

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Luka irisan bedah termasuk nyeri klinis. Pada nyeri klinis terjadi perubahan kepekaan sistem saraf terhadap rangsang nyeri, sebagai akibat kerusakan jaringan yang disertai proses inflamasi, terlokalisir, hilang bila inflamasi dan jaringan sembuh. Nyeri klinis termasuk nyeri akut, yaitu reaksi sensoris sistem nosiseptif mendadak yang merupakan sinyal mekanisme pertahanan tubuh. Salah satu contoh nyeri akut diantaranya adalah nyeri paska bedah. Nyeri paska bedah merupakan nyeri akut yang diawali oleh kerusakan jaringan akibat tindakan pembedahan. Nyeri akut tidak menguntungkan bagi penderita karena menimbulkan kegelisahan, perubahan hemodinamik, gangguan pernafasan, retensi urin, ileus dan lain-lain. Keadaan tersebut mengakibatkan penyembuhan luka menjadi terhambat, gangguan mobilisasi dan jangka waktu rawat di rumah sakit semakin bertambah. (Carli et al, 2013)

Penanganan nyeri yang tidak adekuat pasca operasi dapat mengakibatkan banyak konsekuensi yang tidak diinginkan seperti ketidaknyamanan pasien, peningkatan risiko iskemia miokard, gangguan rehabilitasi, gangguan penyembuhan luka, gangguan motilitas gastrointestinal, perubahan kekebalan tubuh, komplikasi paru karena gangguan usaha respirasi yang berkurang, dan peningkatan risiko tromboemboli karena imobilisasi. (Cancado et al, 2012) Nyeri bila tidak dikelola dengan tepat akan berakibat memperpanjang fase katabolik berupa peningkatan glukagon, kortikosteroid dan resistensi insulin. Peningkatan hormon glukokortikoid menjadi salah satu faktor sistemik yang menghambat

proses penyembuhan luka. Aktivasi sistem simpatoadrenal dan perubahan pada neuroendokrin akan mengakibatkan peningkatan kortisol, ADH, aldosteron, epinefrin atau norepinefrin, hiperglikemia dan menekan sistem imun tubuh yang dampak akhirnya akan memperlambat penyembuhan luka. (Tennant, 2013)

Penyembuhan luka merupakan suatu rangkaian proses dengan dinamika yang begitu tinggi dan tepat, terdiri dari tahapan yang saling mengikuti diawali dari tahap inflamasi, proliferasi sel, deposisi matrik hingga fase *remodeling*. Semua fase perbaikan termasuk fase inflamasi, re-epitelisasi dan pembentukan granulasi jaringan merupakan bagian yang dipengaruhi secara kompleks oleh *growth factor* dan sitokin yang secara langsung mengarah ke area luka (Cohen, 2016). Dalam keadaan nyeri, kadar  $\beta$  endorfin yang disekresi kelenjar pituitari meningkat dan mensupresi makrofag sehingga aktifitas makrofag yang dipengaruhi oleh IFN  $\gamma$  menurun. Penurunan aktivitas makrofag ini akan berakibat aktivitas sitokin yang dilepaskan oleh makrofag seperti TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, TGF  $\beta$  menurun. Penurunan beberapa faktor pertumbuhan ini akan berakibat hambatan penyembuhan luka. Pada keadaan nyeri juga terjadi peningkatan hormon kortisol dan terjadi hambatan faktor pertumbuhan lain yaitu IL-1 yang bekerja menstimuli sel untuk pembentukan prokolagenase guna proses kolagenase. (Hollmann, 2013)

Fase inflamasi terjadi 1-5 hari setelah terjadinya luka dan merupakan fase awal dalam proses penyembuhan luka. Fungsi utama fase inflamasi untuk menghilangkan debris dan mempersiapkan regenerasi jaringan baru. Fase ini ditandai dengan eritema lokal, edema dan nyeri jaringan. Fase awal luka akan terjadi agregasi platelet dan pembentukan *hemostatic plug* melalui aktivasi reaksi

berantai koagulasi. Jalur reaksi berantai koagulasi menyebabkan aktivasi protrombin menjadi trombin, yang akan mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin kemudian membentuk *clot* yang stabil. (Tsala *et al.*, 2013)

Trombin akan menginduksi degranulasi platelet, menyebabkan pelepasan *growth factor* seperti *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), *epidermal growth factor* (EGF) dan *transforming growth factor-alpha* (TGF- $\alpha$ ). Proses migrasi dan proliferasi seluler pada fase proliferasi dibawah kontrol berbagai sitokin. Fibroblas mensekresikan TGF- $\beta$  dan PDGF; sel endothelial memproduksi VEGF dan PDGF; keratinosit mensintesis TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , dan interleukin (IL-1 $\beta$ ). Mediator tersebut terus menerus menstimulasi proliferasi sel, sintesis matrik ekstraseluler dan pembentukan pembuluh darah (Tsala *et al.*, 2013).

*Vascular endothelial growth factor* merupakan salah satu faktor angiogenesis yang pertama diidentifikasi dan dipercaya sebagai regulator terpenting pada proses angiogenesis normal maupun patologis. VEGF memainkan peranan penting dalam perkembangan pembuluh darah. Molekul VEGF mampu menginduksi permeabilitas, *vascular leak* dan memulai diferensiasi, proliferasi, migrasi serta pembentukan pembuluh darah yang merupakan bagian kunci pada tahap awal angiogenesis. VEGF selain berperan dalam angiogenesis juga terlibat dalam pembentukan jaringan granulasi bersama dengan *growth factor* lain seperti PDGF dan TGF- $\beta$ . (Johnson, 2014)

Angiogenesis terjadi karena respon terhadap faktor angiogenik yang menstimulus terjadinya kapiler baru sebagai akibat dari *venule*. Sel endothelial akan bermigrasi kemudian berproliferasi dan membentuk tabung lumen, kemudian

vaskuler lain yang berdekatan akan saling terhubung pada daerah luka. Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru melalui tunas sel endotel yang berasal dari pembuluh darah yang sudah ada atau melalui subdivisi intravaskuler. (Johnson, 2014)

Pertumbuhan pembuluh darah baru merupakan suatu proses rumit yang membutuhkan interaksi terkoordinasi antara sel endotel dengan lingkungan jaringannya. Angiogenesis terjadi pada berbagai proses fisiologis tubuh manusia contohnya pada proses penyembuhan luka. Proses angiogenesis itu sendiri juga sangat mempengaruhi penyembuhan luka. Semakin baik vaskularisasi pada daerah luka, semakin baik pula proses penyembuhan luka. (Simons, 2007)

Infiltrasi anestetik lokal mengurangi intensitas nyeri dengan menghambat jalur transmisi impuls nyeri, sehingga menurunkan sekresi hormon glukokortikoid dan menghilangkan salah satu faktor penghambat penyembuhan luka. (Hanci, 2013) Penelitian yang pernah dilakukan oleh Gillian S dkk (1999) yaitu pemberian estrogen topikal dapat mempercepat penyembuhan luka dengan merubah respon inflamasi yang dibuktikan dengan meningkatnya jumlah kolagen pada hari ke-7. Pemberian anestesi lokal infiltrasi disekitar luka diharapkan dapat merubah respon inflamasi sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka. Mulyata ST (2002) dalam penelitiannya juga melaporkan bahwa tikus yang mendapatkan rangsang stres akan mengalami perpanjangan masa penyembuhan luka yang dibuktikan dengan tidak ditemukannya TGF  $\beta$  dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapat rangsang stres. (Mulyata, 2002)

Pada penelitian yang dilakukan Meyer, dkk tahun 2012, didapatkan infiltrasi bupivakain 0.25% dosis tunggal di sekitar luka irisan dapat mengurangi

nyeri pasien yang menjalani seksio sesaria 24 jam pasca operasi. Pada sebuah *systematic review* dari 20 penelitian *randomized control trial* tahun 2009 infiltrasi bupivakain 0.25% dosis tunggal di sekitar luka telah terbukti mampu mengurangi nyeri pasca operasi dan mengurangi kebutuhan analgetik opioid. Penggunaan konsentrasi 0.25% lebih efektif dibandingkan 0.5%, namun berbeda tidak bermakna dengan 0.125%. (Meyer, 2012) Penggunaan infiltrasi bupivakain pada dosis berulang telah dilakukan dengan pemberian kateter epidural subkutan, sub fascia, di bawah otot, dan ujung luka. Hasilnya efektif mengurangi nyeri, tanpa komplikasi infeksi, inflamasi lokal dan efek samping mual muntah. (Meyer, 2012) Penelitian yang dilakukan oleh Jin Xiang Sun di Cina pada tahun 2017, pemberian *single shot* lokal infiltrasi ropivakain 0,75% sebanyak 20 ml di sekitar luka pada 26 pasien pasca operasi laparaskopi hepatektomi secara signifikan dapat mengurangi nilai VAS (*Visual Analogue Scale*) pada jam ke - 6, 12, 24 hingga 48 jam pasca operasi dan secara signifikan mengurangi kebutuhan opioid sebagai analgesi pasca operasi. (Jin Xiang Sun et al, 2017)

Penelitian lain yang membandingkan efek bupivacain, lidokain dan tramadol secara infiltrasi terhadap penyembuhan luka menunjukkan bahwa skoring edema jaringan dan vaskuler dengan pemberian lidokain dan bupivakain lebih tinggi dibandingkan tramadol. (Hanci, 2012) Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Bambang tahun 2006 yang menyebutkan bahwa dengan infiltrasi levobupivakain tampilan kolagen pada luka insisi lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan infiltrasi levobupivakain. Penelitian yang dilakukan Pramono pada tahun 2016 didapatkan hasil bahwa pemberian infiltrasi ropivakain di daerah sekitar luka insisi pada tikus *Wistar* ternyata mampu

meningkatkan sintesis kolagen yang ditandai dengan meningkatnya tampilan kolagen pada tikus *Wistar* yang diberikan ropivakain infiltrasi dibanding dengan tikus *Wistar* pada kelompok yang tidak diberikan infiltrasi ropivakain. (Pramono, 2016) Dengan pemberian ropivakain ini, fase inflamasi akan dipersingkat sehingga fase proliferasi dan maturasi segera terjadi dan akan mempercepat dimulainya sintesis kolagen. (Pramono, 2016)

Penelitian yang dilakukan pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa efek toksik ropivakain lebih sedikit dibandingkan dengan bupivakain. Dari uraian yang tersebut diatas belum ada penelitian yang secara langsung mengamati pengaruh pemberian infiltrasi lokal anestesi di sekitar luka terhadap proses angiogenesis pada penyembuhan luka sehingga peneliti terdorong untuk melakukan penelitian tentang pengaruh infiltrasi ropivakain sebagai obat anestesi lokal melalui proses hambatan rangsang nyeri, terhadap perubahan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan pembentukan pembuluh darah baru yang sangat berperan pada proses penyembuhan luka. Penelitian ini merupakan studi eksperimental pada hewan coba tikus wistar.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian infiltrasi ropivakain di sekitar luka dapat mempengaruhi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada proses penyembuhan luka?
2. Apakah pemberian infiltrasi ropivakain di sekitar luka dapat meningkatkan jumlah vaskuler baru pada proses penyembuhan luka?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan pengaruh pemberian ropivakain infiltrasi di sekitar luka terhadap proses angiogenesis pada penyembuhan luka.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis pengaruh pemberian ropivakain infiltrasi di sekitar luka terhadap ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada proses penyembuhan luka.
2. Menganalisis pengaruh pemberian infiltrasi ropivakain di sekitar luka terhadap pembentukan vaskuler baru pada proses penyembuhan luka.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini dapat menjadikan sumbangan teori untuk mengungkap manfaat pemberian infiltrasi anestetik lokal ropivakain selain sebagai analgetik juga dapat dipertimbangkan dalam penggunaannya dalam membantu proses penyembuhan luka.
2. Karena penelitian ini dilakukan pada binatang coba maka dapat dijadikan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.