

Efektivitas Perlakuan Kombinatif Plasma Medis, Madu dan Pembalut Luka Berlubang Banyak Untuk Penyembuhan Luka

Eka Sakti Wahyuningtyas¹, Indri Kartika Putri², Nasruddin³

¹Program Studi Ilmu Keperawatan, Universitas Muhammadiyah Magelang

²Muhammadiyah Research Network for Plasma Medicine (M-Plasmed), Magelang

³Program Studi Analisis Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang

*Email: ekasakti@ummgl.ac.id

Abstrak

Keywords:

Plasma medis

RONS

Madu Indonesia

Madu Manuka

Luka akut

Di bidang manajemen perawatan luka, hingga kini telah berkembang banyak metode dan teknologi untuk mendukung penyembuhan luka, dari pemanfaatan bahan alam seperti madu sampai laser, namun demikian tidak ada satu pun metode dan teknologi tersebut yang mampu mengatasi semua masalah yang muncul dalam semua tahap penyembuhan, sehingga sangat penting adanya upaya untuk mengembangkan metode dan teknologi baru guna mengatasi kelemahan yang ada. Penelitian ini bermaksud untuk menguji efektivitas perlakuan kombinatif plasma medis, madu dan pembalut berlubang banyak (*multiple holes dressing/MHD*) untuk penyembuhan luka jenis akut *full thickness* pada mencit. Penelitian ini menggunakan 12 mencit Balb/C jantan dengan 24 luka akut yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol tanpa perlakuan plasma dimana luka hanya dibalut dengan *hydrocolloid dressing* (C), kelompok perlakuan kombinatif plasma medis dengan MHD yang dilanjutkan dengan perlakuan *hydrocolloid dressing* (PH), kelompok kombinatif plasma medis dengan MHD yang dilanjutkan dengan perlakuan madu manuka (PM), dan kelompok kombinatif plasma medis dengan MHD yang dilanjutkan dengan perlakuan madu Indonesia (PI). Pada hari keempat sampai ketujuh, larutan madu dengan volume 0,1 ml diteteskan ke dalam MHD yang telah dilekatkan pada luka akut *full-thickness* setelah 2 menit pemberian perlakuan plasma medis pada luka. Penyembuhan luka dievaluasi secara makroskopis mulai hari ke-0 hingga hari ke-14 setelah pembuatan luka. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada hari ke-6 dan ke-7, luas luka pada kelompok PM dan PI lebih kecil dari kelompok C, namun pada hari ke-11 sampai ke-14 luas luka pada PI lebih besar dari semua kelompok yang lain. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa perlakuan kombinatif PM dan PI sama-sama efektif pada fase granulasi, tapi PI cenderung menghambat penyembuhan luka akut pada fase selanjutnya.

1. PENDAHULUAN

Secara teoritik, penyembuhan luka dibagi ke dalam tiga tahap secara tumpang tindih, yaitu tahap inflamasi, tahap pembentukan jaringan

granulasi dan tahap pembentukan matrik dan remodeling [1]. Di bidang manajemen perawatan luka, hingga kini telah berkembang banyak metode dan teknologi untuk mendukung

penyembuhan luka, dari pemanfaatan bahan alam seperti madu sampai teknologi tinggi laser. Namun demikian, tidak ada satu pun metode dan teknologi tersebut yang mampu mengatasi semua masalah yang muncul dalam semua tahap penyembuhan [2], sehingga sangat penting adanya upaya untuk mengembangkan metode dan teknologi baru guna mengatasi kelemahan dari metode dan teknologi yang sudah ada saat ini, misalnya dengan mengembangkan metode penyembuhan berbasis perlakuan kombinatif plasma medis, madu dan pembalut berlubang banyak (*multiple holes dressing* atau MHD).

Sejak sekitar sepuluh tahun yang lalu, di negara-negara maju, upaya penerapan plasma di bidang kesehatan tengah menarik perhatian. Upaya tersebut telah melahirkan kajian baru bernama plasma medis (*plasma medicine*). Plasma adalah fase zat ke empat setelah zat padat, cair dan gas. Plasma biasa dikenal sebagai gas terionisasi³.

Secara konseptual, aspek medis dari plasma adalah terkait kemampuan plasma untuk memproduksi molekul biologis, yaitu Reactive Oxygen and Nitrogen Species (RONS) [4,5,6]. Jika dikontrol secara cermat dan dalam dosis yang tepat, RONS dapat berkhasiat untuk terapi kesehatan baik secara fisiologis maupun patofisiologis⁷. Kajian terbaru sebagaimana dilaporkan oleh Weltmann et al menunjukkan bahwa mekanisme kerja plasma medis dalam mempengaruhi fungsi biologis sel didasarkan pada dua prinsip utama, yaitu : (1) Bahwa efek biologis plasma secara signifikan dipengaruhi lingkungan cairan sel; (2) Bahwa RONS yang dibangkitkan atau ditransfer ke dalam fase cair memainkan peran utama terhadap respon biologis yang dipengaruhi plasma[6].

Salah satu arahan dalam penelitian plasma medis adalah mencari cara atau metode guna mengoptimasi kinerja plasma medis sebagai terapi kesehatan, sekaligus meminimalisir efek sampingnya. Salah satu pendekatan yang kini banyak menarik perhatian peneliti plasma medis adalah dengan menggabungkan plasma medis dengan senyawa dalam fase cair (larutan atau

cairan) atau yang dikenal dengan pendekatan *plasma activated water* (PAW). Lebih lanjut, Jablonowski et al. menegaskan bahwa konsep tentang interaksi plasma-cairan (*plasma-liquid interaction*) merupakan faktor penentu bagi upaya penerapan plasma di bidang medis [8].

Berdasarkan penelitian sebelumnya, Nasruddin et al., telah melaporkan bahwa plasma medis tipe jet mampu mempercepat penyembuhan luka akut tipe *full-thickness* pada hewan uji mencit (*in vivo*) dengan mempromosikan inflammasi, re-epithelialisasi dan kontraksi luka [9].

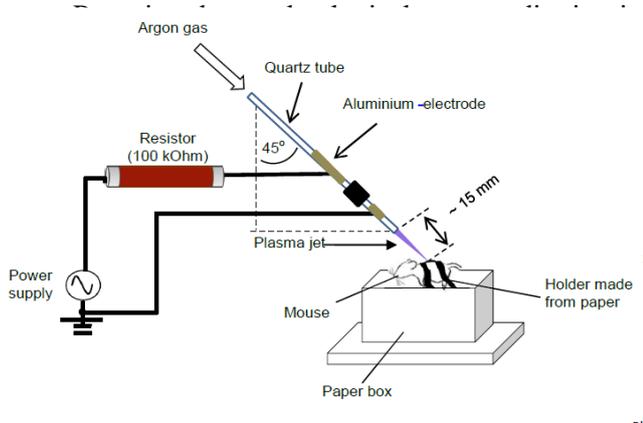
Upaya memadukan plasma medis dan cairan untuk mengoptimasi kinerja plasma medis untuk penyembuhan luka sebelumnya juga telah dilakukan oleh Nasruddin et al. [10, 11]. Pada tahun 2015, Nasruddin et al., melaporkan bahwa kombinasi perlakuan plasma jet dan air dalam volume mikroliter mampu mempercepat penyembuhan luka dengan cara mempromosikan kontraksi luka secara signifikan dibandingkan hanya perlakuan plasma [10]. Lebih lanjut, pada tahun 2017, Nasruddin et al juga telah mengkaji tentang efek perlakuan kombinatif plasma medis dan larutan madu berkonsentrasi rendah yang ditopang oleh pembalut berlubang tunggal (*microwell dressing*) bagi penyembuhan luka, namun hasilnya belum optimal [11]. Sehingga, upaya untuk mengoptimasi metode tersebut penting dilakukan, seperti dengan cara memperbanyak lubang pada pembalut. Dengan memperbanyak lubang, maka RONS dari plasma yang berinteraksi dengan luka akan menjadi banyak, sehingga peluang bagian permukaan luka yang teraktivasi oleh plasma menjadi makin luas juga.

Indonesia kaya akan produk alam, salah satunya adalah madu. Berdasarkan penelitian, madu berkhasiat bagi penyembuhan luka [12, 13]. Madu memiliki kemampuan osmosis yang kuat untuk mempromosikan *autolysis* bagi luka. Selain itu, madu juga memproduksi hidrogen peroksida yang memfasilitasi *autolysis* dengan mengaktifkan metalloproteases selama penyembuhan luka. Melalui kombinasi antara

plasma medis dengan madu maka hal ini akan membuka kemungkinan baru dalam hal bagaimana mengoptimasi efektifitas plasma medis bagi perawatan luka. Interaksi antara RONS plasma dan senyawa madu berpotensi meningkatkan kadar ROS dan hydrogen peroxide dalam madu yang jika itu berinteraksi dengan luka, maka potensial untuk mempercepat penyembuhan luka.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji efektivitas perlakuan kombinatif plasma medis, madu dan pembalut berlubang banyak (*multiple holes dressing*) untuk penyembuhan luka jenis akut *full thickness* pada mencit.

2. METODE



Gambar 3. Prototipe dasar teknologi plasma medis [11].

Uji efektivitas penyembuhan luka dilakukan secara *in vivo* dengan hewan uji berupa mencit dengan meniru desain setting klinis. Prosedur pembuatan luka, perawatan luka

dan evaluasi terhadap penyembuhan luka dilakukan dengan prosedur sebagaimana yang dijelaskan oleh Nasruddin, et al.[9,10, 11]. Teknik dan prosedur penanganan hewan uji telah mendapatkan persetujuan kelaikan etik (*ethical clearance*) dari LPPT UGM Yogyakarta.

Penelitian ini menggunakan 12 mencit Balb/C jantan dengan 24 luka akut yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu : (1) kelompok kontrol tanpa perlakuan plasma dimana luka hanya dibalut dengan hydrocolloid dressing (C); (2) kelompok perlakuan kombinatif plasma medis dengan MHD yang dilanjutkan dengan perlakuan hydrocolloid dressing (PH); (3) kelompok kombinatif plasma medis dengan MHD yang dilanjutkan dengan madu manuka (PM); (4) kelompok kombinatif plasma medis dengan MHD yang dilanjutkan dengan perlakuan madu Indonesia (PI).

Luka akut *full-thickness* berbentuk lingkaran dengan diameter 4 mm dibuat dengan punch biopsy (KAI, Japan) sebagaimana dijabarkan oleh Nasruddin et al.[9]. Pada hari keempat sampai ketujuh, larutan madu dengan volume 0,1 ml ditetaskan ke dalam MHD yang telah dilekatkan pada luka setelah 2 menit pemberian perlakuan plasma medis.

Penyembuhan luka dievaluasi secara makroskopis. Hari pembuatan luka ditetapkan sebagai hari 0 dan penyembuhan luka diobservasi tiap hari dari hari 0 sampai 14 setelah pembuatan luka. Sebelum observasi, lingkungan sekitar luka dibersihkan dengan larutan saline. Dokumentasi gambar luka memakai kamera digital (Lumix Panasonic). Pinggiran luka ditiru (*traced*) pada lembaran plastik dengan spidol permanen tiap hari. Hasil dari tiruan luka selama observasi dipindai dengan alat pemindai (*scanner*) (EPSON L220 Series) untuk ditransfer ke dalam komputer. Luas area luka dihitung menggunakan software analisis gambar Scion Image Beta 4.02 (Scion Corporation, Frederick, Maryland, USA).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil

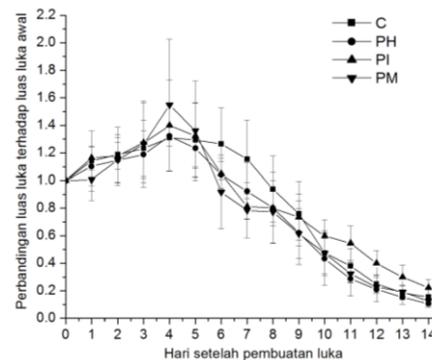
a. Observasi luka secara makroskopik

Observasi penyembuhan luka dimulai dari hari ke-0 hingga hari ke-14 yang ditunjukkan pada Gambar 4. Luka pada beberapa hari awal proses penyembuhan luka dalam fase inflammasi mulai meluas hingga muncul eksudat dan secara berangsur-angsur ukuran luka mulai mengecil hingga akhir periode observasi. Ukuran luka pada kelompok PH, PI dan PM dari hari ke-6 sampai ke-8, lebih kecil dibanding kelompok PI. Pada hari ke-14 tampak bahwa luas luka pada PI lebih besar dari semua kelompok. Dalam sampel luka kelompok PM dan PI pada hari ke-5 tampak adanya tonjolan pada area sekitar luka. Namun pada hari ke-14, tonjolan tersebut tidak tampak (**Terlampir Dibawah**).

b. Evaluasi perubahan luas luka

Grafik dalam Gambar 5 menunjukkan perubahan luas luka selama observasi. Grafik tersebut merupakan hasil perhitungan rasio luas luka pada hari observasi terhadap luas luka awal (hari ke-0) dari hari ke-0 sampai 14. Berdasarkan grafik tersebut tampak bahwa semua kelompok mengalami pola penyembuhan luka yang mirip dimana selama sekitar 4 hari pertama, luka mengalami peningkatan luas luka, lalu luka mengalami penurunan secara gradual hingga akhir observasi. Antara hari ke-5 sampai ke-7, hari dimana kelompok eksperimen diberi perlakuan kombinatif plasma medis dan MHD, luas luka tiga kelompok eksperimen (PH, PI dan PM) mengalami penurunan luas luka secara tajam dibanding kontrol (C). Lebih lanjut, pada hari ke-7 luas luka kelompok eksperimen yang mendapat perlakuan kombinatif plasma medis, madu dna MHD (PI dan PM) jauh lebih kecil dari C dan PH. Namun demikian, dari hari ke 11 sampai 14, luas luka pada PI lebih besar dari ketiga kelompok lainnya. Pada hari ke-14, luas luka C, PI dan PM relatif sama.

Gambar 5. Perbandingan luas luka terhadap luka awal.



3.2. Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa efektivitas perlakuan kombinatif plasma medis, madu dan pembalut berlubang banyak selama fase granulasi dari hari ke-4 sampai ke-7 dalam menurunkan ukuran luas luka hanya terbatas selama fase granulasi tersebut, namun efektivitas tersebut kurang tampak pada fase berikutnya (fase pembentukan matrix dan remodeling). Meskipun tingkat efektivitas perlakuan kombinatif plasma medis, madu dan pembalut berlubang banyak (PI dan PM) itu cenderung lebih kuat dibanding perlakuan kombinatif plasma medis dan pembalut berlubang banyak (PH), namun kami menduga bahwa mekanisme kerja penyembuhan luka baik PI, PM maupun PH sesungguhnya sama dimana efektivitas tersebut dipengaruhi oleh perlakuan plasma medis yang mempengaruhi sel-sel fibroblast [9].

Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa jenis madu juga turut mempengaruhi efektivitas setelah pemberian perlakuan kombinatif. Meskipun efektivitas perlakuan kombinatif plasma medis, madu Indonesia dan pembalut berlubang banyak (PI) dan perlakuan kombinatif plasma medis, madu Manuka dan pembalut berlubang banyak (PM) tampak jelas pada fase granulasi, namun setelah masa perlakuan, yaitu selama fase pembentukan matrix dan remodeling, untuk kelompok kombinatif yang menerapkan madu Indonesia, justru penyembuhan luka mengalami hambatan. Kami menduga bahwa hal ini disebabkan karena

perbedaan karakteristik antara madu Indonesia dan madu Manuka.

Model prosedur perlakuan kombinatif plasma medis, madu dan pembalut berlubang tunggal sebelumnya telah dilakukan oleh Nasruddin et al [11]. Dalam prosedur penelitian tersebut, pertama-tama pembalut ditempelkan pada luka, lalu madu terlebih dahulu diteteskan pada lubang pembalut tersebut sebelum akhirnya diberi perlakuan plasma. Sehingga, jelas bahwa terjadi interaksi langsung antara RONS yang diproduksi plasma dan madu dalam prosedur tersebut. Berbeda dengan prosedur tersebut, dalam penelitian ini tidak terjadi interaksi langsung antara plasma dan madu karena madu diteteskan pada luka melalui lubang-lubang pembalut setelah perlakuan plasma medis diberikan.

Berdasarkan kajian terhadap laporan-laporan penelitian di bidang plasma medis yang telah ada, prosedur yang diterapkan dalam penelitian ini memiliki kebaruan yang tinggi. Namun demikian, penelitian ini memiliki keterbatasan, khususnya terkait metode evaluasi yang masih bersifat makroskopis dan belum adanya evaluasi RONS pada fase cair. Kedepan, evaluasi mikroskopis-histologis perlu dilakukan. Selain itu, efek RONS dari plasma terhadap madu perlu juga dievaluasi.

4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa selama fase granulasi perlakuan kombinatif dengan madu Indonesia dan madu Manuka sama-sama menurunkan luas luka, namun setelah fase tersebut penyembuhan luka dalam kelompok yang sebelumnya menerima perlakuan kombinatif dengan madu Indonesia justru terhambat. Jenis madu ikut mempengaruhi efektivitas perlakuan kombinatif plasma medis, madu dan pembalut berlubang banyak..

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian, Pengembangan dan Pengabdian Masyarakat, Universitas Muhammadiyah Magelang yang telah membiayai

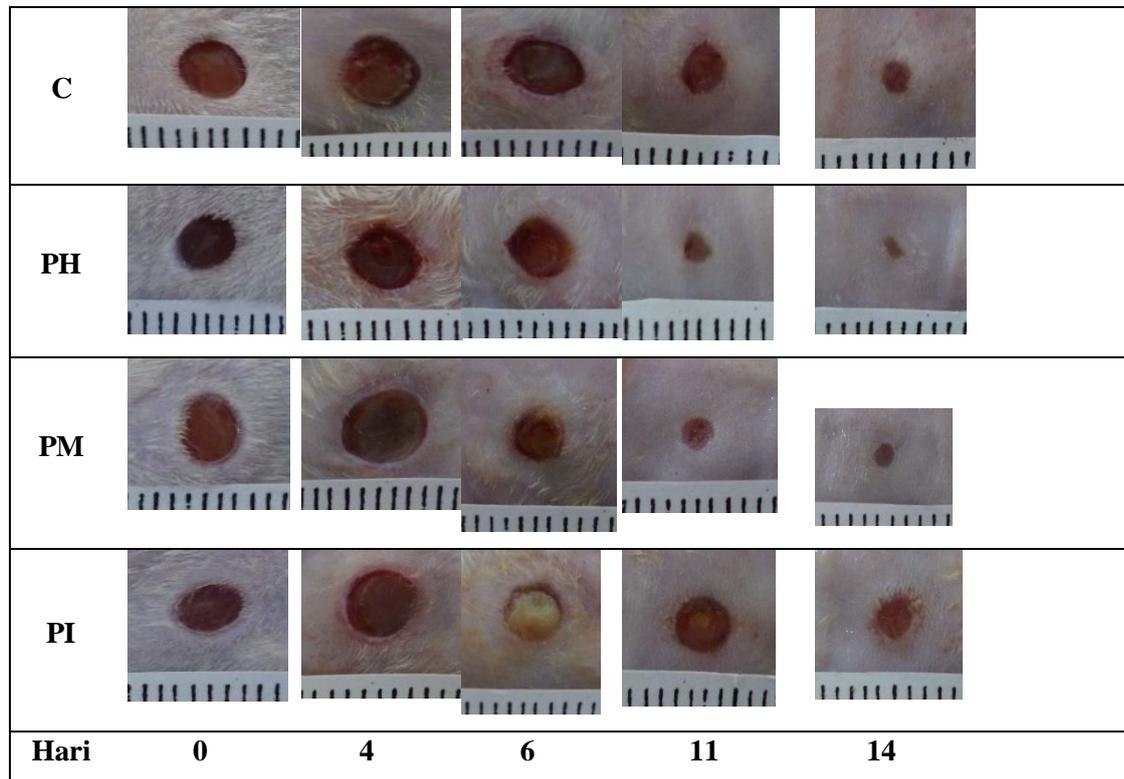
penelitian ini melalui Skema Pendanaan Penelitian Revitalisasi Visi Institusi (PRVI) Tahun 2016/2017.

REFERENSI

- [1]. Daftar pustaka R.A.F.Clark, Cutaneous tissue repair:basic biologic considerations.I. *Jam. Acad. Dermatol.* 1985;13:701–25
- [2]. M. Flanagan, Principles of wound management, in: Madeleine Flanagan (Ed.), *Wound Healing and Skin Integrity: Principles and Practice*, 1st edition, John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, 2013.
- [3]. A. Fridman, F. Gary, *Plasma medicine*. West Sussex: John Wiley and Sons, 2013.
- [4]. X. Lu, G.V. Naidis., M. Laroussi , et al., Reactive species in non-equilibrium atmospheric-pressure plasmas: generation, transport, and biological effects. *Phys. Rep.* 2016;630, 1–84.
- [5]. v.T. Woedtke, H-R. Metelmann, K-D. Weltmann, Clinical plasma medicine: state and perspectives of in vivo application of cold atmospheric plasma, *Contrib. Plasma Phys.* 2014; 54, 104.
- [6]. K-D Weltmann K-D, Thv. Woedtke, Plasma medicine—current state of research and medical application, *Plasma Phys. Control. Fusion.* 2017; 59, 014031 (11pp)
- [7]. G. Bartosz, Reactive oxygen species: destroyers or messengers? *Biochem.Pharmacol.*2009; 77, pp. 1303–1315.
- [8]. H. Jablonowski H,Tv. Woedtke. Research on plasma medicine-relevant plasma–liquid interaction: What happened in the past five years?, *Clinical Plasma Medicine* 2015. *article in press*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpme.2015.11.003i>.
- [9]. Nasruddin, Y. Nakajima, K. Mukai, et al, Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation, re-epithelialization and wound contraction, *Clinical Plasma Medicine.* 2014; 2, 28–35.

- [10]. Nasruddin, Y. Nakajima, K. Mukai, E. Komatsu, et al., A simple technique to improve contractile effect of cold plasma jet on acute mouse wound by dropping water, *Plasma Process. Polym.* 2015; 12, pp.1128–1138.
- [11]. Nasruddin, I.K.Putri, S. Kamal, H.S.E. Rahayu et al., Evaluation the effectiveness of combinative treatment of cold plasma jet, Indonesian honey, and micro-well dressing to accelerate wound healing, *Clinical Plasma Medicine.* 2017; 5–6, pp.14–25.
- [12]. B. Pieper. Honey-based dressing and wound care, *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 2009; 36 (6): 589
- [13]. Haryanto, T. Urai, K. Mukai, Suriadi, J. Sugama, T. Nakatani, Effectiveness of Indonesian honey on the acceleration of cutaneous wound healing : an experimental study in mice. *Wounds.* 2012; 24: 110-9.

LAMPIRAN



Gambar 4. Observasi makroskopis penyembuhan luka

