

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2. 1. Levobupivakain

Levobupivakain adalah anestetik lokal golongan amida ( CONH-) yang memiliki atom karbon asimetrik dan isomer Levo. Levobupivakain memiliki pKa 8,1 . PKa berarti pH pada keadaan 50% molekul basa bebas dan 50% molekul bermuatan ion positif. Bila ditambahkan bikarbonat pH akan meningkat sebanding dengan molekul basa bebas, molekul akan bebas melintasi membran akson dengan mudah dan secara farmakologis bereaksi lebih cepat. Sebaliknya pada pH rendah atau asam akan lebih sedikit molekul basa bebas melintasi membran akson dengan aksi farmakologis lebih lambat, contoh pada infeksi lokal. Ikatan dengan protein, levobupivakain lebih dari 97% terikat pada asam  $\alpha$  1 glikoprotein, sedangkan pada bupivakain 95%. Hal ini berarti kurang dari 3% obat berada bebas dalam plasma. Fraksi konsentrasi yang kecil ini dapat berefek pada jaringan lain menyebabkan efek samping dan manifestasi toksik yang biasanya tidak dikehendaki . Pada pasien hipoproteinemi, sindrom nefrotik, kurang kalori protein, bayi baru lahir dengan kadar protein lebih rendah, menyebabkan kadar obat bebas dalam plasma tinggi sehingga efek toksik terlihat pada dosis rendah.<sup>9,10</sup>

Metabolisme obat terjadi di hepar . Bersihan obat dalam plasma akan menurun bila terjadi gangguan fungsi hepar.<sup>10</sup>

Mekanisme aksi sama dengan bupivakain atau anestetik lokal lain. Apabila *minimum local analgesic concentration* ( MLAC) tercapai, obat akan melingkupi

membran akson sehingga memblok kanal natrium dan akan menghentikan transmisi impuls saraf. Konsentrasi yang menimbulkan efek toksik pada jantung dan saraf lebih tinggi pada levobupivakain dari pada bupivakain.<sup>9</sup>

Levobupivakain kurang mendepresi jantung dibandingkan bupivakain dan ropivakain. Gejala toksisitas sistem saraf pusat karena bupivakain dicapai pada kadar lebih rendah yaitu rata rata 47,1 mg dibandingkan levobupivakain 56.1 mg. Batas keamanan 1,3 berarti efek toksik tidak akan terlihat sampai konsentrasi 30%.<sup>10,11,12</sup>

Levobupivakain dapat digunakan untuk blok epidural, blok spinal , blok pleksus brakhialis, blok supra dan infra klavikuler, blok interkostal dan interskalen, blok saraf perifer, blok peribulber dan retrobulber, infiltrasi lokal, analgesi obstetri, pengelolaan nyeri setelah operasi, pengelolaan nyeri akut dan kronis. Penggunaan intravena sangat terbatas karena berisiko toksik. Dosis tunggal maksimum yang digunakan 2 mg /kg BB dan 5,7 mg/kg BB ( 400 mg ) dalam 24 jam.<sup>10,11,13</sup>

Efek samping obat diantaranya hipotensi, bradikardi, mual, muntah, gatal, nyeri kepala, pusing, telinga berdenging, gangguan buang air besar dan kejang .<sup>9</sup>

## **2. 2. Patofisiologi nyeri**

Nyeri merupakan gejala umum dari hampir setiap penyakit, bersifat subyektif dan disertai konsekuensi psikologis yang bervariasi, menyebabkan nyeri memiliki definisi bermacam-macam. Nyeri merupakan suatu pengalaman hidup kompleks, sinyal neurologis dari jaringan tubuh yang terluka akan menyatu dengan emosi dan pikiran berproses menghasilkan pengalaman nyeri. Nyeri juga merupakan suatu sensasi tidak nyaman yang dirasakan bagian tubuh tertentu, disebabkan proses yang

merusak atau berpotensi merusak jaringan tubuh. Nyeri juga berarti pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan yang berhubungan dengan terjadinya kerusakan jaringan atau yang cenderung merusak jaringan .<sup>14</sup>

Luka irisan bedah termasuk nyeri klinis . Pada nyeri klinis terjadi perubahan kepekaan sistem saraf terhadap rangsang nyeri, sebagai akibat kerusakan jaringan disertai proses inflamasi yang terlokalisir. Nyeri klinis termasuk nyeri akut, yaitu reaksi sensoris sistem nosiseptif mendadak dan merupakan sinyal mekanisme pertahanan tubuh. Nyeri akut dipicu oleh kerusakan somatik atau viseral dan berlangsung bersamaan dengan proses penyembuhan luka.<sup>15</sup>

### **2. 2. 1. Proses terjadinya nyeri**

Kerusakan di jaringan kulit atau jaringan perifer menyebabkan terlepasnya mediator kimiawi dan merangsang nosiseptor sehingga terjadi penurunan nilai ambang nyeri. Selanjutnya terjadi proses transmisi, yang menghantarkan impuls nosiseptif melalui serabut aferen primer nosiseptif dari perifer melewati radik posterior menuju kornu posterior medula spinalis. Di kornu posterior terdapat sistem modulasi impuls nosiseptif yang disebut gerbang kendali nyeri ( *gate control theory of pain* ). Gerbang kendali nyeri ini berperan sebagai modulator terhadap semua impuls nosiseptif yang masuk, dengan cara memperbesar atau menghambat impuls. Serabut fasikulus desendens keluar dari otak berjalan menuju gerbang kendali nyeri pada setiap segmen medula spinalis. Serabut ini berfungsi membantu menghambat impuls nosiseptif yang berjalan dari perifer menuju sentral dan melewati gerbang kendali nyeri. Apabila intensitas impuls nosiseptif melampaui ambang sel transmisi

T, maka impuls nosiseptif akan berjalan mengikuti sistem aksi menuju pusat supraspinal untuk dipersepsi di pusat somatosensoris sebagai pengalaman nyeri.<sup>16</sup>

Tahap proses nyeri secara terperinci dapat diuraikan sebagai berikut :

#### **2.2.1.1. Transduksi**

Merupakan proses dimana suatu rangsang nyeri diubah menjadi aktifitas listrik yang akan diterima ujung-ujung saraf sensoris.<sup>14</sup>

Kerusakan jaringan menyebabkan terlepasnya substansi kimiawi endogen yaitu bradikinin, substansi P, serotonin, histamin, ion H, ion K, prostaglandin. Zat kimia ini terlepas ke dalam cairan ekstraseluler yang melingkupi nosiseptor. Kerusakan membran sel akan melepaskan senyawa phospholipid yang mengandung asam arakhidonat dan terjadi aktivasi ujung aferen nosiseptif. Asam arakhidonat atas pengaruh *prostaglandin (PG) endoperoxide synthase* akan membentuk *cyclic endoperoxide* (PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub>) dan membentuk mediator inflamasi sekaligus mediator nyeri tromboksan (TXA<sub>2</sub>), prostaglandin (PGE<sub>2</sub>, PG<sub>2</sub>α) dan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>). Terbentuk pula leukotrien (LT) atas pengaruh 5-lipooksigenase, dan dari sel mast dilepaskan histamin. Kombinasi senyawa ini menimbulkan vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas vaskuler lokal sehingga terjadi gerakan cairan ekstrasvasasi ke dalam ruang interstisial jaringan rusak.<sup>17</sup>

Mediator juga mengaktifkan nosiseptor. PGs dan LTs tidak langsung mengaktifkan melainkan mensensitisasi nosiseptor agar dapat distimuli oleh senyawa lain seperti bradikinin, histamin sehingga terjadi hiperalgesia, yaitu respon terhadap

stimuli yang meningkat. Pelepasan mediator kimiawi terus menerus dapat menyebabkan stimulasi dan sensitisasi terus menerus pula sehingga terjadi hiperalgesia, alodina dan proses berakhir sesudah terjadi proses penyembuhan. Selanjutnya lekotrien D4 (LTD4) mengaktifkan makrofag dan basofil yang selanjutnya akan menstimuli dan meningkatkan pelepasan eikosanoids, yaitu metabolit dari metabolisme asam arakhidonat. Leukosit polimorfonuklear (PMN) melepaskan leukotrien B4 (LTB4). Keduanya berperan dalam sensitisasi nosiseptor.<sup>18</sup>

Pada inflamasi, sistem imun akan melepaskan sitokin proinflamasi yaitu : interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Interferon* (IFN). Sitokin ini dengan cepat akan berinteraksi dengan saraf perifer melalui mediator. IL-1 $\beta$  berinteraksi dengan neuron sensoris, mengaktifkan eikosanoid dalam sel seperti fibroblas dan menyebabkan terlepasnya prostaglandin. Platelet dan sel mast juga melepas serotonin yang langsung mengaktifkan atau mensensitisasi nosiseptor dan menimbulkan hiperalgesia. Proses transduksi dapat dihambat oleh obat anti inflamasi non steroid.<sup>19</sup>

#### **2.2.1.2. Transmisi**

Adalah perambatan rangsang nyeri melalui serabut saraf sensoris menyusul proses transduksi.<sup>14</sup>

Dalam keadaan hiperalgesia intensitas impuls akan membesar dan kemudian ditransmisi oleh serabut aferen nosiseptif primer lewat radiks posterior menuju kornu posterior medula spinalis. Serabut aferen primer nosiseptif khusus yang

menghantarkan impuls nosiseptif terdapat di kulit, periosteum, sendi, ligamen, otot dan visera. Stimulus yang dapat direspon adalah stimulus mekanik, mekanotermal dan polimodal. Impuls di neuron aferen primer melewati radiks posterior masuk ke medula spinalis pada berbagai tingkat dan membentuk badan sel dalam ganglia radiks posterior. Serabut ini akan membelah menjadi dua dan mengirim banyak cabang kolateral. Serabut aferen primer berakhir pada lamina I, substansia gelatinosa (lamina II, III), lamina V dan lamina IV. Impuls ditransmisi ke neuron sekunder dan masuk ke traktus spinothalamikus lateralis. Korne posterior berfungsi sebagai jalur masuk desendens dari otak untuk melakukan modulasi impuls dari perifer. Impuls selanjutnya disalurkan ke daerah somatosensorik di korteks serebri dan diterjemahkan. Proses transmisi ini dapat dihambat oleh anestetik lokal.<sup>16,19</sup>

### **2.2.1.3. Modulasi**

Adalah proses interaksi antara sistem analgesik endogen dengan impuls nyeri yang masuk ke korne posterior.<sup>14</sup>

Impuls setelah mencapai korne posterior medula spinalis mengalami penyaringan intensitas yang bisa diperbesar atau dihambat. Sistem pengendali modulasi ini adalah sistem gerbang kendali spinal. Terdiri dari substansia gelatinosa sebagai penghambat sel transmisi T, serabut aferen dengan diameter besar akan menutup gerbang, sedangkan yang berdiameter kecil akan membuka gerbang. Cabang serabut desendens dari otak yang menuju ke substansia gelatinosa akan menambah hambatan transmisi sel T. Apabila impuls melebihi ambang sel T maka akan

melewati sistem kendali gerbang spinal dan diteruskan ke pusat supraspinal di korteks somatosensoris. Impuls akan dipersepsi sebagai pengalaman nyeri.<sup>18</sup>

Substansi yang bekerja sebagai modulator penghambat nyeri di medula spinalis yaitu dinorfin, enkefalin, noradrenalin, dopamine, 5 Hidroksi Triptamin-2(5 HT2) dan Gama Amino Butiric Acid (GABA).<sup>18</sup> Sedangkan substansi yang meningkatkan nyeri yaitu substansi P, Adenosin Tri Phosphat (ATP) dan asam amino eksitatori.<sup>12,14,15</sup>

#### **2.2.1.4. Persepsi**

Adalah proses interaksi yang kompleks dan unik yang dimulai dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu perasaan yang subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.<sup>14</sup>

Juga merupakan proses integrasi pada pusat kognisi, afeksi dan impuls nyeri yang dirasakan individu dan bagaimana cara individu menghadapinya.<sup>12,14,15</sup>

### **2. 3. Penyembuhan luka**

Rangsang eksogen dan endogen dapat menimbulkan kerusakan sel, dan selanjutnya memicu reaksi vaskuler kompleks pada jaringan ikat yang ada pembuluh darahnya.<sup>1</sup>

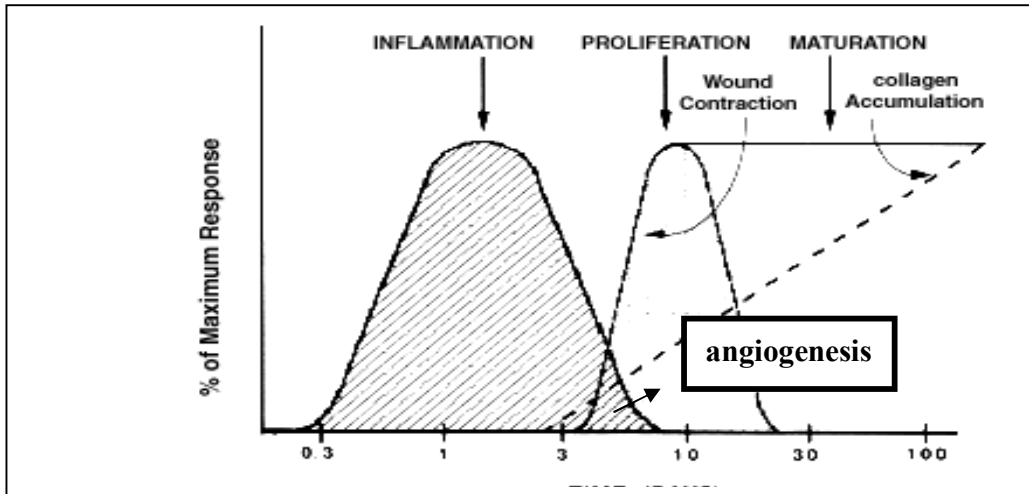
Penyembuhan luka merupakan proses terus menerus dari peradangan sampai dengan perbaikan, dimana sel-sel inflamasi, epitel, endotel, trombosit dan fibroblas keluar secara bersamaan dari tempatnya dan berinteraksi memulihkan kerusakan. Setelah terjadi luka segera dimulai hemostasis berupa vasokonstriksi, agregasi thrombosit, dan proses pembekuan darah.<sup>2</sup>

Bekuan darah ini akan berfungsi sebagai pertahanan terhadap kontaminasi bakteri dan mencegah kehilangan cairan.<sup>17</sup> Terbentuk fibrin, fibronektin, asam hialuronik yang akan menginfiltrasi daerah luka membentuk ECM. Pembentukan matriks ini akan berfungsi sebagai perekat sel dan jalur masuk sel ke daerah luka.<sup>2</sup>

Penyembuhan luka merupakan suatu proses kompleks yang merupakan hasil interaksi antara seluler, humoral, dan elemen-elemen jaringan ikat. Proses perbaikan luka berbeda antara jaringan satu dengan yang lain tergantung dari jenis luka. Pada proses penyembuhan luka elemen yang berbeda secara kontinyu dan bersamaan bekerja secara terintegrasi, tetapi untuk keperluan deskriptif dibedakan menjadi fase-fase yang saling tumpang tindih yakni fase inflamasi, fase migrasi atau proliferasi atau fase granulasi dan fase maturasi atau remodeling. (Gambar 1)

Sel-sel yang berperan dalam setiap fase berbeda-beda, tergantung fungsi dan tujuan fase.<sup>1,3</sup> Sel-sel yang berperan pada setiap fasenya terperinci pada tabel 1.





Gambar 1 : Skema fase penyembuhan luka .Dikutip dan dimodifikasi dari :  
 Cotran RS, Kumar V, Collins T : In Pathology Basic of disease, 6th ed.  
 Philadelphia: Saunders ; 1999: 109.

Tabel 1. Peran sel pada fase penyembuhan luka  
 (dikutip dari : Mast AB. Normal wound healing. In : Achauer B M, Eriksson .  
 eds. Plastic Surgery, indications, operations and outcomes. St louis : Mosby  
 2000 :37)

Fase	Sel-sel yang berperan
Inflamasi	Trombosit Neutrofil
Migrasi / proliferasi / granulasi	Makrofag Limfosit Fibroblas Sel epitel <b>Sel endotel</b>
Maturasi / remodelling	Fibroblas

### **2.3.1. Fase inflamasi**

Fase inflamasi terjadi pada hari 0 – 5. Pada awalnya darah akan mengisi jaringan yang cedera dan terpaparnya darah oleh kolagen akan mengakibatkan terjadinya degranulasi trombosit dan pengaktifan faktor Hageman. Hal ini kemudian akan memicu sistem biologis lain seperti pengaktifan komplemen kinin, kaskade pembekuan dan pembentukan plasmin. Keadaan ini memperkuat sinyal dari daerah terluka, yang tidak saja mengaktifkan pembentukan bekuan yang menyatukan tepi luka tetapi juga akumulasi dari beberapa mitogen dan menarik zat kimia ke daerah luka.<sup>17</sup>

Pembentukan kinin dan prostaglandin menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dari pembuluh darah di daerah luka. Hal ini menyebabkan edema dan kemudian menimbulkan pembengkakan dan nyeri. Polimorfonuklear (PMN) terutama neutrofil adalah sel pertama yang menuju ke daerah luka. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya pada 24 – 48 jam. Neutrofil melakukan fagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Bila tidak terjadi infeksi neutrofil berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ketiga.<sup>20-1</sup>

Elemen imun seluler yang berikutnya adalah makrofag. Sel ini turunan dari monosit yang bersirkulasi, terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi. Muncul pertama 48 – 96 jam setelah terjadi luka dan mencapai puncak pada hari ke 3 . Makrofag berumur lebih panjang dibanding dengan sel PMN dan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna. Sesudah makrofag akan

muncul limfosit T dengan jumlah bermakna pada hari ke 5 dan mencapai puncak pada hari ke 7. Sebaliknya dari PMN, makrofag dan limfosit T penting keberadaanya pada penyembuhan luka normal. Makrofag seperti halnya neutrofil, melakukan fagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Makrofag juga melepas IL-12 yang menghasilkan CD-8 dan mengaktifkan sel *Natural Killer* (NK) yang membantu makrofag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan.<sup>22</sup>

### **2.3.2 Fase proliferasi**

Fase ini terjadi pada hari ke 3 – 14. Setelah luka berhasil dibersihkan dari jaringan mati dan sisa material yang tidak berguna, dimulailah fase proliferasi. Fase ini ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblas dan sel inflamasi, yang bersamaan dengan timbulnya kapiler baru tertanam dalam jaringan longgar ekstra seluler dari matriks kolagen, fibronectin dan asam hialuronik. Fibroblas muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke 3 dan mencapai puncak pada hari ke 7.<sup>17</sup>

Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. Fibroblas ini berasal dari sel-sel mesenkim lokal, terutama yang berhubungan dengan lapisan adventisia, pertumbuhannya disebabkan oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit. Fibroblas merupakan elemen utama pada proses pembentukan protein struktural yang berperan dalam pembentukan jaringan. Fibroblas juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen ini berupa glikoprotein berantai tripel, unsur utama matriks ekstraseluler yang berguna

membentuk kekuatan pada jaringan parut. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke 3 setelah luka, meningkat sampai minggu ke 3. Kolagen terus menumpuk sampai tiga bulan. Penumpukan kolagen pada saat awal terjadi berlebihan kemudian fibril kolagen mengalami reorganisasi sehingga terbentuk jaringan reguler sepanjang luka. Proses proliferasi fibroblas dan aktivasi sintetik ini dikenal dengan fibroplasia. Pada fase ini juga terjadi proses angiogenesis.<sup>22,23</sup>

### **2.3.3. Fase maturasi**

Fase ini berlangsung dari hari ke 7 sampai dengan 1 tahun. Segera setelah matriks ekstrasel terbentuk dimulailah reorganisasi. Pada mulanya matriks ekstrasel kaya akan fibronektin. Hal ini tidak hanya menghasilkan migrasi sel substratum dan pertumbuhan sel ke dalam tetapi juga menyebabkan penumpukan kolagen oleh fibroblas. Terbentuk asam hialuronidase dan proteoglikan dengan berat molekul besar, berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler dengan konsistensi seperti gel dan membantu infiltrasi seluler. Kolagen berkembang cepat menjadi faktor utama pembentuk matriks. Serabut kolagen pada permulaan terdistribusi acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi bundel-bundel fibril yang secara perlahan menyebabkan penyembuhan jaringan dan meningkatkan kekakuan dan kekuatan ketegangan. Sesudah 5 hari periode jeda, yang bersesuaian dengan pembentukan jaringan granulasi awal dengan matriks sebagian besar tersusun dari fibronektin dan asam hialuronidase, terjadi peningkatan cepat dari kekuatan tahanan luka karena fibrogenesis kolagen. Pencapaian kekuatan tegangan luka berjalan lambat. Sesudah 3 minggu kekuatan tegangan luka mencapai 30% dari kekuatan kulit normal.

Bagaimanapun, kekuatan akhir tegangan luka tetap kurang dibanding dengan kulit yang tidak pernah terluka, yaitu kekuatan maksimal jaringan parut hanya 70 % dari kulit utuh.<sup>17</sup>

Pada proses remodeling juga terjadi reduksi secara perlahan pada vaskularisasi dan selularitas jaringan yang mengalami perbaikan sehingga terbentuk jaringan parut kolagen yang relatif avaskuler dan aseluler. Gambaran tersebut merupakan gambaran normal dari penyembuhan. Pada beberapa kasus terjadi pengerutan jaringan parut yang menyebabkan penurunan mobilitas kulit seperti yang terjadi pada kontraktur.<sup>17</sup>

Remodeling aktif jaringan parut akan terus berlangsung sampai 1 tahun dan tetap berjalan seumur hidup.<sup>2</sup>

#### **2.4. Peran sitokin dan faktor pertumbuhan dalam penyembuhan luka**

Sitokin bersama faktor pertumbuhan seperti *Platelet derived growth factor* (PDGF), *Fibroblast Growth factor* (FGF) aktif berperan dalam proses penyembuhan. Beberapa macam sitokin terlibat dalam proses penyembuhan yaitu : TNF-  $\alpha$ , Interleukin – 1 (IL 1), IL 6, IL 8 dan *Transforming growth factor-  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1). PDGF pada konsentrasi rendah akan menginduksi sintesis dan sekresi, sedangkan pada konsentrasi tinggi merupakan inhibitor pertumbuhan karena menghambat ekspresi reseptor PDGF. TGF  $\beta$  juga menstimulasi daya kemotaksis fibroblas, inhibisi produksi kolagen dan fibronektin, menghambat degradasi kolagen karena peningkatan atau penurunan inhibitor protease. Pada inflamasi kronis TGF  $\beta$  terlibat dalam pertumbuhan fibrosis.<sup>1,17</sup>

Dalam keseimbangan antara deposisi dan degradasi fibrin fungsi sitokin keseluruhan dapat menggeser keseimbangan tersebut ke arah residu fibrin.<sup>22</sup>

Pada deposisi matrik ekstraseluler, sintesis kolagen diperbanyak oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yaitu PDGF, FGF, TGF  $\beta$  dan IL1, IL 4, Imuno Globulin Gi(IgGI) yang diproduksi oleh leukosit dan limfosit pada saat sintesis kolagen. Pada proses remodeling faktor pertumbuhan seperti PDGF, FGF, TGF  $\beta$ 1 dan IL 1, TNF akan menstimulasi sintesis kolagen serta jaringan ikat lain yang selanjutnya memodulasi sintesis dan aktivasi metaloproteinase, suatu enzim yang berfungsi untuk degradasi komponen ECM. Hasil dari sintesis dan degradasi ECM merupakan remodeling kerangka jaringan ikat, dan struktur ini merupakan gambaran pokok penyembuhan luka pada inflamasi kronis. Metaloproteinase terdiri atas interstitial kolagenase dan gelatinase, diproduksi oleh beberapa macam sel yaitu fibroblast, makrofag, neutrofil, sel sinovial dan beberapa sel epitel. Untuk mensekresikannya perlu stimulus tertentu yaitu PDGF, FGF, IL1, TNF  $\alpha$ , sel fagosit dan stres fisik.<sup>22</sup>

Proses tersebut terjadi dalam luka, sementara itu pada permukaan luka juga terjadi restorasi integritas epitel. Reepitelisasi ini terjadi beberapa jam setelah luka. Sel epitel tumbuh dari tepi luka, bermigrasi ke jaringan ikat yang masih hidup. Epidermis segera mendekati tepi luka dan menebal dalam 24 jam setelah luka. Sel basal marginal pada tepi luka menjadi longgar ikatannya dari dermis di dekatnya, membesar dan bermigrasi ke permukaan luka yang sudah mulai terisi matriks sebelumnya. Sel basal pada daerah dekat luka mengalami pembelahan cepat dan bermigrasi dengan pergerakan menyilang satu dengan yang lain sampai defek yang

terjadi tertutup semua. Ketika sudah terbentuk jembatan, sel epitel yang bermigrasi berubah bentuk menjadi lebih kolumnar dan meningkat aktifitas mitotiknya. Proses reepitelisasi sempurna terjadi kurang dari 48 jam pada luka sayat yang tepinya saling berdekatan dan memerlukan waktu lebih panjang pada luka dengan defek lebar. Stimulator reepitelisasi ini belum diketahui secara lengkap. Faktor faktor yang diduga berperan adalah EGF, TGF $\beta$ , bFGF, PDGF dan *insulin like growth factor* (IGF  $\gamma$ ).<sup>22</sup>

Tabel 2. Ringkasan sitokin, asal dan fungsinya.

( Dikutip dari [Rosenberg](#) L Torre J, Paletta C, Talavera F, Stadelmann W, Slenkovich N, et al. Wound Healing, Growth Factors.2003 May 12 [on line] Available from : URL : <http://www.emedicine.com/plastic/topic457.htm> )

Sitokin	Asal sel	Fungsi
PDGF	Trombosit Makrofag Sel endotel	Kemotaksis Mitogen fibroblas Stimulator angiogenesis Stimulator kontraksi luka
TGF-alfa	Makrofag Limfosit T Keratinosit	Mitogen keratinosit dan fibroblas Stimulator migrasi keratinosit
TGF-beta	Trombosit Limfosit T Makrofag Sel endotel Keratinosit	Kemotaksis sel Stimulator angiogenesis dan fibroplasia
EGF	Trombosit Makrofag	Mitogen keratinosit dan fibroblas Stimulator migrasi keratinosit
FGF	Makrofag Sel mast Limfosit T	Kemotaktik & mitogen fibroblas , keratinosit Stimulator angiogenesis

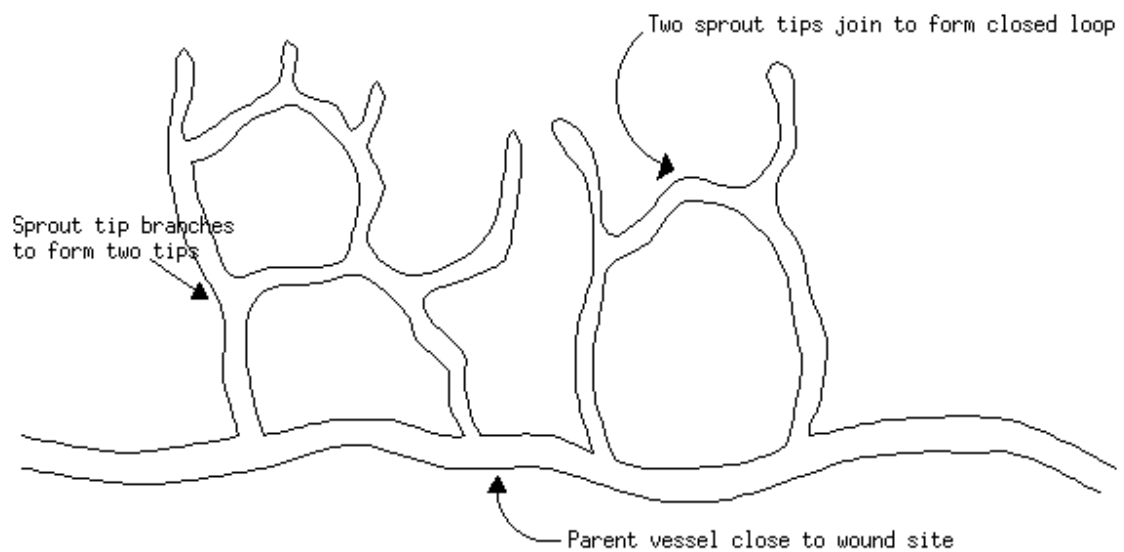
	Sel endotel	
<i>Keratinocyte growth factor</i>	Fibroblas	Stimulator migrasi, diferensiasi dan proliferasi keratinosit
TNF	Makrofag Sel mast Limfosit T	Mengaktifkan makrofag Mitogen fibroblast Stimulator angiogenesis
Interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, and IL-8	Makrofag Sel mast Keratinosit Limfosit	IL-1 – Menginduksi demam dan pelepasan hormon adrenokortikotropik, memperkuat TNF- $\alpha$ and INF $\gamma$ , Mengaktifkan granulosit dan sel endotel dan stimulator hematopoiesis IL-2 – mengaktifkan makrofag, sel T, sel NK, dan <i>lymphokine-activated killer cells</i> ; stimulator diferensiasi sel B aktif; stimulator proliferasi sel B and T aktif; and menginduksi demam IL-6 – Menginduksi demam dan meningkatkan pelepasan reaktan fase akut oleh hepar IL-8 – Meningkatkan adesi neutrofil, kemotaksis dan pelepasan granul
INFs (IFN-alpha, -beta, and -delta)	Limfosit Fibroblas	Aktivasi makrofag Inhibitor proliterasi fibroblas
Thromboxane A2	Menghancurkan sel sel luka	vasokonstriktor

## 2.5. Proses angiogenesis

Revaskularisasi dari luka terjadi secara bersamaan dengan fibroplasia. Tunas-tunas kapiler tumbuh dari pembuluh darah yang berdekatan dengan luka. Pada hari ke 2 setelah luka sel-sel endotelial dari venula mulai bermigrasi sebagai respon berbagai stimuli angiogenik. Tunas-tunas kapiler ini bercabang di ujungnya kemudian bersatu



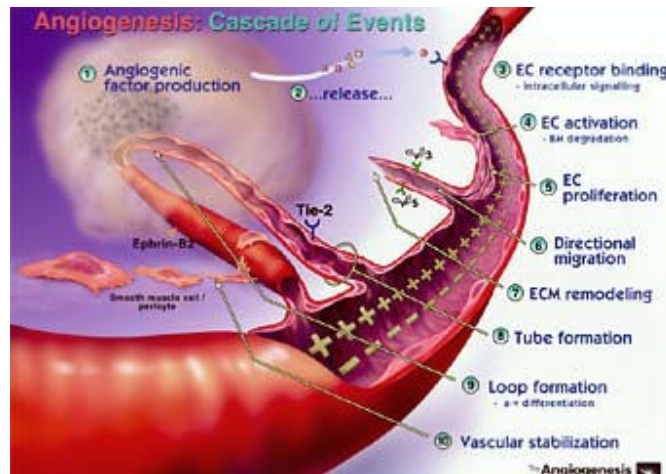
membentuk lengkung kapiler dimana darah kemudian mengalir. Tunas-tunas baru muncul dari lengkung kapiler membentuk pleksus kapiler.<sup>23</sup>(Gambar 2)



Gambar 2. Pembentukan kapiler baru pada proses angiogenesis

(Dikutip dari : Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. J Biol Chem 1992 ; 267 : 10931)

Faktor-faktor terlarut yang menyebabkan angiogenesis ini masih belum semuanya diketahui. Kontrol tubuh terhadap proses angiogenesis ini melalui sistem keseimbangan stimulasi dan inhibisi. Bila produksi faktor pertumbuhan angiogenesis lebih besar dari pada produksi inhibitorynya, terjadi proses pertumbuhan atau proliferasi endotel pembuluh darah. Tubuh yang normal akan mempertahankan keseimbangan modulasi angiogenesis, dan angiogenesis akan berhenti bila produksi inhibitor lebih banyak dibanding stimulatornya.<sup>23</sup> (Gambar 3)



Gambar.3. Proses Angiogenesis  
 (Dikutip dari : Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. J Cell Biochem 1992 ; 267 : 10939)

Daftar yang sudah diketahui sebagai faktor pertumbuhan dan penghambat angiogenesis tampak pada tabel 3.<sup>24</sup>

Tabel 3. Stimulator dan inhibitor endogen proses angiogenesis

	STIMULATOR	INHIBITOR
Faktor pertumbuhan	Angiogenin Angiotropin EGF FGF (acidic&basic) <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> <i>Scatter factor</i> PDGF TNF- $\alpha$ VeGF	
Protease dan inhibitor protease	Katepsin Gelatinase A,B Stromelisin <i>Urokinase-type plasminogen activator(uPA)</i>	<i>Tissue-inhibitor of metalloprotease</i> (TIMP-1, TIMP-2) <i>Plasminogen activator-inhibitor 1(PAI-1)</i>
Elemen lacak	Tembaga	Seng
Onkogen	c-myc ras c-src v-raf c-jun	p-53 Rb
Enzim tranduksi sinyal	Timidin phosphorilase Farnesil transferase Geranil geranil transferase	
Sitokin	IL-1 IL-6 IL-8	IL-10 IL-12
Modulator endogen	Alpha & Beta 3 integrin Angiopoeitin-1 Angiopoetin 2 (reseptor AT1) Endotelin (reseptor ETB) Eritropoeitin Hipoksia <i>Nitric oxide synthase</i> <i>Platelet-activating factor</i> Prostaglandin E Trombopoeitin	Angiopoeitin-2 Angiotensin AngiotensinII (reseptor AT2) Kaveolin-1, kaveolin-2 Indostatin INF- $\alpha$ Isoflavon Faktor 4 trombosit Prolaktin Trombospondin Troponin-1

### 2.5.1. C-erbB-2

C-erbB-2/Her-2/Neu adalah produk dari gen c-erbB-2/HER-2/Neu yang merupakan glikoprotein 185 k DA. Strukturnya terdiri dari 3 bagian yakni <sup>.25,26</sup>

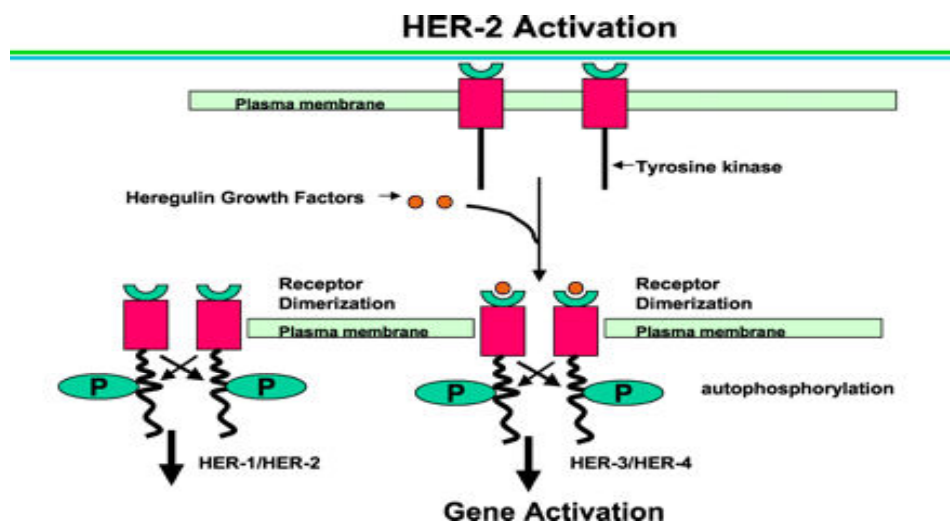
- Domain yang dapat mengikat ligan dalam hal ini EGF, TGF  $-\alpha$  dan *vaccinia growth factor*
- Daerah yang menembus membran
- Bagian sitoplasmik tirosin kinase yang dapat menyebabkan posphorilasi berbagai macam protein yang terlibat pada proliferasi sel dan regulasi ekspresi gen.

Struktur ini 50 % menyerupai EGF-R. Homologinya dengan EGF-R dan aktivitas tirosin kinasenya menyebabkan produk gen c-erbB-2 dapat berfungsi sebagai reseptor factor pertumbuhan yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel dan transformasi sel.

Gen c-erbB2 terdapat pada kromosom ke 17 dari 23 pasang kromosom manusia. C-erbB-2 dijumpai ekspresinya dalam jumlah yang rendah pada sel epitel hampir semua jaringan pada manusia. Ekspresi yang lebih tinggi dijumpai pada fetus. Ekspresi c-erbB-2 berkaitan dengan pertumbuhan, proliferasi sel atau respon terhadap luka seperti pada proses penyembuhan luka. Bila c-erbB-2 berikatan dengan ligannya akan terjadi berbagai tingkat proliferasi sel termasuk induksi

sintesis DNA, meningkatnya motilitas sel, organisasi mikrotubulus dan posphorilasi sitoskeletal.<sup>25</sup>

Ligan c-erbB-2 sampai saat ini belum dapat diidentifikasi dengan jelas. *Neu Stimulatory factor (NDF)* dianggap sebagai ligan spesifik untuk protein protein neu . NDF memerlukan komponen seluler perantara yang belum teridentifikasi untuk mempengaruhi kelompok protein p185 cerbB-2.<sup>26</sup> Heregulin diduga merupakan NDF yang ada pada manusia. Gambar 4. menunjukkan aktivasi dari protein c-erbB-2/Her-2/Neu



Gambar 4. Skema aktivasi c-erbB-2/HER-2/Neu

Pada saat terjadi ikatan antara reseptor dan ligan , reseptor reseptor ini membentuk homo atau heterodimer. C-erbB-2 tidak mempunyai ligan spesifik , sehingga pada saat terjadi ikatan dengan ligan terjadi heterodimerisasi.<sup>25</sup>

### ***2.5.2. Argyrophilic Nucleolar Organizer Region ( Ag NOR)***

Nukleolus atau anak inti merupakan suatu unit struktural fungsional dari inti sel interfase yang berbatas tegas dimana gen gen ribosom berada dan sintesa RNA ribosom terjadi. Nukleoli biasanya dapat dilihat dengan mikroskop cahaya dengan morfologi yang sangat bervariasi tergantung dari aktivitas sel. Nukleoli tersusun atas 3 komponen utama yaitu : (1) senter fibriler, (2) komponen fibriler padat, yang terletak di tepi senter fibriler, (3) komponen granuler yang mengelilingi komponen fibriler.<sup>26</sup>

NOR dapat dengan cepat dan jelas terlihat dengan pewarnaan perak asam sitrat. Kemampuan perak untuk memulas NOR berkaitan dengan adanya satu rangkain protein asam, yang sangat argyofil. NOR yang terpulas perak didefinisikan sebagai Ag NOR dan protein NOR argirofil sebagai protein Ag NOR. Bila Suatu sel terangsang untuk berproliferasi , maka terjadi peningkatan jumlah AgNOR dan sintesa rRNA.<sup>26</sup>

Nilai Ag NOR adalah hitung AgNOR yang dilakukan sesuai metode ploton dengan menghitung jumlah AgNOR interfase per sel dengan pembesaran kuat (1000X dengan minyak emersi) pada 100 sel endotel, menggunakan mikroskop cahaya. AgNOR tunggal dan AgNOR kecil yang ada pada kelompok dihitung dengan hati hati. Penghitungan rata rata jumlah AgNOR pada setiap inti per 100 sel dinyatakan sebagai mAgNOR dan penghitungan jumlah sel yang memiliki

kandungan AgNOR 5 atau lebih pada setiap inti per 100 sel dinyatakan sebagai prosentase AgNOR atau pAgNOR.<sup>27</sup>

## **2. 6. Pengaruh anestesi lokal terhadap penyembuhan luka**

Nyeri secara langsung dapat menimbulkan stres pada sistem imun, atau lewat peptida hipotalamus, pituitaria dan katekolamin sebagai produk cabang simpatis. Substansi yang merupakan penghubung antara sistem otak dan sistem imun adalah *Corticotrophin Releasing Hormone (CRH)*, *Adreno Corticotropin Hormone (ACTH)*,  $\beta$  endorfin, substansi P, dan lain-lain. Otak memberikan respon terhadap stres dengan melepas CRH yang diproduksi oleh *Paraventricularis Nukleus (PVN)*, dan diperkirakan berperan sebagai mediator primer dari beberapa perubahan yang diinduksi nyeri. Perubahan tersebut termasuk aktivasi aksis HPA (*Hypothalamus-Pituitaria-Adrenal*) dan aksis SAM (*Simpatetik Adrenal Medulary*).<sup>28</sup>

Pada nyeri hebat sinyal berjalan melewati aksis HPA, menimbulkan disregulasi sistem imun sehingga terjadi penurunan ketahanan tubuh. Sinyal tersebut juga melewati aksis SAM, menimbulkan gejala patofisiologis berupa respon otonom, yaitu suatu respon biologis yang diekspresikan dalam bentuk peningkatan tekanan darah, nadi, respirasi, keringat dingin dan spasme otot.<sup>23</sup>

Infiltrasi levobupivakain dapat mengurangi intensitas nyeri dengan menghambat jalur transmisi impuls nyeri. Infiltrasi bupivakain 0,25% dosis tunggal di sekitar luka irisan dapat mengurangi nyeri pasien yang menjalani seksio sesaria 24

jam pasca operasi. 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%.<sup>7,8</sup> Penggunaan infiltrasi bupivakain pada dosis berulang telah dilakukan dengan menyisipkan kateter epidural subkutan, subfasia, di bawah otot, ujung luka. Kateter dihubungkan dengan pompa balon elastik sebagai tombol pemberian obat. Hasilnya efektif mengurangi nyeri, tanpa komplikasi infeksi, inflamasi lokal dan efek samping mual muntah.<sup>28</sup>