah nilai dari sejumlah input (faktor produksi) yang digunakan untuk menghasilkan suatu produk (output). Output atau produk bisa berupa jasa pelayanan atau bisa juga berupa barang. Di sektor medis veteriner misalnya Rumah Sakit Hewan dan Klinik, produk yang dihasilkan berupa jasa pelayanan kesehatan. Untuk menghasilkan pelayanan pengobatan di Rumah Sakit, diperlukan sejumlah input (faktor produksi) yang antara lain berupa obat, alat kedokteran, tenaga dokter, perawat, gedung dan sebagainya (Gani, 1993)

Biaya juga sering diartikan sebagai nilai dari suatu pengorbanan untuk

memperoleh suatu output tertentu. Pengorbanan itu bisa berupa uang, barang, tenaga, waktu maupun kesempatan. Dalam analisis ekonomi nilai kesempatan untuk memperoleh sesuatu yang hilang karena melakukan suatu kegiatan juga dihitung sebagai biaya yang disebut dengan biaya kesempatan (*opportunity cost*). Apapun wujud pengorbanan tersebut, dalam perhitungan biaya semuanya harus ditransformasikan kedalam nilai uang (Hasbullah, 199)

2.6.1. Jenis- Jenis Biaya

Untuk keperluan analisis biaya dikelompokkan menurut beberapa kriteria. Ada pengelompokkan yang didasarkan atas pengaruhnya pada perubahan skala produksi, atau pengelompokkan atas lama penggunaan. Bahkan kadang – kadang biaya dikelompokkan menurut fungsi / aktivitas, sumber, langsung tak langsung dan sebagainya. Pengelompokkan komponen biaya tersebut ditentukan sesuai dengan kebutuhan analisis dan menghasilkan beberapa istilah biaya.

a. Berdasar Pengaruh Pada Perubahan Skala Produksi

Dalam kaitannya dengan perubahan skala produksi, biaya dapat dibedakan menjadi biaya tetap (*fixed cost*) dan biaya variable (*variable cost*). 1) Biaya Tetap (*Fixed Cost*) 38 33 33 Biaya tetap (*fixed cost*) adalah biaya yang secara relative tidak dipengaruhi oleh besarnya jumlah produksi. Biaya ini harus tetap dikeluarkan terlepas dari persoalan apakah pelayanan diberikan atau tidak. Contoh biaya tetap adalah nilai dari gedung yang digunakan, nilai dari peralatan kedokteran, nilai tanah dan sebagainya. Nilai gedung dimasukkan dalam biaya tetap karena biaya gedung yang digunakan tidak berubah baik ketika pelayanannya meningkat maupun

menurun. Demikian juga dengan biaya stetoskop yang relative tetap untuk memeriksa 5 (lima) maupun 10 (sepuluh) pasien. Artinya biaya stetoskop tetap tidak berubah meskipun jumlah pasien yang dilayani berubah. Pada umumnya yang tergolong biaya tetap adalah biaya – biaya investasi. Oleh sebab itu penggunaan istilah biaya tetap seringkali bersamaan dengan biaya investasi. Bahkan kadang – kadang biaya tetap disebut juga sebagai biaya investasi, walaupun ada kriteria lain yang menentukan sifat biaya investasi selain hubungannya dengan output, yaitu waktu pengeluarannya yang biasanya lebih dari 1 (satu) tahun.

b. Biaya Variabel (Variable Cost)

Biaya variable adalah biaya yang volumenya dipengaruhi oleh banyaknya output (produksi). Contoh yang termasuk dalam biaya variable adalah biaya obat, biaya makan, biaya alat tulis kantor, biaya pemeliharaan dan sebagainya. Biaya obat dan makan dimasukkan dalam biaya variable karena jumlah biaya tersebut secara langsung dipengaruhi oleh banyaknya pelayanan yang diberikan. Biaya obat dan makan untuk melayani 10 (sepuluh) unit pasien. Karena biasanya besar volume produksi direncanakan secara rutin maka biaya variable ini juga direncanakan secara rutin. Oleh sebab itu biaya variable sering juga disebut sebagai biaya rutin. Dalam praktek seringkali dialami kesulitan untuk membedakan secara tegas apakah suatu biaya termasuk biaya tetap atau biaya variable. Penambahan dan pengurangan biaya gaji pegawai terutama pada fasilitas pemerintah, tidak semudah seperti penurunan dan

penambahan output pelayanan. Tetapi secara teori biaya pegawai sebenarnya dipengaruhi oleh besarnya output. Di sebuah poliklinik misalnya jika pasien rawat jalan meningkat, pada jumlah tertentu perlu ditambah tenaga sehingga besar biaya pegawai akan berubah. Oleh sebab itu ada yang mengelompokkan biaya pegawai sebagai semi variable cost atau semi fixed. Biaya total adalah jumlah dari biaya tetap dan biaya variable atau total cost = Fixed cost + variable cost ($TC = FC + VC$)

c. Berdasar Lama Penggunaan

Disamping dikelompokkan menurut pengaruhnya terhadap perubahan skala produksi, biaya juga dikelompokkan berdasar lama penggunaannya. Dalam kaitan ini biaya dibedakan dalam biaya investasi dan biaya operasional.

- 1) Biaya Investasi (Investment Cost) Biaya investasi adalah biaya yang kegunaannya dapat berlangsung dalam waktu yang relative lama. Biasanya batasan waktu untuk biaya investasi ditetapkan lebih dari 1 (satu) tahun. Batas satu tahun ditetapkan atas dasar kebiasaan bahwa anggaran direncanakan dan direalisasikan untuk satu tahun. Biaya investasi ini biasanya berhubungan dengan pembangunan atau pengembangan infrastruktur fisik dan kapasitas produksi. Contoh yang termasuk dalam biaya investasi antara lain biaya pembangunan gedung, biaya pembelian mobil, biaya pembelian peralatan besar dan sebagainya.
- 2) Biaya Operasional (Operasional Cost) Biaya operasional adalah biaya yang diperlukan untuk melaksanakan kegiatan – kegiatan dalam suatu proses

produksi dan memiliki sifat habis pakai dalam kurun waktu yang relative singkat (kurang dari satu tahun). Contoh yang termasuk dalam biaya operasional antara lain biaya obat, biaya makan, gaji pegawai, air, listrik dan sebagainya. Konsep yang sering digunakan bersamaan dengan biaya operasional yaitu biaya pemeliharaan. Biaya pemeliharaan adalah biaya yang dikeluarkan untuk mempertahankan nilai suatu barang investasi agar terus berfungsi. Misalnya biaya pemeliharaan gedung, pemeliharaan kendaraan dan sebagainya. Antara biaya operasional dan pemeliharaan dalam praktek sering disatukan menjadi biaya operasional dan pemeliharaan. Biaya operasional dan pemeliharaan dengan sifatnya yang habis pakai dikeluarkan secara berulang – ulang. Karena itu biaya operasional dan pemeliharaan sering juga disebut sebagai biaya berulang (recurrent cost).

d. Berdasarkan Fungsi / Aktivitas / Sumber

Klasifikasi biaya berdasarkan fungsi / aktivitas pelayanan dan dikaitkan dengan unit cost. Konsep biaya langsung (direct cost) dan biaya tak langsung (indirect cost) sering digunakan ketika menghitung biaya satuan (unit cost). Dalam suatu unit usaha misalnya di Rumah Sakit terdapat 2 (dua) jenis unit kegiatan yaitu unit produksi seperti rawat jalan, rawat inap dan sebagainya serta unit penunjang seperti misalnya instalasi gizi, bagian administrasi, bagian keuangan dan sebagainya. Mengingat ada unit penunjang maka untuk menghitung biaya satuan rawat inap, biaya yang dihitung bukan saja biaya yang ada di unit produksi yang secara

langsung berkaitan dengan pelayanan (output), tetapi harus dihitung juga biaya yang ada di unit penunjang meskipun biaya di unit penunjang tidak secara langsung berkaitan dengan pelayanan.

1) Biaya Langsung

Biaya – biaya yang dikeluarkan pada unit – unit yang langsung melayani pasien disebut biaya langsung. Di Rumah Sakit, yang termasuk biaya langsung seperti biaya yang dikeluarkan untuk unit rawat inap dan rawat jalan baik berupa gaji pegawai, obat – obatan, gedung, kendaraan dan sebagainya.

2) Biaya Tidak Langsung Biaya yang dikeluarkan di system penunjang disebut sebagai biaya tak langsung. Yang termasuk biaya tak langsung 38 37 37 misalnya biaya yang dikeluarkan untuk honor Satpam, penggunaan listrik, telpon, air, alat tulis kantor, pemeliharaan gedung, alat, kendaraan dan sebagainya. 3. Biaya Satuan (Unit Cost) Biaya satuan adalah biaya yang dihitung untuk setiap satu satuan produk pelayanan. Biaya satuan diperoleh dari biaya total (TC) dibagi dengan jumlah produk (Q) atau TC/Q . Dengan demikian dalam menghitung biaya satuan harus ditetapkan terlebih dahulu besaran produk (cakupan pelayanan). Per definisi biaya satuan seringkali disamakan dengan biaya rata – rata (average cost). Di Rumah Sakit misalnya, apakah satuan produk dihitung dalam satuan rawat jalan, satuan rawat inap atau diperinci lagi menjadi satuan biaya rawat inap kelas I, satuan rawat inap kelas II dan sebagainya. Penetapan besaran satuan produk ini dilakukan sesuai dengan kebutuhan. Makin kecil satuan

produk / pelayanan akan makin rumit dalam menghitung biaya satuan. Dengan melihat rumus biaya satuan (TC/Q) tersebut maka jelas bahwa tinggi rendahnya biaya satuan suatu produk tidak saja dipengaruhi oleh besarnya biaya total tetapi juga dipengaruhi oleh besarnya produk / pelayanan. Dari hasil penelitian Ascobat Gani dan Hendrik M. Taurany (1989) dikatakan bahwa pada rumah sakit atau Puskesmas, penghitungan biaya satuan dengan rumus diatas banyak dipengaruhi oleh tingkat utilisasi. Makin tinggi tingkat utilisasi (dengan demikian makin besar juga jumlah Q) akan makin kecil biaya satuan suatu pelayanan. Sebaliknya makin rendah (dengan demikian makin kecil jumlah Q) akan semakin besar biaya satuan suatu pelayanan. Penghitungan biaya satuan yang didasarkan atas pengeluaran nyata terhadap produk / pelayanan (dengan rumus TC/Q) disebut biaya satuan actual (actual unit cost). Disamping biaya satuan actual juga ada yang disebut dengan biaya satuan normative (normative unit cost) yaitu besarnya biaya yang diperlukan untuk menghasilkan suatu jenis pelayanan kesehatan menurut standar baku. Besarnya biaya satuan normative ini terlepas dari apakah pelayanan tersebut dipergunakan oleh pasien atau tidak. Pada Rumah Sakit atau Puskesmas, penghitungan biaya satuan normative akan mengalami kesulitan, hal ini disebabkan karena tidak adanya standar baku, disamping sifat pelayanan yang diberikan kepada pasien juga sangat kasuistik.

e. Biaya Penyusutan (Depreciation Cost)

Biaya penyusutan adalah biaya yang timbul akibat terjadinya

pengurangan nilai barang investasi (asset) sebagai akibat penggunaan dalam proses produksi. Setiap barang investasi yang dipakai dalam proses produksi akan mengalami penyusutan nilai, baik karena makin usang atau karena mengalami kerusakan fisik. Nilai penyusutan dari barang investasi seperti gedung, kendaraan, peralatan disebut sebagai biaya penyusutan. Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk menghitung penyusutan yaitu metode garis lurus, metode saldo menurun, jumlah angka – angka tahun dan metode unit produksi. Salah satu metode yang paling umum digunakan adalah 38 39 39 penyusutan menurut garis lurus dimana jumlah histories yang sama dikurangi setiap tahun. Dalam analisis biaya, konsep biaya penyusutan penting diketahui terutama dalam upaya menyebar biaya investasi pada beberapa satuan waktu. Sebagaimana diketahui bahwa biaya yang timbul dari barang – barang investasi berlangsung untuk suatu kurun waktu yang lama (lebih dari satu tahun). Padahal lazimnya analisis biaya dilakukan untuk suatu kurun waktu tertentu, misalnya satu tahun anggaran. Apabila analisis biaya dilakukan dalam satuan waktu satu tahun anggaran, maka perlu dicari nilai biaya investasi satu tahun, sehingga biaya investasi itu dapat digabung dengan biaya operasional

2.7. Tarif Pelayanan

Tarif merupakan besarnya biaya yang harus dikeluarkan untuk memperoleh jasa pelayanan, sedangkan pengertian harga lebih terkait pada pengertian biaya yang harus dikeluarkan untuk memperoleh barang.

Pemberlakuan tarif bagi pasien institusi pelayanan kesehatan berarti masyarakat juga ikut menanggung biaya produksi pelayanan kesehatan, namun sebetulnya pendapatan dari diberlakukannya tarif pelayanan kesehatan tersebut juga untuk digunakan atau dikembalikan kepada masyarakat berupa :

- a. Peningkatan mutu pelayanan kesehatan
- b. Pengembangan dan perluasan pelayanan kesehatan
- c. Terjadinya kesinambungan pelayanan kesehatan

Penentuan tariff pelayanan kesehatan sangatlah kompleks. Hal ini disebabkan banyaknya variable atau factor yang perlu dipertimbangkan. Menurut Gani, ada 8 (delapan) faktor yang perlu dipertimbangkan dalam penentuan tarif sebagai berikut :

- a. Jenis produk pelayanan kesehatan yang diberikan: Produk pelayanan kesehatan yang diberikan oleh institusi pelayanan kesehatan sangat bervariasi jenisnya. Masalah pokok adalah berbedanya biaya satuan untuk masing – masing jenis pelayanan.
- b. Motivasi social dan motivasi ekonomi. Dalam hal ini diharapkan pelayanan kesehatan yang diberikan tetap memberikan fungsi social tetapi mendapatkan biaya produksi sehingga tidak merugi. Salah satu strategi yang dipakai dengan melakukan subsidi silang yaitu memperoleh “Profit” dari pelayanan kelas VIP dan kelas I serta memberikan subsidi kepada pasien kelas III
- c. Biaya satuan (unit cost) masing – masing jenis pelayanan
- d. Tingkat utilisasi, misalnya untuk rawat inap, apabila BOR memang rendah, kenaikan tarif akan memperburuk tingkat penggunaan tempat tidur di Rumah

Sakit bersangkutan. Sebaliknya kenaikan tarif pada BOR yang tinggi tidak berpengaruh pada utilisasi, sejauh kenaikan tersebut masih dalam batas “ kemauan dan kemampuan “ pasien.

- e. ATP (Ability To Pay) dan WTP (Willingness To Pay) serta ada tidaknya “consumer surplus”. Kalau tariff yang berlaku dibawah ATP dan WTP berarti adanya “consumer surplus”, sehingga kenaikan tariff masih bias diterima masyarakat.
- f. Kebijakan dan kemampuan memberikan subsidi. Kalau subsidi terbatas, pemerintah bias memberlakukan tariff tinggi untuk pelayanan Kelas VIP, Kelas I dan membatasi pemberian subsidi untuk pelayanan kelas III.
- g. Besarnya surplus penerimaan yang direncanakan (profit)
- h. Tarif dan mutu pelayanan pesaing. Kenaikan tarif pada suatu fasilitas bias menyebabkan pindahnya pasien ke fasilitas lain/

2.8. Analisa efektifitas biaya

Analisa efektifitas biaya adalah tipe analisa yang membandingkan biaya suatu intervensi dengan beberapa ukuran non mener dan pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan. Analisa efektifitas biaya adalah suatu cara untuk memilih dan menilai program atau obat yang terbaik bila terdapat beberapa pilihan dengan tujuan yang sama untuk dipilih. Kriteria penilaian berdasarkan discounted unit cost dari masing-masing pilihan sehingga program yang mempunyai discounted unit cost terendah yang akan dipilih.

Secara umum analisis ekonomi menyajikan frame work yang lebih

memprioritaskan pengeluaran berdasarkan sumberdaya yang digunakan. Dalam konteks kesehatan, analisis ekonomis seperti cost-effectiveness analysis membantu dalam memaksimalkan health benefits dari sumber daya yang dikeluarkan. Focus dari analisis tersebut berkaitan dengan teknologi kesehatan, diagnostic test, pencegahan, dan strategi perawatan. Sama seperti pada penelitian pada umumnya, cost effective analysis membandingkan 2 atau lebih teknik pengobatan (Bharses et al, 2012)

Analisa efektifitas biaya mengkonversi biaya dan efektifitas ke dalam bentuk rasio masing-masing pilihan yang diperbandingkan (Tjiptoherijanto, 1994). Rasio ini meliputi *cost per cure* atau *cost per year of 7 life gained*. Pada saat membandingkan dua macam obat, biasanya digunakan pengukuran *Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)* yang menunjukkan tambahan biaya terhadap pilihan yang lain. Jika biaya tambahan ini rendah, berarti obat tersebut dapat dipilih, sebaliknya jika biaya tambahan sangat tinggi maka obat tersebut tidak baik untuk dipilih (Drummond, 1999; Schulman, 2000)

Analisa tersebut memudahkan dalam penghitungan keuntungan dari segi biaya maupun manfaat. Metode tersebut juga dapat digunakan untuk menghitung manfaat dari pada nilai jual. Tidak heran jika penggunaan metode ini banyak digunakan secara luas di bidang kesehatan, safety dan pendidikan dimana untuk menghitung manfaat dari satu tindakan tidak bisa dihitung dengan uang seperti, mengurangi mortality, morbidity dan kualitas pendidikan (Phillips, 2009).

Dalam pengertian lainnya analisa cost effective lebih banyak digunakan dibandingkan analisa cost benefit. Metode ini lebih mengutamakan manfaat

dengan mengesampingkan permasalahan yang lain. Ini berarti bahwa analisis harus yakin bahwa ukuran yang dipilih efektifitas memadai menangkap output dominan dan / atau dampak dari semua alternatif yang sedang dipertimbangkan. Jika kondisi ini tidak terpenuhi, peringkat efektifitas biaya yang dihasilkan dari alternatif memiliki validitas sedikit atau tidak ada (Philips, 2009)

BAB 3

KERANGKA KONSEP PENELITIAN

BAB 3 KERANGKA KONSEP PENELITIAN

3.1 Konsep Penelitian

Ulcer atau ulkues merupakan kerusakan (hilangnya sebagian dari ketebalan lapisan mukosa dari permukaan organ atau jaringan akibat nekrosis dan digantikan oleh jaringan inflamasi, pada umumnya terjadi saluran pencernaan atau kulit. Menurut patogenesisnya ada 2 bentuk: 1) ulcer simple/akut dan kronis. Masa nekrotik pada permukaan organ (fili), bila rupture/lepas, dapat meninggalkan bentukan rawa dengan dasar rawa terdiri dari fibrin dan debris, pembuluh darah kongesti dan sel radang polimorponuklear, disebut ulkus akut (Arimbi *et al*, 2013)

Perkembangan ulkus sederhana akan terjadi penyembuhan secara sempurna, tetapi bila iritasi berjalan terus, dapat berkembang menjadi ulkus kronik. Penyembuhan ulkus kronis akan terbentuk scarring dengan tingkat keparahan bervariasi (Arimbi *et al*, 2013). Proses kesembuhan bisa tertunda akibat terganggunya salah satu proses dalam mekanisme seperti infeksi bakteri (Boateng *et al*, 2007). Swift menyatakan perubahan respon inflamasi tubuh karena umur seperti, tertundanya infiltrasi sel-T menuju area luka dengan perubahan produksi chemokine serta penurunan kapasitas phagocit dari macrophage (Swift *et al*. 2001). Atau pada kasus diabetes terjadi disregulasi fungsi cellular seperti *defective T-cell immunity*, defect pada leukocyte chemotaxis, phagocytosis, dan disfungsi fibroblast serta sel epidermal. Sel tersebut berfungsi dalam menghilangkan bakteri (Loots *et al.*, 1998; Sibbald dan Woo, 2008). Franz menyatakan bahwa systemic steroid menyebabkan tidak sempurnanya granulasi

jaringan dan mereduksi kontraksi luka (Franz *et al.* 2007). Produksi dari hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) yang merupakan kunci dari wound healing akibat dari penggunaan glucocortico steroid secara systemic (Wanger *et al.*, 2008).

Tujuan utama dari manajemen penanganan luka adalah untuk memicu proses penyembuhan luka. Pemahaman mengenai perbedaan antara infeksi, kolonisasi dan kontaminasi sangat penting. Pengertian dari kontaminasi adalah munculnya mikroba pada permukaan. Kontaminasi bisa memicu terjadinya replikasi organisme hingga menyebabkan infeksi pada jaringan

Kunci dari pengambilan keputusan dalam merawat luka dengan cara operasi maupun balutan berdasarkan status metabolisme hewan dan finansial dari pemilik hewan tersebut (Ronan, 2012). Tindakan rekonstruksi bedah harus dihindari pada pasien yang memiliki factor penghambat proses kesembuhan. Pada pengambilan keputusan untuk merawat pasien dengan balutan maka target capaiannya adalah terbentuknya collagen type I selama (Thorne, 2007), yang menandakan proses penyembuhan masuk fase *remodeling*.

Pemilihan jenis terapi dan balutan luka akan mempengaruhi terhadap kesembuhan luka. Perawatan standar yang dilakukan adalah debridement secara mekanik dilanjutkan dengan menggunakan kombinasi antara penggunaan antibiotic systemic atau topikal serta pembalutan luka dengan metode wet-to-dy yang mampu menjaga kelembaban. Namun Kelemahan dari metode tersebut adalah bahan kasa yang akan cepat mengering, sehingga tidak bisa menjaga kelembaban yang diperlukan saat proses inflamasi. Akibatnya akan terjadi *non-selective-debridement* karena semua jaringan akan menempel saat kasa kering dan

menyebabkan jaringan terangkat pada saat penggantian luka termasuk jaringan sehat serta epitel. Kondisi luka yang kering akan menghambat proses epitelisasi. Penggunaan balutan *wet-to-dry* tidak direkomendasikan pada granulasi luka sehat (Tobias, 2012)

Pada hewan penggunaan balutan biologis masih sangat jarang ditemui. *Biologic dressing* atau balutan biologis merupakan bahan bioaktif yang berfungsi sebagai matrix penyangga, penyedia growth factor dan cytokines untuk membantu kesembuhan luka (Stashak, 2004).

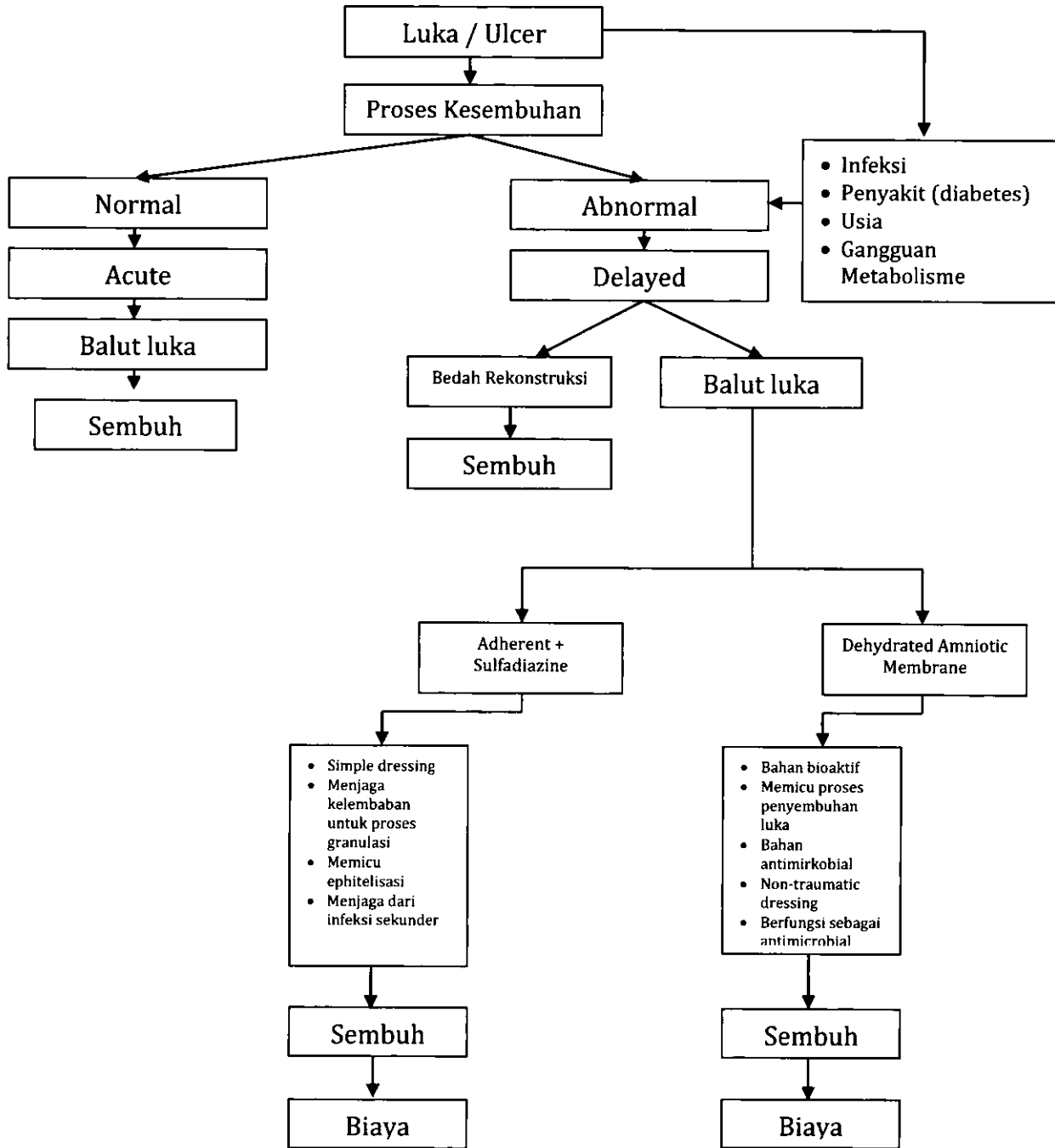
Membran amnion merupakan bahan biologi alami yang didapatkan dari lapisan paling dalam dari plasenta yang telah mengalami proses *freeze dried* pada suhu -60°C secara vacuum (tekanan atmosphere 102 mm/Hg) selama 48 jam kemudian dilakukan iradiasi dengan 2.5 mega rads (2.5 K gray) pada irradiator type batch colbat-60 (Andrian, 2003). Pada dasarnya amniotic membrane terdiri dari tiga material utama yaitu structural collagen, extracellular matrix, sel biologi active dan beberapa molekul penting untuk regenerative. Bahan ECM dari komponen struktur amnion mengandung beberapa protein termasuk fibronectin, proteoglycans, glycosaminoglycans, laminins dan beberapa material lainnya. Collagen tipe IV, V, dan VII tidak hanya berfungsi dalam integritas struktur membran tetapi memicu penyembuhan luka dan pertumbuhan sel. Beberapa penelitian menyatakan bahwa pada *dehydrated denuded amniotic membrane* memiliki kandungan yang rendah pada collagen type IV dan VII (Hafler *et al*, 1998) namun beberapa menyatakan bahwa denuded dehydrated amniotic membrane mampu mempromosi proliferasi sel, diferensiasi, sel adesi dan

uniformitas sel yang lebih baik dibandingkan yang tidak dilakukan deepitelisasi (Koizumi et al, 2007).

Selain proses kesembuhan pemilihan jenis bahan metode dan bahan balut luka akan mempengaruhi total biaya perawatan. Biaya perawatan meliputi jasa dokter, biaya perawatan, biaya rawat inap serta bahan yang digunakan dalam perawatan. Perawatan standart (Silver Sulfadiazine) maupun penggunaan membrane amnion sebagai bahan balut luka memiliki kemampuan untuk memicu proses kesembuhan pada luka terbuka dan posisi produk didalam pasar, namun berbeda dalam hasil kesembuhan yang diberikan sehingga perlu dilakukan analisa efektifitas biaya.

Analisa efektifitas biaya mengkonversi biaya dan efektifitas ke dalam bentuk rasio masing-masing pilihan yang diperbandingkan (Tjiptoherijanto, 1994). Rasio ini meliputi cost per cure atau cost per year of 7 life gained. Pada saat membandingkan dua macam obat, biasanya digunakan pengukuran *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) yang menunjukkan tambahan biaya terhadap pilihan yang lain. Jika biaya tambahan ini rendah, berarti obat tersebut dapat dipilih, sebaliknya jika biaya tambahan sangat tinggi maka obat tersebut tidak baik untuk dipilih (Drummond, 1999; Schulman, 2000). ICER akan memantu dalam menentukan tingkat efektifitas penggunaan membrane amnion terhadap perawatan standart dalam perawatan ulcer kronis.

Skema Kerangka Konseptual



Gambar 3.1. Kerangka Konseptual

3.2 Hipotesis

1. Ada perbedaan proses ephitelisasi dan jaringan fibrous pada hari ke 7 dan 14 pasca penggunaan amniotic membrane dan perawatan standart balut luka (kombinasi *adherent wet to dry dressing* dengan sulfadiazine) pada hewan.
2. Ada perbedaan biaya variabel dari penggunaan mambran amnion dengan perawatan standart.
3. Ada perbedaan efektifitas biaya dari penggunaan membrane amnion dengan perawatan standart (kombinasi *adherent wet to dry dressing* dengan sulfadiazine) pada hewan.

BAB 4

MATERI DAN METODE

BAB 4 MATERI DAN METODE

4.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini berlangsung selama dua minggu, dimulai pada minggu keempat bulan agustus hingga minggu pertama bulan september 2014. Penelitian akan dilaksanakan di laboratorium hewan coba fakultas kedokteran hewan universitas Airlangga. Pengamatan makroskopis akan dilakukan di laboratorium pathology fakultas kedokteran hewan universitas airlangga surabaya.

4.2 Materi Penelitian

4.2.1. Bahan dan alat penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa 20 ekor tikus *Rattus noverrgicus* strain wistar berumur 30 hari dengan berat 150-200 gram yang akan dilakukan pembuatan delayed healing ulcer di bagian longissimus dorsi sebesar 3 cm menggunakan antiinflamasi. Sample tikus dibagi menjadi dua kelompok perlakuan yaitu pola perawatan luka kronis dan lebar menggunakan metode standart (kombinasi balutan *wet-to-dry* dan antibiotik topikal *silver-sulfadiazine*) sebagai kontrol (P1) dan membran amnion (P2) selama 14 hari masa perawatan. Pada P1 dilakukan penutupan luka dengan menggunakan kassa steril dengan lapisan pertama yang telah dicelupkan ke dalam saline steril serta dioleskan antibiotic *silver-sufadiazine* secara topikal dengan pola penggantian balutan dua kali sehari. P2 akan dilakukan penutupan luka dengan menggunakan *dermafix* dan *dehydrated amniotic membrane* dengan pola penggantian wound dressing pada

hari ke-4 sesuai dengan aturan pakai produk. Pembersihan luka sebelum dibalut pada masing-masing perlakuan menggunakan NaCl Fisiologis dan antiseptik *povidone iodine*.

Alat serta bahan yang digunakan antara lain blade, scalpel, gunting metzenbaum, pinset chirurgic, pinset anatomis, plat besi, kandang tikus, *dehydrated amniotic membrane* produksi bank jaringan rumah sakit Dr Soetomo, *silver-sulfadiazine* (Burnazine[®]), methyl-prednisolone, ketamine, spuit tuberculin, dan dermafix.

4.3 Metode dan Prosedur Penelitian

4.3.1 Teknik Pembuatan *Delayed Healing Full Thickness Ulcer*

Pada penelitian ini tiap sampel tikus tiap perlakuan dilakukan pembuatan model luka *full thickness* dengan melakukan insisi berbentuk lingkaran dengan luas permukaan 7 cm² (diameter = 3 cm) di bagian longisimus dorsi. Anesthesia yang digunakan adalah kombinasi ketamin dan xilazyne dengan dosis 50-100 mg/kg (ketamine) + 5-10 mg/kg (xilazyne) secara intra muscular kemudian akan diberikan 20 mg/kg/hari methyl-prednisolone intra muscular selama 7 hari berturut-turut dan inokulasi bakteri *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi 3x10⁻⁸ CFU untuk menghambat proses kesembuhan luka.

Dari proses tersebut didapatkan luka terbuka dengan luas permukaan yang lebar disertai reaksi peradangan, nekrosis jaringan dan produksi eksudat sebagai model *delayed healing ulcer*. Hewan coba tidak digunakan apabila terjadi sepsis, proses kesembuhan alami, reaksi alergi dari corticosteroid yang digunakan.

4.3.2 Metode Balut luka

Luka dari dua perlakuan dibersihkan terlebih dahulu menggunakan NaCl fisiologis serta anti septic berupa *povidone iodine*. Kemudian dilakukan debridement atau penghilangan jaringan mati dan material yang menghambat proses kesembuhan. Tiap perlakuan dibalut dengan dua bahan balut luka yang berbeda. Pada P1 luka dibalut menggunakan kombinasi wet-to-dry (kassa lembab dan dermafix) dressing dan antibiotic sulfadiazine topikal, Sedangkan pada P2 luka dibalut dengan *dehydrated amniotic membrane*.

P1 akan dilakukan pengantian bahan balut luka setiap hari sedangkan P2 *dehydrated amniotic membrane* akan diganti pada hari ke 4 sesuai aturan pakai, tetapi tetap dilakukan pembersihan daerah sekitar luka menggunakan antiseptic *povidon iodine*

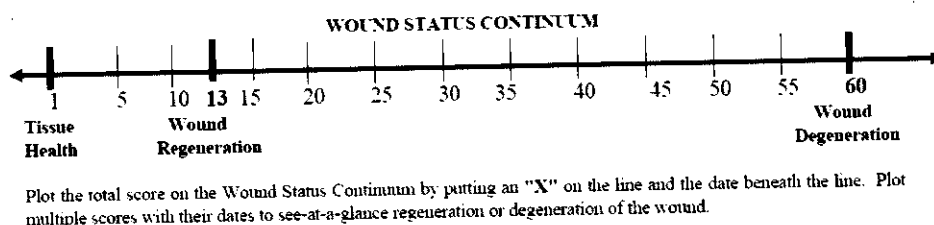
4.3.3 Analisa efektifitas biaya.

a. Pengamatan mikroskopis dan makroskopis

Tiap perlakuan dilakukan pengambilan jaringan sebanyak 4 ekor pada hari ke 7 untuk melihat proses kesembuhan dan 4 ekor pada hari ke 14 kemudian dilihat secara makroskopis dan mikroskopis.

Pada pengamatan mikroskopis dilakukan pengamatan ephitelisasi, collagen, pembuluh darah, dan fibroblast masing-masing metode balut luka dengan dilakukan pewarnaan (HE – basic staining), kemudian akan dinilai secara secara semi quantitative : 1 (absent), 2 (ringan), 3 (sedang), dan 4 (banyak) (Gal et al. 2008; Lacjakova et al. 2010).

Sedangkan untuk pengamatan makroskopis dilakukan pengamatan dengan metode *Bates Jensen Wound Assesment tool* untuk melihat perkembangan kesembuhan luka dengan kriteria penilaian 1 (absent), 2 (minimal), 3 (ringan), 4 (sedang), 5 (banyak).



Gambar 4.1 Skala penilaian luka metode *Bates-jensen*, Nilai yang semakin besar menunjukkan luka belum sembuh atau menuju degenerasi sedangkan nilai yang semakin kecil memnunjukkan regenerasi jaringan

b. Total biaya perawatan

Komponen biaya yang dihitung terdiri dari biaya variable dan biaya tetap masing-masing metode bahan balut luka selama masa perawatan luka. Berikut adalah tabel komponen biaya variable dan biaya tetap yang dihitung dalam penelitian.

Tabel 4.1 Komponen biaya variable perawatan

No.	Item	Harga Satuan (Rp)	Jumlah Pemakaian (satuan)	Total
1	Hipafix @1 block			
2	Kasa Steril @ 1 pack			
4	Alkohol Swap @ 1 piece			
5	Povidone Iodine @ 10 cc			
6	NaCl Fisiologis @1 cc			
7	Ketamine @1 cc			
8	Xylazine @ 1 cc			
9	Membran amnion @ 1 pack / Burnazine			
10	Sput 3cc			
11	Sput 1 cc			
12	Blade			
Total				

Tabel 4.2 Biaya tetap perawatan

No	Jenis Biaya	Jumlah
1	Jasa dokter	
2	Administrasi	
3	Visite	
4	Biaya rawat inap	
	Total	

Biaya tetap dihitung menggunakan standart harga rawat inap yang digunakan rumah sakit hewan unversitas airlangga.

c. Analisa efektifitas biaya

Penghitungan efektifitas biaya menggunakan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) untuk melihat rasio perbandingan dari selisih biaya perlakuan dengan selisih efektifitas metode perawatan 1 dan 2 seperti pada rumus dibawah ini.

$$\text{ICER P2} = \frac{\text{Total biaya P1} - \text{Total Biaya P2}}{\text{Tingkat kesembuhan P2} - \text{Tingkat kesembuhan P1}}$$

Hasil negatif ICER P2 menunjukan bahwa perlakuan tersebut memberikan dampak positif terhadap kesembuhan luka maupun efektifitas biaya yang dikeluarkan terhadap penanganan kasus yang sama (Philips, 2009).

4.4 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Analytical Hierarchy Policy* (AHP) dengan dua perlakuan yaitu penggunaan membran amnion dan perawatan standar *wet to dry dressing* dengan *Silver Sulfadiazine*. Masing-masing perlakuan dibagi menjadi dua kelompok waktu sebanyak 4 ulangan.

4.5 Peubah Yang diamati

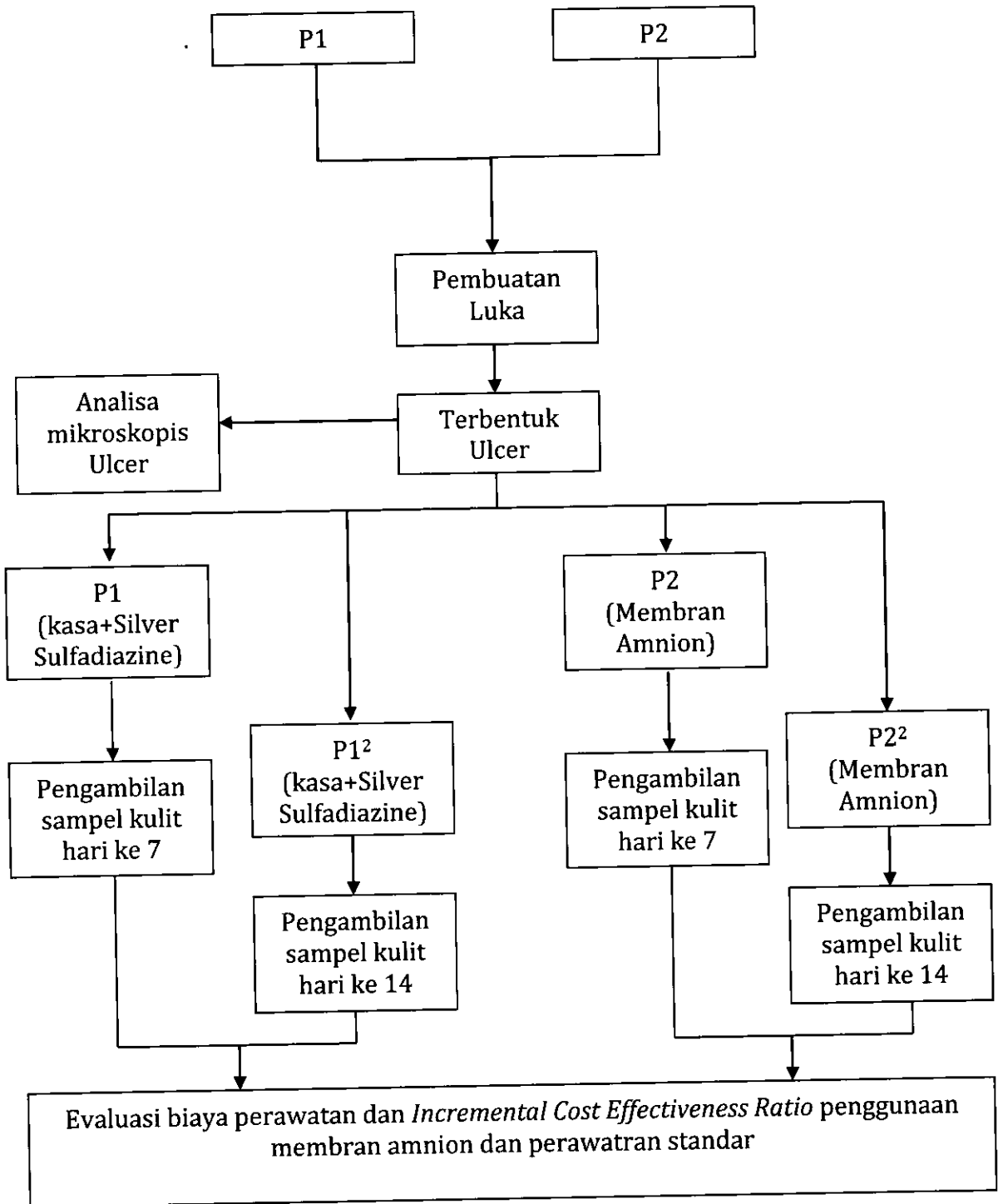
Penelitian ini ada dua peubah atau variabel yang diamati yaitu :

1. Variabel bebas : Balut luka
2. Variabel terikat:
 - Tingkat kesembuhan pada hari ke 7 dan 14 (pembentukan collagen, fibroblast, pembentukan pembuluh darah dan proses ephitelisasi)
 - Komponen biaya rawat inap
 - Komponen biaya perawatan menggunakan membrane amnion
 - Komponen biaya perawatan menggunakan balutan luka standart

4.6 Analisis Data

Data yang diperoleh pada penelitian dianalisis dengan *Analytical Hierarchy Policy* menggunakan program *Expert Choice 2000* untuk menentukan efektifitas dari penggunaan membran amnion dan perawatan standart.

4.7 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 4.1. Kerangka Operasional

BAB 5

HASIL PENELITIAN

BAB 5 HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan 12 ekor tikus *Rattus norvegicus* strain wistar jantan dengan berat 200 gram. Delapan ekor dikelompokkan dalam perawatan standart menggunakan burnazine dan delapan ekor dikelompokkan dalam perawatan membran amnion.

5.1 Pemeriksaan makroskopis



Gambar 5.1 Kondisi luka hari ke 1

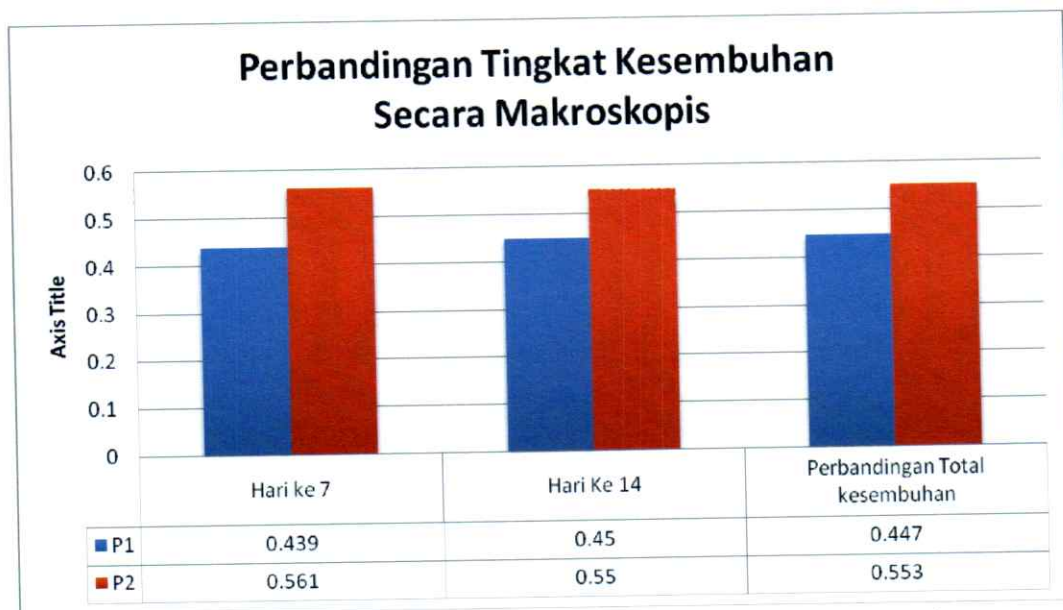
Evaluasi kondisi makroskopis dilakukan selama dua tahap yaitu pada hari ke 7 dan ke14 perawatan menggunakan metode penilaian *Bates-Jensen* untuk menentukan tingkat kesembuhan dari pasien. Kondisi luka sampel tikus pada hari pertama tampak adanya nekrosis jaringan dan produksi eksudat.

Tabel 5.1 Perbandingan nilai kesembuhan P2 terhadap P1

Perlakuan	Hari ke 7	Hari Ke 14	Nilai total kesembuhan
P1	0,439	0,45	0,447
P2	0.561	0,55	0,553

Pada tabel 5.1 menjelaskan hasil evaluasi makroskopis tingkat kesembuhan secara berurutan mulai dari hari ke 7 hingga ke 14 menggunakan penilaian *Expert choice* 2000. Secara keseluruhan tingkat kelompok P2 menunjukkan angka koefisiensi sebesar 0,553 dan kelompok P1 0,447. Nilai

tersebut menunjukkan bahwa kelompok P2 memberikan tingkat kesembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan P1.



Gambar 5.2 Diagram perbandingan koefisien tingkat kesembuhan secara makroskopis

Pada hari ke 7 perawatan, kondisi luka P2 dan P1 tampak mengering dan tidak ditemui adanya produksi eksudat dibandingkan dengan hari pertama proses pembuatan luka. Proses granulasi secara makroskopis sudah mulai tampak ditandai dengan jaringan luka berwarna merah terang yang dan menunjukkan terjadinya kontraksi jaringan luka. Pada kelompok P2 proses granulasi tersebut lebih tampak memenuhi area luka ditandai dengan warna luka yang cerah, berkurangnya kedalaman luka, dan batas luka yang hampir hilang.



(a)



(b)

Gambar 5.3 Kondisi luka hari ke 7 perawatan (a) mebran amnion, (b) Perawatan Standart

Kondisi luka di hari ke 14, pada kelompok perlakuan P2 mulai tampak jaringan baru berwarna putih yang terbentuk di area luka, batas luka dapat dibedakan dengan jaringan dan tidak ditemui nekrosis jaringan. Sedangkan pada P1 juga sudah tampak terjadinya proses granulasi tetapi tidak sebaik P2 yang ditandai dengan batas luka yang masih cukup terlihat menandakan proliferasi berjalan lebih lambat.



(a)



(b)

Gambar 5.4 Kondisi luka hari ke 14 perawatan (a) Perawatan standart, (b) Membran Amnion

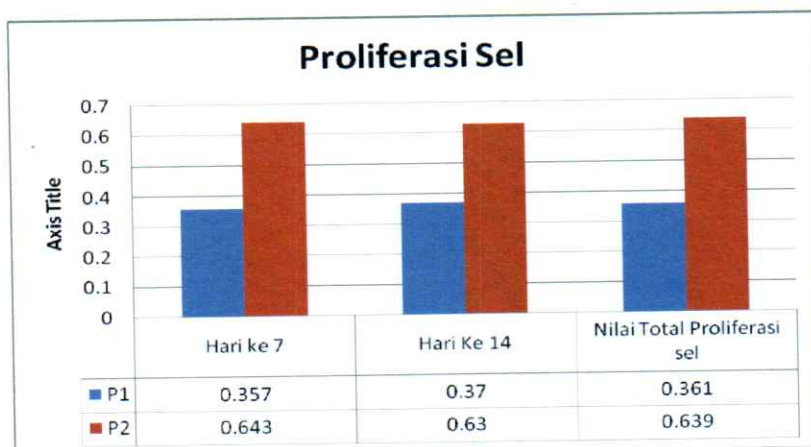
5.2 Pemeriksaan Mikroskopis

Pada pemeriksaan mikroskopis dilakukan penilaian berdasarkan proses pertumbuhan pembuluh darah, fibroblast, collagen dan proses ephitelisasi masing masing perlakuan dihari ke 7 dan 14 menggunakan metode scoring yang telah semi quantitative (*Gal et all, 2008*).

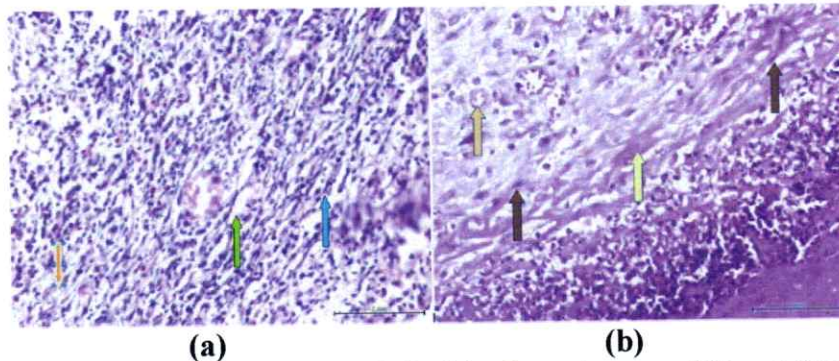
Tabel 5.2 Nilai total proliferasi sel hari ke 7

Perlakuan	Hari ke 7	Hari Ke 14	Nilai Total Proliferasi sel
P1	0,357	0,37	0,361
P2	0,643	0,63	0,639

Pada tabel 5.2 menjelaskan hasil evaluasi proliferasi sel secara berurutan mulai dari hari ke 7 hingga ke 14 menggunakan penilaian *Expert choice 2000*. Secara keseluruhan proliferasi sel kelompok P2 menunjukkan angka koefisiensi sebesar 0,639 dan kelompok P1 0,361. Nilai tersebut menunjukkan bahwa kelompok P2 memberikan tingkat kesembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan P1.

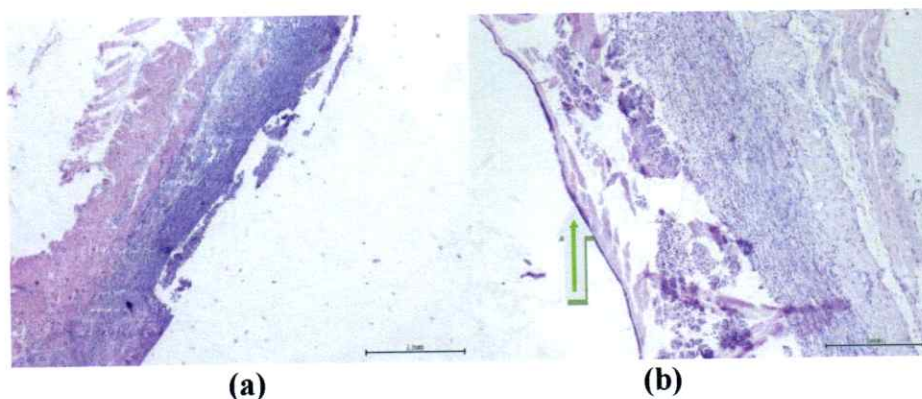


Gambar 5.5 Diagram perbandingan proliferasi sel

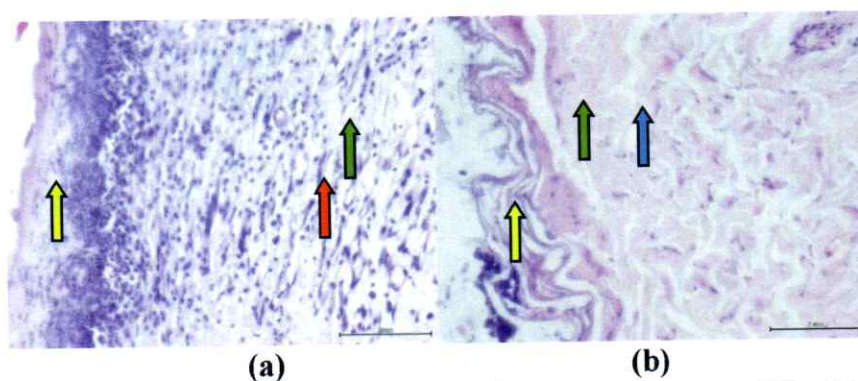


Gambar 5.6 Gambaran mikroskopis hari ke 7 pembesaran 400 x, (a) P1, panah oranye : collagen, panah biru fibroblast, Hijau pembuluh darah. (b) P2 kuning : collagen, , coklat : fibroblast, orange;pembuluh darah.

Gambar 5.6 menjelaskan proliferasi collagen (panah biru gambar b) tampak memenuhi lapangan pandang dibandingkan dengan P1 begitu juga dengan proses ephitelisasi P2 tampak lebih matang (panah kuning gambar a dan b). Proses pembentukan collagen dan ephitelisasi tampak lebih tinggi pada P2 dibandingkan dengan P1. Penilaian collagen pada P2 memiliki nilai rerata 4 sedangkan pada P1 3, pada gambar mikroskopis tampak collagen hamper memenuhi seluruh jaringan luka. Proses ephitelisasi sudah berjalan dengan baik pada P2 yang memiliki nilai rerata 4 dibandingkan dengan P1 dengan nilai rerata 3.



Gambar 5.7 Gambar mikroskopis pembesaran 100 X Proses ephitelisasi hari ke 7
(a) P1 belum terjadi proses ephitelisasi, (b) mulai terjadi proses ephitelisasi



Gambar 5.8 Gambaran mikroskopis hari ke 14 dengan pembesaran 400x, (a) P1, panah hijau : kolagen , panah kuning: ephitel, merah :fibroblast. (b) P2, panah kuning : ephitelisasi, panah hijau : kolagen, panah :biru fibroblast.

5.3 Total biaya perawatan

Total cost perawatan atau jumlah total biaya perawatan adalah jumlah biaya yang akan ditanggung pasien selama masa perawatan luka hingga dinyatakan sembuh atau bisa dilakukan rawat jalan oleh dokter yang menangani pasien tersebut. Dalam penelitian ini dilakukan penghitungan biaya total yang terdiri dari biaya tetap dan variable selama masa perawatan ulcer cronis menggunakan daftar harga yang dimiliki oleh rumah sakit hewan pendidikan Universitas Airlangga.

$$T_{\text{Total Cost}} = V_{\text{Variable Cost}} + F_{\text{Fixed Cost}}$$

Gambar 5.9 Rumus Total Cost

Komponen biaya tetap yang akan dihitung terdiri dari jasa dokter, visite dokter, administrasi, dan biaya rawat inap. Pada biaya variable dihitung berdasarkan penggunaan bahan dalam masa perawatan yang nilainya dapat berubah sesuai dengan inflasi harga pasar. Factor pembeda dari biaya perawatan dalam penelitian ini terletak di dalam biaya variable masing-masing perlakuan karena terdapat perbedaan harga dan cara penggunaan bahan baku.

Tabel 5.3 Total Biaya perawatan penggunaan membran amnion

No.	Item	Harga Satuan (Rp)	Jumlah Pemakaian	Total
1	Hipafix @1 block	1000	10	10000
2	Kasa Steril @ 1 pack	1000	5	5000
4	Alkohol Swap @ 1 piece	500	5	2500
5	Povidone Iodine @ 10 cc	10000	10	10000
6	NaCl Fisiologis @1 cc	1000	50	50000
7	Ketamine @1 cc	20000	0.05	20000
8	Xylazine @ 1 cc	10000	0.07	10000
9	Membran amnion @ 1 pack	12500	2	25000
10	Sput 3cc	1500	4	6000
11	Sput 1 cc	1500	2	3000
12	Blade	2000	1	2000
				157500

No	Jenis Biaya	Jumlah
1	Jasa dokter	100000
2	Administrasi	15000
3	Visite	42000
4	Biaya rawat inap	640000
Total		954500

Tabel 5.3 menjelaskan total biaya perawatan luka menggunakan membran amnion (P2) selama 14 hari mulai dari dilakukannya proses pembersihan luka hingga akhir masa perawatan. Dari data tersebut didapatkan besaran nilai biaya perawatan selama 14 hari masa perawatan adalah Rp. 954.500.

Tabel 5.4 Total biaya perawatan standart

No.	Item	Harga Satuan (Rp)	Jumlah Pemakaian	Total
1	Hipafix @1 Block	1000	15	15.000
2	Kasa Steril @ 1 pack	1000	11	11.000
3	Gauze swab @ 1 piece	1000	14	14000
4	Alkohol Swap @ 1 piece	500	5	2500
5	Povidone Iodine @ 10 cc	10000	10	10000
6	NaCl Fisiologis @1 cc	1000	50	50000
7	Ketamine @1 cc	20000	0.05	20000
8	Xylazine @ 1 cc	10000	0.07	10000
9	Burnazine	58000	1	58000
10	Sput 3cc	1500	4	6000
11	Sput 1 cc	1500	2	3000
12	Blade	2000	1	2000
				201500

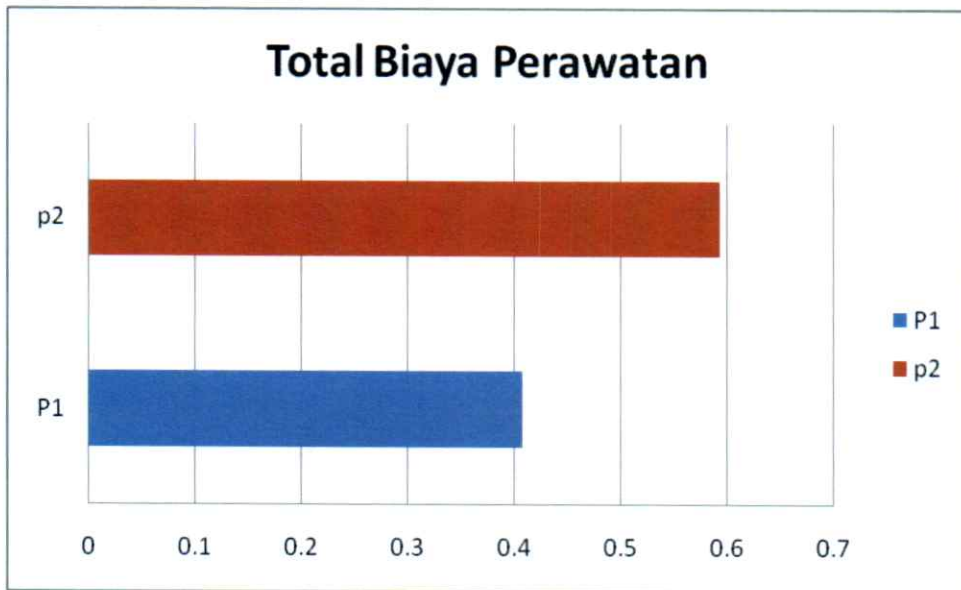
No	Jenis Biaya	Jumlah
1	Jasa dokter	100000
2	Administrasi	15000
3	Visite	42000
4	Biaya rawat inap	640000
Total		998500

Tabel 5.4 menjelaskan total biaya perawatan luka menggunakan kombinasi balutan standar dengan *Burnazine* (P1) selama 14 hari mulai dari dilakukannya proses pembersihan luka hingga akhir masa perawatan. Dari penghitungan tersebut diperoleh besaran nilai biaya perawatan selama 14 hari adalah, Rp. 998.500. Komponen penting dalam kelompok P1 adalah *Burnazine*, Hipafix, dan kasa steril.

Tabel 5.5 Total Biaya Perawatan 14 hari

Ulangan	P1 (Rp)	P2 (Rp)
1	998.500	954.500
2	1.000.950	959.500
Rata-Rata	999.725	957.000

Tabel 5.7 menjelaskan nilai rerata total biaya perawatan kelompok P2 sebesar Rp. 957.000 dan P1 sebesar Rp. 999.725. Kelompok P2 menunjukkan total biaya perawatan yang lebih rendah dibandingkan dengan P1, begitu juga dengan nilai koefisiensi dari analisa AHP. Faktor pembeda jumlah biaya dari dua perlakuan tersebut adalah penggunaan plester dan bahan balutan (Burnazine, Membran amnion)



Gambar 5.10 Diagram koefisiensi total biaya perawatan menggunakan *Analitycal Hirarcy Policy*.

Gambar 5.10 menjelaskan nilai koefisiensi total biaya perawatan P2 sebesar 0,593 dan P1 0,407. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan dari segi biaya P2 memiliki keunggulan total biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan P1. Sehingga dari segi biaya P2 menjadi pilihan utama.

5.4 Analisa efektifitas Biaya

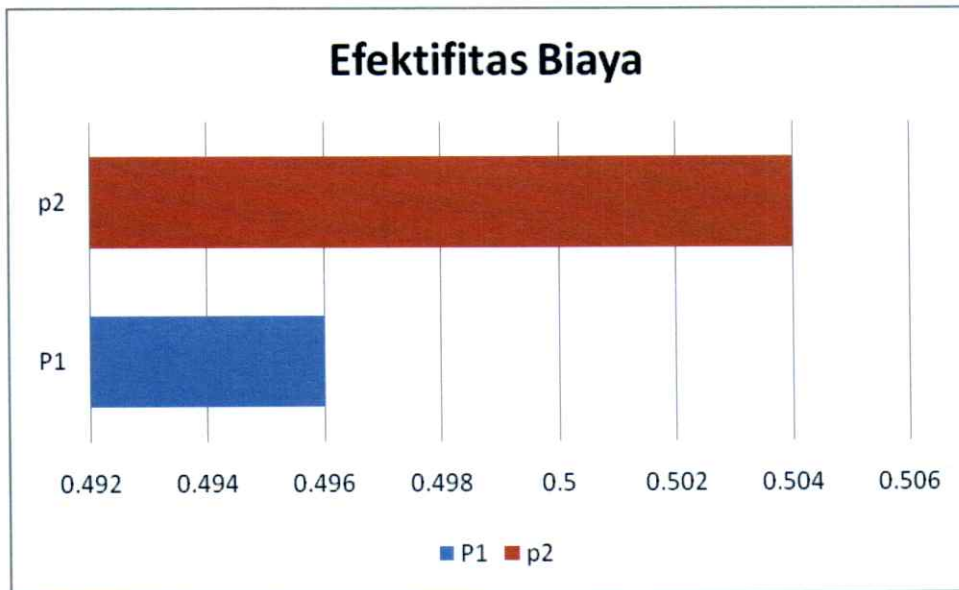
Nilai Efektifitas biaya ditentukan berdasarkan penilaian tingkat kesembuhan luka serta jumlah biaya selama masa perawatan. Efektifitas dibagi menjadi dua kriteria yaitu efektif dan tidak efektif. Bahan balut luka akan masuk dalam kategori efektif apabila mampu memberikan perkembangan jaringan yang baik pada hari-7 perawatan luka.

Penghitungan efektifitas biaya didapat dengan cara menghitung interval total biaya perawatan P2 dan P1 lalu dibagi dengan interval nilai efektifitas kedua perlakuan pada hari ke 14.

Tabel 5.6 Incremental Cost Effectiveness Ratio

Ulangan	Total Biaya P2 (Rp)	Total Biaya P1 (Rp)	Total nilai P2	Total Nilai P1	ICER
1	954.500	998.500	8.2	6	-20000
2	959.500	1.000.950	8	6	-20725
Rata-rata					-20362.5

Tabel 5.8 Menjelaskan hasil penghitungan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* dari penggunaan membran amnion dibandingkan dengan perawatan standart. Hasil tersebut menunjukkan nilai negative P2 terhadap P1 yang menunjukkan bahwa penggunaan membrane amnion lebih efektif dibandingkan dengan perawatan standart baik dari segi biaya maupun tingkat kesembuhan.



Gambar 5.11 Diagram koefisiensi efektifitas biaya menggunakan *Analytical Hierarchy Policy*.

Gambar 5.13 menyajikan nilai koefisiensi efektifitas biaya kelompok P2 adalah 0,504, dan koefisiensi efektifitas biaya kelompok P1 0,496. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan efektifitas biaya kelompok P2 lebih baik dibandingkan dengan P1 ($P2 > P1$).

Pada hari ke-14 penelitian terdapat kematian hingga 50% populasi pada masing-masing sampel perlakuan. Hal ini dipengaruhi oleh factor lingkungan tempat penelitian ini dilaksanakan, sehingga mempengaruhi hasil pengamatan pada hari ke-14. Namun berdasarkan analisa statistic P2 menunjukkan kecenderungan dapat mempercepat proses kesembuhan lebih baik dibandingkan dengan P1.

BAB 6

PEMBAHASAN

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1. Tingkat Kesembuhan Luka secara makroskopis

Berdasarkan data di Rumah Sakit Hewan Universitas Airlangga tercatat 5 pasien, tiga ekor kucing dan dua ekor anjing mengalami chronic ulcer dengan ukuran luka yang sangat lebar dan dalam hingga jaringan subcutant diberbagai bagian tubuh. Tercatat dua diantaranya meninggal karena komplikasi sepsis dan luka yang tidak menutup. Sedangkan tiga pasien yang lain berhasil disembuhkan namun membutuhkan waktu yang cukup lama sehingga membutuhkan biaya perawatan yang cukup besar.

Bank jaringan Rumah Sakit Dr Soetomo telah berhasil mengembangkan biomaterial berupa dehydrated amniotic membrane berbahan dasar plasenta manusia sebagai bahan balut luka untuk luka terbuka dan luka bakar. Dehydrated Amniotic membrane (DAM) merupakan bahan biologi alami yang didapatkan dari lapisan paling dalam dari plasenta dan dapat digunakan dalam sediaan fresh maupun alami. Bahan tersebut sudah digunakan sebagai biological covering dalam perawatan luka bakar, ulcer kulit, ophthalmologic dan perbaikan donor graft. Penggunaan Amniotic membran pertama kali dilakukan pada tahun 1940 oleh de rothh dalam menangani conjunctival defects (Ozkaya, 2012). Pada manusia amniotic membrane digunakan dalam rekonstruksi persitent epithelial defect dan chemical maupun thermal injury pada permukaan mata (Shimazaki, 1997), serta stevens jhonson syndrome Penggunaan membrane amnion sebagai bahan balut luka sudah sangat umum diaplikasikan pada manusia namun masih sangat jarang pada hewan terutama di Indonesia. Membran Amnion yang berasal

dari manusia memiliki potensi untuk digunakan sebagai bahan balut luka pada hewan karena sudah melalui proses de-epitelisasi dan hanya tersisa Extracellular Matrix dan growth factor yang bisa membantu dalam proses kesembuhan. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan membran amnion sebagai biomaterial dalam bahan balut luka berfungsi cukup baik khususnya pada luka terbuka dibandingkan penggunaan silver sulfadiazine. Membran amnion memiliki kemampuan biocompatibility dan property mekanis seperti permeabilitas, stabilitas, elastisitas, fleksibilitas, plastisitas dan resorbabilitas yang baik juga sebagai material penyangga dalam *Tissiu engineering* seperti adhesi sel serta mampu menyalurkan agen biomodulatory seperti growth factor dan material genetic.

Pengamatan secara makroskopis dilakukan guna melihat kualitas kesembuhan dari masing-masing perlakuan guna mendukung justifikasi secara klinis. Didalam penelitian ini kelompok P2 menunjukkan hasil yang baik jika dibandingkan dengan Kelompok P1. Hasil pengamatan menunjukkan proses epitelisasi tampak lebih baik ditunjukkan dengan kondisi kulit yang mongering dan berwarna merah segar dengan kedalaman serta lebar luka yang mulai berkurang pada P2. Sedangkan P1 masih tampak luka yang lebih dalam namun secara keseluruhan hampir sama dengan P2 pada perawatan hari ke 7. Penggunaan membrane amnion mampu mengurangi terbentuknya jaringan parut dan mempercepat proses pertumbuhan jaringan kulit. Membran amnion mampu meregulasi produksi TGF- β dan setiap reseptor dalam memproduksi fibroblast untuk menfurangi resiko fibrosis. Fungsi penyangga Membran amnion bisa

memodulasi proses kesembuhan dengan merekonstruksi jaringan daripada memproduksi jaringan parut. Hsiao juga mengatakan bahwa kemampuan membrane amnion sebagai antiinflamasi dan antiscarring mampu menurunkan necrosis serta mempercepat proses kesembuhan ulcer.

Hasil yang lebih baik ditunjukkan dari P2 dibandingkan dengan P1 pada hari ke 7 perawatan hingga hari ke 14 perawatan. Penggunaan membrane amnion (P2) dapat mengurangi resiko *mechanical debridement* yang diakibatkan oleh proses penggantian balutan kasa. Bentuk sediaan membrane amnion dilapisi oleh kasa pada lapisan paling luar sehingga jaringan luka tidak bersentuhan langsung oleh kasa. Selain itu penggantian hanya dilakukan dalam waktu empat hari sekali. Berbeda dengan penggunaan balutan luka standart (P1) yang membutuhkan proses penggantian setiap hari sehingga memungkinkan debridement akibat proses penggantian balutan luka.

6.2. Tingkat Kesembuhan Secara Mikroskopis

Didalam justifikasi, klinis tingkat kesembuhan makroskopis lebih diunggulkan dibandingkan secara mikroskopis. Evaluasi mikroskopis tidak dapat dilakukan dalam penanganan pasien secara nyata, karena dalam prakteknya akan membuat luka baru pada jaringan kulit baru. Namun guna mengkonfirmasi tingkat kesembuhan secara menyeluruh pada penelitian ini dilakukan pengamatan mikroskopis sehingga bisa menjadi parameter pengamatan dalam perawatan ulcer menggunakan membran amnion. Pada hari ke 7 terdapat perbedaan yang sangat nyata dari penggunaan membrane amnion (P2) dibandingkan dengan (P1). Hal ini ditunjukkan pada P2 proses angiogenesis berjalan lebih baik diikuti dengan

pertumbuhan sel fibroblast, collagen dan proses ephitelisasi yang ditandai pembentukan keratinin di lapisan permukaan kulit dengan rerata nilai score proliferasi sebesar 12,75 sedangkan P1 memiliki nilai rerata 7,5.

Dibandingkan dengan perawatan standart (P1) penggunaan membrane amnion (P2) memiliki kecenderungan dalam mempercepat proses angiogenesis atau proses pembentukan pembuluh darah yang berfungsi sebagai transport nutrisi untuk pertumbuhan jaringan. Kim menyatakan bahwa tampak peningkatan dari *Vascular Endhotelial Growth factor* baik receptor 1 maupun 2 setelah aplikasi dari membran amnion. Aplikasi bahan tersebut juga meningkatkan pelepasan angiogenic factor seperti *Insuline Derived Growth Factor* (IGF) yang akan mempromosi pembentukan jaringan granulasi serta ephitelisasi. (Kim et all, 2000).

Pada P2 tampak pertumbuhan sel endhotel, makrofag, dan fibroblast mulai mengisi jaringan luka atau biasa disebut sebagai jaringan granulasi. Dibandingkan dengan P1 pertumbuhan jaringan granulasi tampak lebih baik. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa proses kesembuhan luka sudah memasuki fase prolifervative. Fase tersebut dicapai pada 2 hingga 3 hari pasca terjadinya trauma, jaringan granulasi yang terdiri fibroblast, machrofag dan sel endotel membentuk extracellular matrix dan pembuluh darah baru. Granulasi tampak pada hari ke 14 pasca terjadinya luka. Fibroblast akan bekerja sangat keras pada fase ini dengan membentuk ECM yang akan mengisi daerah luka untuk menyediakan platform migrasi keratinosit. Makrofag akan terus memproduksi growth factor seperti PDGF dan TGF- β Kemudian mengiduksi fibroblast untuk berproliferasi, migrasi

dan mendeposit ECM juga menstimulasi proses angiogenesis. Seiring dengan proses tersebut provisional matrix dari fibrin akan digantikan dengan collagen type III. Pada P2 collagen sudah mulai tampak dibandingkan dengan P1. Disaat yang bersamaan membran amnion mampu mereduksi proinflammatory cytokines like tumor necrotic factor-alpha (TNF-alpha) and interferon (IFN) juga mampu meningkatkan produksi anti-inflammatory cytokines interleukin (IL) 10, IL -4, IL-1alpha and IL-1beta, dimana IL-4 mempunyai kemampuan dalam proliferasi fibroblast dan sintesis collagen (*Solomon et all, 2001*).

Makrofag akan mencakup proses re-epitelisasi yang akan terjadi dalam waktu cepat. Regresi dari koneksi desmosomal antara keratinosit dan sebagai dasar pelepasan sel dari basement membrane serta melepaskannya secara lateral. Bersamaan dengan actin filaments di sitoplasma dari keratinosit, yang akan menyediakan lokomosi untuk bermigrasi secara aktif ke jaringan luka. Keratinosit akan berpindah melalui interaksi extracellular matrix protein (fibronectin, Vitronectin, dan collagen type 1) melalui mediator integrin spesifik selama berjalan dari desiccated eschar dan provisional matrix fibrin.

Secara berkala provisionaly fibrin matrix diganti dengan platform baru untuk migrasi jaringan granulasi. Jaringan granulasi disusun oleh tiga macam sel yaitu, fibroblast, macrophage, dan endothel. Sel tersebut membentuk extra cellular matrix (ECM) dan pembuluh darah baru. Granulasi terbentuk pada luka setelah hari ke empat post injury. Fibroblast bekerja banyak selama proses tersebut serta memproduksi ECM mengisi jaringanluka dan menyediakan jalur untuk migrasi keratinocyte. Macrophages akan terus memproduksi growth factor seperti PDGF

dan TGF- β 1 yang menginduksi fibroblast untuk proliferasi, migrasi, dan deposit extracellular juga menstimulasi sel endothel untuk membentuk pembuluh darah baru. Provisional matrix dari fibrin akan diganti dengan collagen type III dan akan diganti oleh collagen type I selama fase remodeling (Thorne, 2007).

Dalam proses implant jaringan sering menimbulkan inflamasi akibat reaksi benda asing. Material tersebut bisa saja merupakan bahan yang bisa didegradasi atau tidak. Meskipun proses inflamasi merupakan awal dari proses kesembuhan namun bisa juga menyebabkan kegagalan dalam implant. Benda asing akan menstimulasi giant cel dan macrophage yang memproduksi cytokine dan memicu produksi fibroblast sehingga bisa menyebabkan fibrosis. Fibroblast tersebut diaktivasi oleh transforming growth factor (houw et al 1999). Membran amnion bisa mengurangi produksi TGF dan reseptornya sehingga mengurangi resiko fibrosis. Oleh karena itu membrane amnion bisa memodulasi proses kesembuhan dengan memicu rekonstruksi jaringan dari pada memproduksi jaringan parut (tseng et all 1999).

Pada hari ke-14 penelitian terdapat kematian hingga 50% populasi pada masing-masing sampel perlakuan. Hal ini dipengaruhi oleh factor lingkungan tempat penelitian ini dilaksanakan, sehingga mempengaruhi hasil pengamatan pada hari ke-14. Namun pada penelitian ini P2 menunjukkan kecenderungan dapat mempercepat proses kesembuhan lebih baik dibandingkan dengan P1. Hal ini ditunjukkan pada hari ke 14, P2 menunjukkan produksi fibroblast yang cukup banyak disertai produksi collagen yang bergerak kearah permukaan luka diikuti

pembentukan keratin dengan rerata nilai proliferasi sel 15,5 dibandingkan P1 sebesar 9,5.

6.3. Total Biaya Perawatan

Berdasarkan hasil penelitian, total biaya perawatan menggunakan membrane amnion (P2) lebih rendah dibandingkan dengan perawatan standart menggunakan Silver Sulfadiazine (Burnazine) P1. Rataan masing-masing total biaya P2 sebesar Rp. 957.000 sedangkan P1 Rp. 999.725 Biaya total merupakan biaya yang dihimpun berdasarkan biaya tetap dan tidak tetap terhadap suatu produksi.

Komponen pembeda dalam penelitian ini terletak pada biaya variable, terutama dalam penggunaan bahan balut luka. Sedangkan pada biaya tetap tidak ada perbedaan antara P1 dan P2. Karena penghitungan komponen biaya tetap (fixed cost) pada penelitian ini dilakukan dalam jangka waktu yang bersamaan. Namun biaya tersebut dapat berbeda apabila justifikasi kesembuhan secara klinis salah satu perlakuan dilakukan sebelum hari ke 14 jika diaplikasikan pada pasien. Komponen biaya tetap yang akan berubah antara lain biaya visited an rawat inap pasien.

Berdasarkan cara penggunaan, intensitas penggantian membrane amnion sangat rendah yaitu sebanyak satu kali dalam seminggu jika teknik perawatan luka dilakukan secara aseptis. Selain itu bahan tersebut bisa bekerja sebagai anti bakteri dan jaringan penyangga luka. Sehingga bahan tersebut harus terus melekat pada jaringan luka. Membran amnion yang digunakan sudah melalui proses

sterilisasi menggunakan radiasi sinar Y dan memiliki kemasan yang kedap udara sehingga meminimalisir kontaminasi bakteri yang dapat mempengaruhi proses kesembuhan dan total biaya perawatan. Oleh karena itu biaya variable P2 lebih rendah jika dibandingkan dengan P1.

Pada P1, intensitas penggantian balutan luka dilakukan dua hari sekali sehingga menyebabkan biaya variable lebih tinggi dibandingkan dengan P2. Pengeluaran tertinggi terletak pada penggunaan kasa steril, hipafix dan Silver sulfadiazine. Meskipun biaya variable P2 lebih rendah dibandingkan P1 tetapi secara statistic tidak berbeda secara signifikan diantara keduanya. Namun Penggunaan membrane amnion lebih direkomendasikan karena secara macros maupun mikroskopis menunjukkan tingkat kesembuhan yang lebih baik.

6.4. Analisa efektifitas biaya

Analisa efektifitas biaya mengkonversi biaya dan efektifitas ke dalam bentuk rasio masing-masing pilihan yang diperbandingkan (Tjiptoherijanto, 1994). Rasio ini meliputi cost per cure atau cost per year of 7 life gained. Pada saat membandingkan dua macam obat, biasanya digunakan pengukuran Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) yang menunjukkan tambahan biaya terhadap pilihan yang lain. Jika biaya tambahan ini rendah, berarti obat tersebut dapat dipilih, sebaliknya jika biaya tambahan sangat tinggi maka obat tersebut tidak baik untuk dipilih (Drummond, 1999; Schulman, 2000). Philips mengatakan bahwa nilai negative menunjukkan bahwa tindakan, therapy atau teknik baru lebih

baik dibandingkan teknik standart atau lama yang sudah berjalan dalam menangani kasus yang sama (Philips, 2010)

Pada hari ke-14 penelitian terdapat kematian hingga 50% populasi pada masing-masing sampel perlakuan. Hal ini dipengaruhi oleh factor lingkungan tempat penelitian ini dilaksanakan, sehingga mempengaruhi hasil pengamatan pada hari ke-14 sehingga hasil pengamatan tidak bersifat universal. Tetapi, dari hasil penghitungan efektifitas biaya pada penelitian P2 terhadap P1 menunjukkan nilai ICER negative. Dapat disimpulkan bahwa P2 memiliki kecenderungan nilai efektifitas lebih baik dibandingkan dengan P1 dari dimensi biaya maupun tingkat kesembuhan pasien. Analisa efektifitas biaya membandingkan antara jumlah biaya dan hasil, untuk mengevaluasi sebuah program yang menguntungkan secara finansial serta manfaat. Dalam dunia kesehatan teknik ini sangat umum digunakan untuk menganalisa efektifitas teknik terapi baru pada suatu kasus terhadap teknik lama maupun standart yang biasa dilakukan (Philips, 2010).

Berdasarkan analisa AHP penggunaan membran amnion bisa menggantikan penggunaan silver sulfadiazine sebagai bahan balut luka dalam kasus ulcer. Secara aksioma nilai perbandingan efektifitas biaya P2 dan P1 adalah 0.504 : 0,496 yang menunjukkan penggunaan membran amnion lebih memiliki hasil yang lebih baik dalam perawatan ulcer dari segi biaya dan tingkat kesembuhan. Sesuai dengan fungsinya AHP digunakan sebagai sistim penunjang dalam menguraikan permasalahan atau program yang dipengaruhi oleh multifactor (saty, 1993).

Secara keseluruhan biaya perawatan P1 maupun P2 mempunyai selisih dengan nilai kecil. Tetapi selisih harga tersebut berpotensi berbeda secara

signifikan, karena pada hari ke 14 perawatan menggunakan membrane amnion menunjukkan proses epitelisasi serta pembentukan jaringan lebih baik dimana sel radang masih banyak ditemui pada P1. sehingga tidak menutup kemungkinan rawat inap pada kelompok P2 berhenti sebelum hari ke 14 atau bisa dilakukan rawat jalan berdasarkan justifikasi klinis. Semakin cepat pasien sembuh maka semakin ringan biaya perawatan yang akan ditanggung klien selain itu ketepatan dalam menentukan diagnose, prognosa dan therapy mampu meningkatkan kepercayaan klien terhadap layan medis veteriner di rumah sakit hewan. Selain itu tingkat kesembuhan yang berjalan lebih efektif juga bisa meminimalisir resiko stress yang dialami hewan selama proses perawatan di rumah sakit.

Selain biaya, efektifitas penggunaan amnion ditunjukkan dengan frekuensi penggantian balut luka yang lebih rendah dibandingkan dengan perawatan standart. Penggunaan satu lembar amnion selama 4 hari mampu mengurangi waktu perawatan sehingga dokter maupun paravet bisa bekerja lebih efektif dalam menangani pasien yang bisa berakibat pada peningkatan biaya jasa dokter. Tidak hanya itu dengan minimnya aktifitas penggantian bahan balut luka mampu mengurangi tingkat stress pada pasien akibat dari rasa sakit saat penggantia balutan.

Pada perawatan standar sering terjadi debridement secara mekanis pada saat penggantia balutan luka akibat dari gesekan kasa pada permukaan luka. Debridement sebenarnya bermanfaat untuk membersihkan luka dari debris atau benda asing yang ada pada permukaan luka namun kegiatan tersebut hanya dilakukan pada awal proses pembersihan permukaan luka. Debridement yang

berlangsung secara terus menerus akan menimbulkan inflamasi secara terus menerus yang bisa memperlambat proses kesembuhan luka. Sehingga mempengaruhi efektifitas pada proses kesembuhan luka.

Kualitas hasil akhir yang lebih baik juga dapat ditemui pada penggunaan membrane amnion. Pada hari ke 14 disaat proses kesembuhan telah memasuki fase remodeling Secara makroskopis dan mikroskopis jaringan parut yang berlebih tidak tampak. Kemampuan membrane amnion dalam meregulasi TGF- β mampu mereduksi produksi fibroblast yang berlebih. Sehingga selain efektif dalam menyembuhkan ulcer kronis dan total biaya perawatan yang lebih murah. Membrane amnion juga memberikan hasil estetika yang lebih baik dibandingkan dengan perawatan standart.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Pada penelitian ini penggunaan membrane amnion memiliki kecenderungan dalam mempercepat proses kesembuhan.
2. Penggunaan membrane amnion pada ulcer kronis lebih efektif dari segi biaya maupun kecepatan kesembuhan dibandingkan perawatan standart.
3. Luasnya permukaan luka serta kurang terkontrolnya kondisi kandang menyebabkan kematian yang cukup tinggi pada hari ke 14.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka saran yang dapat dianjurkan sebagai berikut :

1. Membran amnion bisa menjadi standart penanganan ulcer karena mempunyai kecenderungan mepercepat proses kesembuhan pada pasien.
2. Perlu dilakukan pengembangan produksi Dehidrated Amniotic Membran dengan bahan asal hewan untuk meningkatkan nilai ekonomis serta memenuhi kebutuhan pasar.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, C.H. Sirait, Triyantini, S. Hadi, dan M. Tribudi.1992. Laporan Penelitian Residu Pestisida dan Antibiotika dan Standarisasi Kualitas Karkas Broiler untuk Ekspor. Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan Bogor. Hlm. 2-4.
- Adams E, smith EL. 1952 Peptides of erythrocytes. II. Isolation and properties of prolidase. J niol Chem. Hlm 82
- Ahluwalia A, Tarnowsky AS. 2012. Critical Role of Hypoxia sensor- HIF-1a in VEGF gene Activation. Implication. Curr Med Che. Hlm 19-90
- Bacakova L, Filova E, Rypacek F, Svorcik V, Satary V. 2004. Cell Adhesion on artificial materials for tissue engineering. Physiol Res. Hlm 35-45
- Badylak S.F. 2004 Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. Transpl Immunol Vol 12. Hlm 367-377.
- Baguineid MS, Seifalian A.M. Salacinski H.J. Murray D. Hamilton G. Walker MG. 2006. Tissue Engineering of blood vessel. Br Journal Surgical vol 93: 282-290.
- Branski L.K. Kulp G. Jeschke M.G. Norbury W.B. Herndon D.N. 2007. Amniotic membrane as wound coverage: The effect of irradiation and different processing methods on growth factor content. Journal Surgical Res Vol 137. Hlm 339.
- Clark R.A. Laningan J.M. Della P.p. Mansean E. Dvorak H.F. Colvin R.B. 1982. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelization. Journal Invest Dermatol Vol 9. 76-269.
- ChenH.J. Pires R.T. Tseng S.C. 2000. Amniotic Membran Trasnplantation for svere Neurotrophic corneal Ulcers. Br Journal Ophtalmol Vol 84. Hlm. 826-833
- De roth A. 1940 Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. Arch ophtalmol. Hlm 522-525
- Geiger B. Bershadsky A. Pankov R. Yamada K.M. 2001. Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix cytoskeleton crosstalk. Nat Rev Mol Cell Biol Vol. 2. Hlm 793-805

- Ghazi K. Deng-pichon U. Warnet J.M. Rat P. 2012. Hyaluronan fragments improve wound healing on in vitro cutaneous model through P2X7 purinoreceptor basal activation: Role of molecular weight. PLoS One
- Gilliand E.L. 1988. Bacterial colonization of leg ulcer and its effect on success rate of skin grafting. *Ann R Coll Surg* vol 70. Hlm 105-108.
- Harder J, Meyer-hoffert U, Teran L.M. Schwichtenberg L. Bartels J. Maune S. Schroder J.M. 2000. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa*, TNF-alpha, and IL-1 Beta, but not IL-6, Induce Human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *Am Journal Respiratory Cell Molecular Biology* vol. 22. Hlm 714-721
- Hennerbichler S, Reichl B. Pleiner D. Gabriel C. Eibl J. Redl H. 2007. The influence of various storage conditions on cell viability in amniotic membrane. *Cell Tissue Bank* Vol 8. Hlm 1-8
- Higa K. Shimmura S. Shimazaki J. Tsubota K. 2005. Hyaluronic acid-CD44 interaction mediates the adhesion of lymphocytes by amniotic membrane stroma. Hlm 206-212
- Hancheran S. Michalska A. Peh G. Wallace E.M. Pera M. Manuelpillai U. 2007. Stem cells derived from human fetal membranes display multilineage differentiation potential. *Biol Reprod* vol 77. Hlm 577-588.
- Jennewein C, tran N, Paulus P. Ellinghans P. Eble J.A. Zcharowski K. 2011 Novel aspect of fibrin fragments during inflammation. *Mol Med*. Hlm 568
- King A.E. Critchley H.O. Sallenave J.M. Kelly R.W. 2003. Elafin in human endometrium: and antiprotease and antimicrobial molecule expressed during menstruation. *Journal Clin Endocrinol Metabolism* vol 88. Hlm 4426-4431.
- Kruse F.E. Jousen A.M. Rohrschneider K. You L. Sinn B. Bauman J. Volker H.E. 2000. Cryopreserved human amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Hlm 68-75
- Koizumi N.J. Inatomi T.T. Sotozono C.J. Fullwood N.J. Quantock A.J. Kinoshita S. 200. Growth factor mRNA and protein preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res*. Hlm 173-177
- Parry S. Trauss J.F. 1998. Premature rupture of the fetal membranes. *Engl. Journal Medicine*. Hlm 663-670

- Ortega N. L'faquihi F.E. Ploue T.J. Control of Vascular Endothelial Growth Factor Angiogenic Activity by the Extracellular matrix. *Boil Cell*. Hlm 381
- Ozkaya O. Egemen O. Yesilada A, Sakiz D. Ugurlu L. 2012. The Effect of Nonpreserved Human Amniotic Membrane on The survival of Ischaemic Skin Flaps In Rats. *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery*. Hlm 1700-1705.
- Martin P. 1997. Wound healing-Aiming for perfect skin regenerations. *Science*. Hlm 75-81
- Maquart F.X. Cornillet-Stoupy J. Randoux A. Borel JP. 1984. Inhibition of fibroblastic cell division by a fraction of structural glycoproteins extracted from rabbit dermis. *Biochem Res Commun*. Hlm 509
- Miligliche N, Endo K, Okamoto K, Fujimoto E, Ide C. 2002. Extracellular Matrix of Human Amnion Manufactured into tubes as conduits for peripheral Nerve Regeneration. *Journal Biomed Material* vol. 63. Hlm 691-600.
- Miyamoto K. Hayashi K. Suzuki T. Ichihara S. Yamada T. Kano Y. Yamabe T. Ito Y. 2004. Human placenta feeder layers support undifferentiated growth of primate embryonic stem cells. *Stem Cells* vol 22. hlm 433-440.
- Mosquera A. Fernandez J.L Campos A. Goyanes V.J. Ramiro-Diaz. J. Gosalves J. 1999. Simultaneous decrease of telomere length and telomerase activity with ageing of human amniotic fluids cells. *Journal Medicine Genet* vol 36. 494-496.
- Murodoch A.D. Dodge G.R. Cohen I. Tuan R.S. Iozzo R.V. 1992. Primary structure of the human heparin sulfate proteoglycan from basement membrane (HSPG2/perlecan) A. Chimeric Molecule with multiple domains homologous to the low density lipoprotein receptor, laminin, neural cell adhesion molecules, and epidermal growth factor. *Journal Biol Chem*. Vol 267. 8544-8557.
- Patel G.K. 2005 The role of nutrition in the management lower extremity wound. *International Journal Extremity Wound*. Vol 4. 12-22
- Parolini O. Alviano F. Bagnara G.P. Bilic. G. Burhing H.J. 2008). Concise review. Isolation and characterization of cell from human term placenta : outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cell. *Stem Cells*. Vol 26. Hlm 300-311.
- Reynolds L.E. Conti F.J. Silva R. Robinson S.D. Lyer V. 2008. A3 β 1 Intergrin controlled Smad 7 regulates reepithelization during wound healing in mice.

- Shimazaki J. Yang H.Y. Tsubota K. 1997. Amniotic membrane transplantation for Ocular Surface Reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* vol 104. Hlm 2068-2076.
- Stepp M.A. Gibson H.E. Gala P.H. Iglesia D.D. Pajokokesh-Ganji A. Pal-Gosh S. 2002. Amniotic membrane Grafts for notraumatic corneal perforations, descemetocelles. And deep ulcers. *Journal Ophthalmology* vol 109. Hlm 649-703.
- Takashima S. ISe H. Zhao P. ALaole T. Nikaido T. 2004. Human Amniotic epithelial cells possess hepatocyte-like characteristic and functions. *Cell structure function* Vol 29. Hlm 73-84
- Tamagawa T. Ishiwata I. Saito S. 2004. Establishment and characterization of a pluripotent stem cell line derived from human amniotic membranes and initiation of gem layers in vitro. *Hum cell* Vol 17. Hlm 125-130
- Taylor K.R. Gallo R.L. 2006. Glycosaminoglycans and their Proteoglycans : host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *FASEB Journal*

LAMPIRAN



**KOMISI ETIK PENELITIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
*Animal Care and Use Committee (ACUC)***

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
“ ETHICAL CLEARANCE ”**

No : 372-KE

**KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA,
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :**

PENELITIAN BERJUDUL : Analisa Cost Efficiency Aplikasi Dehydrated Amniotic Membrane Dalam Perawatan Delayed Healing Ulcer Pada Pasien Rawat Inap Menggunakan Tikus (*Rattus norvegicus*) Sebagai Model

PENELITI UTAMA : Tri Bhawonodadi

UNIT/LEMBAGA/TEMPAT PENELITIAN : Program Studi Magister Agribisnis Veteriner
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

DINYATAKAN : LAIK ETIK

Surabaya, 28 Agustus 2014

Mengetahui,
Dekan FKH-Unair,



Prof. Romziah Sodik, Ph.D., drh.
NIP. 195312161978062001

Ketua,

Dr. E. Bimo Aksono, M.Kes., Drh.
NIP. 196609201992031003

HASIL PENILAIAN TINGKAT KESEMBUHAN ULCER

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

N a m a : Prof. Dr. Bambang Sektiari L., DEA., drh.

Status : Klinikus di RSHP Universitas Airlangga

Telah melakukan penilaian terhadap tingkat kesembuhan ulcer pada sampel tikus *Rattus Norvegicus* untuk penelitian dengan judul “Analisa Efektifitas Biaya Perawatan Ulcer Dengan Menggunakan Membran Amnion Pada Tikus *Rattus norvegicus* Sebagai Model Pasien Rawat Inap”

Adapun hasil penilaian adalah sebagai berikut:

Perlakuan	Ulangan	Penilaian Mikroskopis *	Penilaian Makroskopis **	Skor Expert Judgment terhadap tingkat kesembuhan ulcer (0 -10)
Standar (P1)	1	9	21	6
	2	9	22	6
Amnion (P2)	1	16	20	8,2
	2	15	19	8

- * Skor Microscopis : Nilai tinggi menunjukkan tingkat kesembuhan yang baik dengan Skor Maksimal 16)
- ** Nilai Macroscopis : Nilai rendah menunjukkan proses kesembuhan yang baik dengan rentang skor 0 – 60, dan skor 13 untuk regenerasi jaringan
- *** Range nilai 0-10

Surabaya, 4 Maret 2014



Prof. Bambang Sektiari L., drh., DEA.
NIP 19620811 198903 1 009

HASIL PEMERIKSAAN

Hal : Hasil Pemeriksaan
Lampiran : 1

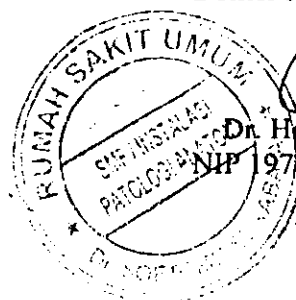
Berikut kami sampaikan hasil penghitungan sel Fibroblast, collagen, Proliferasi pembuluh darah dan Epithelisasi sampel organ kulit tikus sebanyak 12 sampel dengan pewarnaan HE menggunakan sistim penilaian dengan kriteria sebagai berikut

Paramaeter	Ephitelisasi	Score
Ephitelisasi	0 = Penebalan pada pinggir luka 1 = Migrasi sel < 50% 2 = Migrasi sel \geq 50% 3 = Migrasi sel >75% 4 = Keratinisasi	
Proliferasi pembuluh darah	0 = Absen 1 = Minimal pada sekitar jaringan luka 2 = Ringan pada jaringan granulasi 3 = Sedang pada jaringan granulasi 4 = Tampak banyak pada jaringan granulasi	
Fibroblast	0 = Absen 1 = Minimal pada sekitar jaringan luka 2 = Ringan pada jaringan granulasi 3 = Sedang pada jaringan granulasi 4 = Tampak banyak pada jaringan granulasi	
Colagen	0 = Absen 1 = Minimal pada sekitar jaringan luka 2 = Ringan pada jaringan granulasi 3 = Sedang pada jaringan granulasi 4 = Tampak banyak pada jaringan granulasi	
Total		

- Nilai Total :
 - 0 = Proliferasi absen
 - 4-8 = Proliferasi sel ringan
 - 8-12 = Proliferasi sel sedang
 - 12-16 = Proliferasi sel tinggi

Adapun hasil pemeriksaan terlampir dalam lampiran hasil pemeriksaan. Demikian kami sampaikan hasil penghitungan sel fibroblast, collagen, Proliferasi pembuluh darah dan epithelisasi sampel organ kulit tikus.

Surabaya, 17 Februari 2015
Dokter Pemeriksa



Dr. Heriyawati Sp.PA.
NIP 19740515 201412 2 001

Lampiran 1 Penilaian sel Fibroblast, Colagen, Proliferasi Pembuluh darah dan Ephetelisasi

Kode Sampel	Ephitel	Fibroblast	Endothel	Collagen	Total
S1	2	2	2	1	7
S2	2	2	2	1	7
S3	2	2	2	1	7
S4	2	2	2	1	7
S5	2	2	2	3	9
S6	2	2	2	3	9
A1	3	3	3	3	12
A2	3	3	4	3	13
A3	3	3	3	3	12
A4	3	3	4	3	14
A5	4	4	4	4	16
A6	4	4	4	4	16