

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh manusia berperan penting dalam kelangsungan hidup melalui pengaturan keseimbangan air dan elektrolit, termoregulasi, dan dengan bertindak sebagai penghalang untuk agen berbahaya eksternal termasuk mikro-organisme. Ketika penghalang ini terganggu karena sebab apapun (luka kronis, luka bakar, neoplasma atau trauma), fungsi ini tidak lagi dilakukan secara memadai. Oleh karena itu, sangat penting untuk memulihkan integritasnya sesegera mungkin (Enoch & Price, 2004).

Setiap luka menyebabkan hilangnya keutuhan kulit yang mengakibatkan ketidakseimbangan fungsi, anatomi dan kemungkinan bisa disertai kecacatan atau bahkan kematian. Perbaikan luka kulit melalui proses multifase (tahap inflamasi, proliferasi sel, deposisi matrik hingga fase remodeling) yang terorganisir dengan baik antara interaksi berbagai jenis sel, faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengarah ke area luka bertujuan untuk menutup kulit dan menghasilkan perbaikan jaringan (Cohen & Mercanddetti, 2016).

Proses penyembuhan luka membutuhkan kolaborasi berbagai jenis jaringan dan sel, termasuk sel inflamasi, fibroblas, keratinosit, sel endotel, dan makrofag. Sel-sel ini diatur secara ketat oleh sitokin, faktor pertumbuhan, dan molekul matriks ekstraseluler (ECM). Sel-sel inflamasi, keratinosit, dan fibroblas di daerah luka dan perbatasan menghasilkan dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast*

growth factor (FGF), *transforming growth factor* (TGF), and *nerve growth factor* (NGF) (Chen *et al.*, 2014).

Luka kulit orang dewasa dapat sembuh dengan perbaikan atau regenerasi dan ada perbedaan yang jelas antara kedua jenis penyembuhan tersebut. Perbaikan terdiri dari penyesuaian fisiologis setelah gangguan fungsi untuk menciptakan kontinuitas tanpa bertujuan untuk rekonstitusi jaringan asli. Regenerasi di sisi lain, bertujuan untuk membangun kembali jaringan yang terluka dengan salinan tepat untuk mengembalikan morfologi jaringan serta fungsionalitas. Kulit mamalia dewasa tidak beregenerasi secara spontan, namun sembuh dengan pembentukan bekas luka (Borena *et al.*, 2015).

Luka pembedahan menimbulkan nyeri akut dan dapat menimbulkan serangkaian konsekuensi negatif akibat penanganan yang suboptimal pada pasien, termasuk kecemasan, gangguan hemodinamik, peningkatan morbiditas, gangguan fungsi fisik dan kualitas hidup, pemulihan yang lambat, penggunaan opioid yang berkepanjangan selama dan setelah rawat inap, dan peningkatan biaya perawatan (Gan, 2017).

Transmisi rangsangan nosiseptif akibat nyeri dari perifer ke SSP menghasilkan respon stres neuroendokrin, kombinasi zat inflamasi lokal (misalnya, sitokin, prostaglandin, leukotrien, TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) dan mediator sistemik dari neuroendokrin. Respon neuroendokrin dominan terhadap nyeri melibatkan interaksi hipotalamus-hipofisis-adrenokortikal dan simpatoadrenal. Respon refleks suprasegmental terhadap nyeri menghasilkan peningkatan tonus simpatis, peningkatan katekolamin dan sekresi hormon katabolik (misalnya, kortisol, hormon adrenokortikotropik, antidiuretik), glukagon, aldosteron, renin,

angiotensin II), dan penurunan sekresi hormon anabolik dan pertumbuhan (Hurley *et al.*, 2015).

Fungsi protein seluler dari keluarga limfoma 2 sel B (Bcl-2) adalah mengatur inisiasi jalur intrinsik (mitokondria) dan ekstrinsik apoptosis. Namun, penelitian terbaru telah mengungkapkan bahwa protein dari keluarga Bcl-2 juga memainkan peran penting dalam regulasi jalur intraseluler lainnya dengan dampak yang kuat pada kelangsungan hidup sel seperti antiapoptosis, autophagy, respon stres retikulum endoplasma (ER), dinamika kalsium intraseluler, dinamika mitokondria dan metabolisme energi serta perkembangan siklus sel (Hatok & Racay, 2016; Gross, 2016).

Stimulus inflamasi mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang kemudian mengaktifkan produksi mediator inflamasi. Stimulus inflamasi primer, termasuk produk mikroba dan sitokin seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), memediasi inflamasi melalui interaksi dengan TLR, IL-1 reseptor (IL-1R), reseptor IL-6 (IL-6R), dan reseptor TNF (TNFR) dalam keterlibatan dalam regenerasi sel dan kematian sel melalui jalur ekstrinsik (Chen *et al.*, 2018).

Kematian sel terprogram atau apoptosis memiliki banyak fungsi seperti eliminasi sel yang rusak atau berbahaya, pembentukan jaringan selama perkembangan embrio, dan pemeliharaan dan regenerasi homeostasis jaringan. Dua jalur apoptosis klasik yang berbeda diketahui yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur tersebut diaktifkan secara berbeda dengan menggunakan komponen sinyal seluler tertentu. Jalur ekstrinsik bergantung pada reseptor kematian dari keluarga TNF seperti *Fas ligand* (CD95) atau TNFR-1 dan diaktifkan pada pengikatan ligan

mereka. Setelah aktivasi, protein adaptor seperti domain kematian terkait Fas (FADD) atau domain kematian terkait TNFR-1 (TRADD) direkrut dan mengaktifkan kaskade kaspase. Sebaliknya, jalur apoptosis intrinsik atau mitokondria diaktifkan sebagai respons terhadap berbagai jenis sinyal stres seperti hilangnya faktor pertumbuhan (*trophic factor*) atau kerusakan DNA. Hal ini terutama dikendalikan oleh keluarga protein limfoma 2 sel B (Bcl-2). Protein Bcl-2 dicirikan oleh hingga empat domain homologi Bcl-2 (BH), BH1–4, dan menggunakan fungsi pro atau antiapoptosis. Anggota keluarga Bcl-2 antiapoptosis (yaitu, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, dan A1) melindungi sel dari rangsangan apoptosis dengan mengikat dan menonaktifkan antagonis proapoptosis. Caspase-8 juga memotong protein *BH3-only protein BH3 - interacting-domain death agonist* (Bid) menghasilkan fragmen tBid kemudian mengikat Bcl-2 di membran luar mitokondria yang mengarah pada pembentukan pori-pori Bak / Bax dan terjadi pelepasan sitokrom c ke dalam sitosol, dan aktivasi dari jalur apoptosis intrinsik (Lodish *et al.*, 2016).

Setelah kejadian hemostatik awal, perbaikan luka dini ditandai dengan invasi neutrofil, makrofag, dan limfosit, yang berfungsi sebagai sumber sitokin pemicu inflamasi dan pertumbuhan. Fibroblast bermigrasi, berproliferasi, dan mensintesis komponen matriks ekstraseluler, berpartisipasi dalam pembentukan jaringan granulasi. Infiltrasi dan proliferasi seluler harus cukup untuk progresi awal perbaikan luka yang normal. Peningkatan pesat proliferasi sel ini dimungkinkan oleh penurunan awal apoptosis. Kemudian, ketika proses inflamasi mulai ditutup dengan penutupan luka dan evolusi bekas luka, terjadi penurunan sel

yang dramatis, yang telah terbukti jelas dimediasi oleh peningkatan kematian sel apoptosis (Bhan *et al.*, 2013).

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 *et al.*, 2012). Pemberian anestesi lokal infiltrasi disekitar luka diharapkan dapat merubah respon inflamasi sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka.

Pemberian secara subkutan menunjukkan efek bakteristatik dan bakterisidal (Bhaskar *et al.*, 2015). Infiltrasi anestesi lokal dapat mengurangi lepasnya mediator inflamasi dari neutrofil, mengurangi pembentukan oksidan, memiliki efek anti-inflamasi dengan mengikat protein G (menghambat adhesi leukosit polimorfonuklear, makrofag, dan monosit), meningkatkan pelepasan glutamat, serta mengganggu aktivitas dari beberapa jalur pensinyalan intraseluler (Abrao *et al.*, 2019).

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 ekspresi gen Bcl-2 dan proses regenerasi sel epitel kulit sehingga peneliti terdorong untuk melakukan penelitian tentang pengaruh infiltrasi ropivakain sebagai obat anestesi lokal melalui proses hambatan inflamasi terhadap perubahan ekspresi bcl-2 dan proses regenerasi sel epitel yang sangat berperan pada proses penyembuhan luka. Penelitian ini merupakan studi eksperimental pada hewan coba tikus wistar.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan ekspresi protein Bcl-2 antara kelompok perlakuan yang diberikan infiltrasi ropivakain di sekitar luka dan kontrol hari ke-3 dan ke-7 pada proses penyembuhan luka insisi tikus Wistar?
2. Apakah ada perbedaan gambaran regenerasi sel epitel kulit antara kelompok perlakuan yang diberikan infiltrasi ropivakain di sekitar luka dan kontrol hari ke-3 dan ke-7 pada proses penyembuhan luka insisi tikus Wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian ropivakain infiltrasi di sekitar luka terhadap ekspresi bcl-2 dan regenerasi sel epitel pada proses penyembuhan luka insisi tikus Wistar.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi protein Bcl-2 antara kelompok perlakuan yang diberikan infiltrasi ropivakain di sekitar luka dan kontrol hari ke-3 dan ke-7 pada proses penyembuhan luka insisi tikus Wistar.
2. Menganalisis perbedaan gambaran regenerasi sel epitel kulit antara kelompok perlakuan yang diberikan infiltrasi ropivakain di sekitar luka dan kontrol hari ke-3 dan ke-7 pada proses penyembuhan luka insisi tikus Wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi ilmu pengetahuan

1. Penelitian ini dapat menjadikan sumbangan teori untuk mengungkap mekanisme penyembuhan luka akibat pemberian infiltrasi anestetik lokal ropivakain dalam perannya sebagai penghilang rasa nyeri pascaoperasi dan membantu proses regenerasi sel epitel.
2. Karena penelitian ini dilakukan pada binatang coba maka dapat dijadikan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.

1.4.2 Bagi pelayanan Kesehatan

1. Memberikan pilihan teknik lain dalam mengurangi nyeri postoperatif yang mempunyai manfaat dalam proses perbaikan jaringan setelah operasi.
2. Diharapkan dapat menekan biaya perawatan luka pasien.

1.4.3 Bagi pasien

1. Dapat meningkatkan proses regenerasi sel dalam penyembuhan luka sehingga lama perawatan luka semakin cepat.
2. Diharapkan dapat mengurangi biaya yang dikeluarkan oleh Pasien.