

# Pemberian Asam Hialuronat untuk Menurunkan Adesi Epicardium pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) Pasca Operasi Perikardiotomi

Maz Isa Ansyori<sup>1</sup>, Heroe Soebroto<sup>2</sup>

## Abstrak

**Latar belakang:** Setiap operasi ulang pada pasien yang telah menjalani prosedur operasi jantung terbuka maka risiko operasi menjadi lebih berat. Hal ini paling disebabkan oleh proses adhesi yang terjadi di rongga mediastinum. Tujuan penelitian ini membuktikan asam hialuronat dapat mengurangi terjadinya adhesi eperikardium pasca perikardiotomi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan pendekatan *Posttest-Only Control Group Design*. Sampel terbagi menjadi dua kelompok. Sebanyak 8 ekor kelinci mendapat perlakuan pemberian asam hialuronat pada jaringan epicardium setelah dilakukan sternotomi, sedangkan delapan ekor tidak mendapat perlakuan. Dilakukan pengamatan selama 8 minggu kemudian jaringan epicardium dari kelinci diperiksa secara makroskopis (skor adhesi) dan secara histopatologi pada setiap masing-masing kelompok.

**Hasil:** Rerata *Adhesion Tenacity Score* pada kelompok kontrol ( $2,25 \pm 0,77$ ) lebih besar dibanding dengan kelompok perlakuan ( $1,25 \pm 0,46$ ) dan perbedaan secara statistik bermakna ( $p < 0,05$ ). Pada uji rerata *Adhesion Tissue Thickness* pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu  $88,98 \pm 30,64 \mu\text{m}$  dibandingkan dengan  $40,24 \pm 17,5 \mu\text{m}$  dan perbedaan secara statistik bermakna ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian anti adhesi berupa asam hialuronat dapat dipertimbangkan pada kasus operasi *Pericardiotomy* sebagai terapi utama akan memberikan efek anti adhesi sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada saat dilakukan reoperasi.

## Katakunci

pericardial adhesion, Adhesion Tenacity Score, Adhesion Tissue Thickness, Pericardiotomy, Hyaluronic Acid, anti-adhesion substance

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Mataram - RSUD Provinsi NTB, Mataram, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

\*e-mail: aann.ansyori@gmail.com

## 1. Pendahuluan

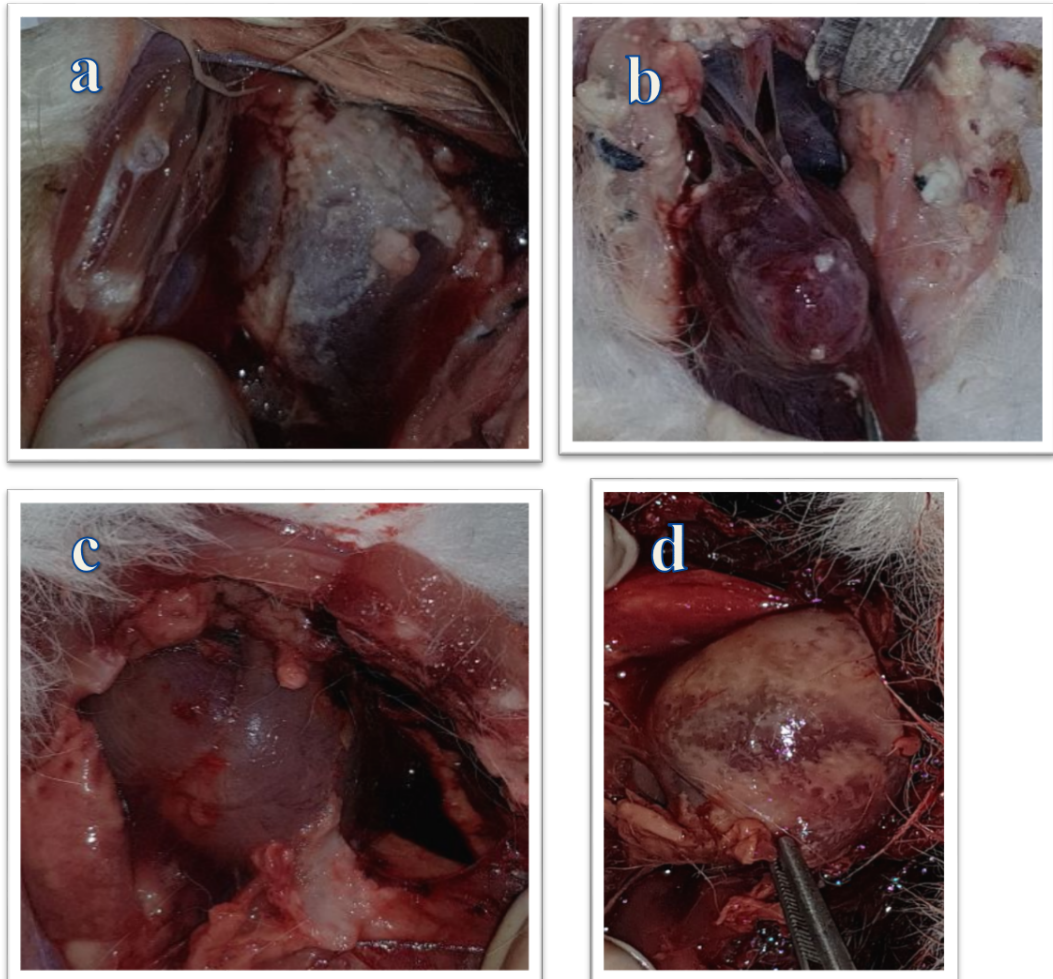
Kemajuan teknologi pada bedah jantung kongenital memungkinkan dilakukannya prosedur operatif bertahap dengan memanfaatkan bioprotesa. Bioprotesa ini mempunyai umur tertentu sehingga membutuhkan penggantian dalam interval waktu tertentu. Hal ini menimbulkan masalah baru pada pasien bedah jantung anak. Pasien-pasien yang menjalani operasi jantung terbuka kedua atau resternotomi meningkat jumlahnya dalam 15 tahun terakhir. Laporan mengenai komplikasi resternotomi khususnya cedera pada jantung dan pembuluh darah besar meningkat lebih dari 25%.<sup>1</sup>

Sebuah penelitian melaporkan bahwa komplikasi yang muncul pada pasien resternotomi sangat dipengaruhi oleh prosedur sternotomi yang pertama. Cedera pada jaringan epikardium serta drainase produk darah yang tidak adekuat dari rongga mediastinum dapat menyebabkan terjadinya adhesi. Dalam penelitian ini mereka melaporkan dari 55 pasien yang menjalani operasi jantung 41 di antaranya rongga perikardiumnya ditu-

tup dengan menggunakan *artificial materials* (*Dacrony Gortex*). Dengan prosedur ini dilaporkan angka kejadian adhesi pada pasien menurun secara signifikan ( $p < 0,001$ ).<sup>1,2</sup>

Beberapa penelitian dilakukan untuk mengetahui prosedur yang dapat mengurangi perlengketan dan mengurangi reaksi inflamasi antar organ akibat trauma pembedahan. Salah satunya adalah dengan menggunakan asam hialuronat. Asam hialuronat adalah komponen glikosaminoglikan yang bertanggung jawab sebagai pelumas pada jaringan dan organ yang bergerak dengan cara mengikat air. Asam hialuronat secara eksperimental sudah terbukti dapat mengurangi risiko perlengketan pada operasi di bedah abdomen serta ortopedi namun belum terbukti secara ilmiah dapat mengurangi risiko perlengketan pada operasi jantung dan pembuluh darah besar.<sup>3</sup>

Pada penelitian eksperimental ini dilakukan intervensi pada perawatan pasca operasi dengan memberikan asam hialuronat kepada hewan coba kelinci *New Zealand Oryctolagus cuniculus* untuk mengetahui per-



**Gambar 1.** Jaringan jantung yang mengalami adhesi (a) tampak adhesi > 50% area dan adhesi sulit dibebaskan dengan diseksi tumpul, (b) tampak adhesi < 50% area dan adhesi dapat dibebaskan dengan diseksi tumpul, (c) tampak adhesi minimal dan dapat dibebaskan dengan diseksi tumpul, (d) tidak tampak adhesi

bedaan perlengketan epikardium pasca operasi perikardiotomi dan sebagai upaya meminimalkan terjadinya komplikasi pada pasien yang menjalani operasi ulang prosedur operasi jantung terbuka.<sup>4,5</sup>

## 2. Metode Penelitian

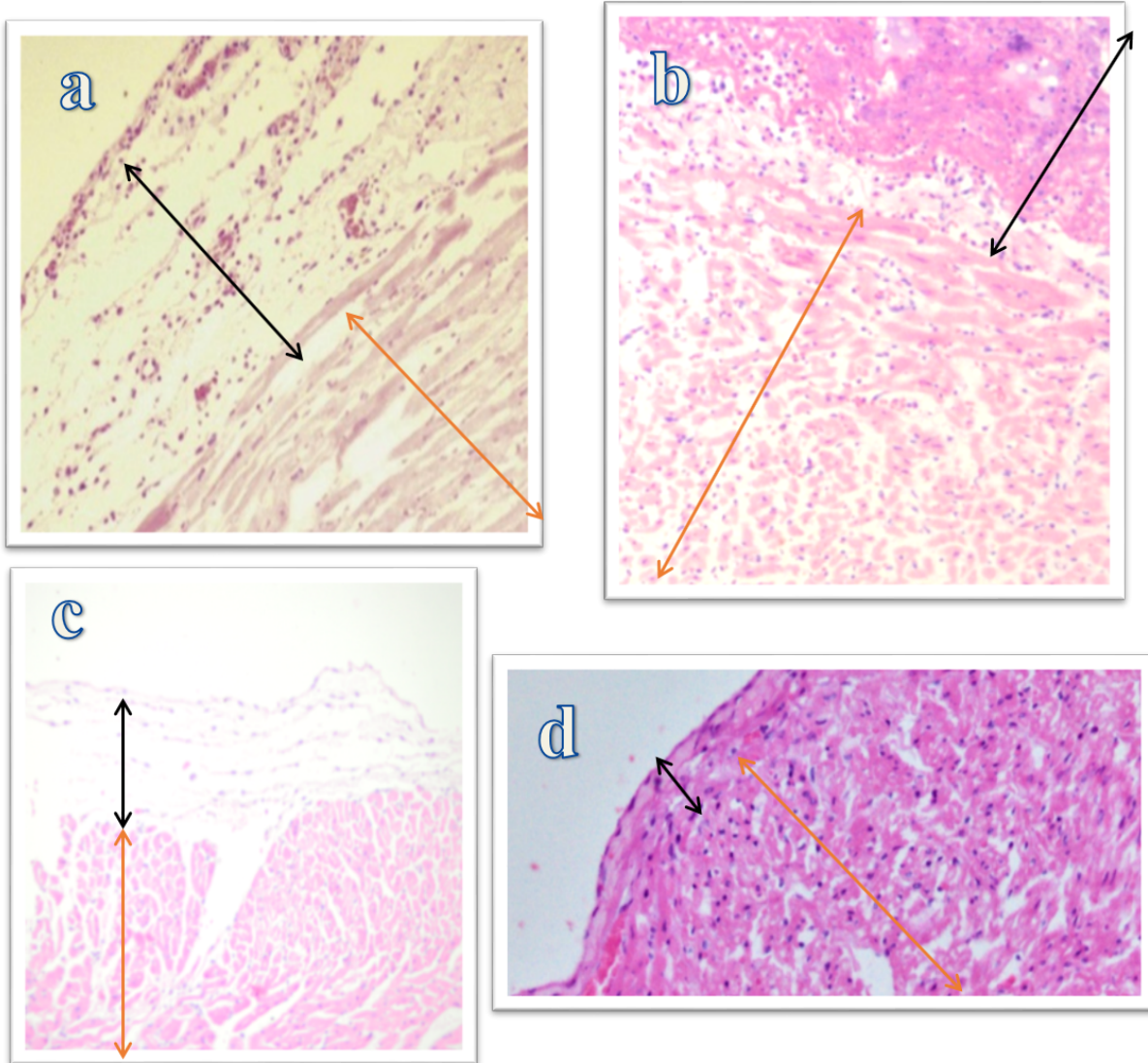
Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* dengan menggunakan binatang coba kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) dengan pendekatan *Pre Test-Post Test Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Fakultas kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Pelaksanaan penelitian dilakukan mulai bulan Januari 2018 hingga Maret 2018. Sampel menggunakan kelinci jenis New Zealand Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Perhitungan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus Federer. Dari hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel adalah minimal 16 ekor kelinci. Untuk menilai distribusi data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov test*. Untuk mengetahui

perbedaan antar kelompok analisis statistik yang digunakan adalah *Mann Whitney Test*. Tingkat kemaknaan statistik yang digunakan sebesar 95% ( $p < 0,05$ ).

## 3. Hasil dan Pembahasan

Sampel terbagi menjadi dua kelompok. Sebanyak 8 ekor kelinci mendapat perlakuan pemberian asam hialuronat pada jaringan epikardium setelah dilakukan sternotomi, sedangkan delapan ekor tidak mendapat perlakuan. Semua hewan coba dapat melalui prosedur operasi dengan baik tanpa komplikasi post operasi yang serius. Selama pengamatan kurang lebih 8 minggu tidak didapatkan adanya abnormalitas pada hewan coba.

Uji homogenitas varians hasil skor adhesi menunjukkan  $p = 0,335$ . Analisis komparasi atau uji beda dilanjutkan dengan *Mann Whitney Test*. Pada hasil uji komparasi *Mann Whitney Test* didapatkan  $p = 0,009 (< 0,05)$ . Hal tersebut menunjukkan ada perbedaan bermakna antara skor ketahanan adhesi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan asam hialuronat. Nilai *Adhesion Tenacity Score* pada kelompok kontrol ( $2,25 \pm 0,77$ )



**Gambar 2.** Histopatologi jaringan hewan coba yang mengalami adhesi epikardium (a) Tampak miokardium dilapisi jaringan ikat fibrosa tebal, (b) Jaringan ikat fibrosa yang bercampur dengan sel-sel radang polimorfonuklear, (c) Tampak miokardium dilapisi jaringan ikat fibrosa tipis, (d) Jaringan ikat fibrosa yang dilapisi mesotel, (⇕) adalah jaringan ikat fibrosa, (⇓) adalah jaringan miokardium

yang mengalami proses adhesi dibanding dengan kelompok perlakuan ( $1,25 \pm 0,46$ ) yang mengalami adhesi menunjukkan bahwa kejadian adhesi akan menurun pada kelompok yang mendapat perlakuan asam hialuronat. Pemberian asam hialuronat sebagai anti adhesi pada operasi perikardiotomi pada penelitian ini mengakibatkan *Adhesion Tenacity Score* menurun cukup signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Hal serupa ditemukan pada pengukuran *Adhesion Tissue Thickness*. Uji homogenitas varians menunjukkan  $p = 0,08$ . Pada hasil uji komparasi dengan Mann Whitney Test didapatkan  $p = 0,04$  ( $< 0,05$ ). Hal tersebut menunjukkan ada perbedaan bermakna antara *Adhesion Tissue Thickness* kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan asam hialuronat. Hasil pengamatan ini menunjukkan asam hialuronat juga signifikan mengurangi ketebalan jaringan adhesi pada pemeriksaan histopatologi hewan coba yang diberi perlakuan. Hasil pengukuran

selengkapnya dapat dilihat di Tabel 1.

Trauma pada jaringan perikardium dan otot jantung akibat pembedahan akan memicu terjadinya kerusakan sel stroma, sel mast, dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Cedera akibat pembedahan akan menyebabkan sel-sel mast melepaskan histamin dan kinin yang akan lebih lanjut meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menginduksi pelepasan zat vasoaktif, menyebabkan terjadinya inflamasi dan jaringan eksudat.

Peningkatan permeabilitas pembuluh darah menyebabkan peningkatan deposit dari fibrin, leukosit dan makrofag yang akan melepaskan sitokin pro inflamasi.<sup>2,5</sup> Pada keadaan normal jaringan fibrin yang terbentuk akibat trauma pembedahan akan terdegradasi oleh fibrinolitik yang ada dalam tubuh selain itu jaringan yang rusak akan diperbaiki oleh PAA (*Plasminogen Activating Activity*). Pada proses adhesi kerja dari fibrinolitik dan PAA (*Plasminogen Activating Activity*)



**Tabel 1.** Hasil analisa Perbandingan *Adhesion Tenacity Score* dan *Adhesion Tissue Thickness* pada Jaringan Kontrol dan Perlakuan

| Parameter                          | Kontrol (n=8) | Perlakuan (n=8) |
|------------------------------------|---------------|-----------------|
| <i>Adhesion Tenacity Score</i> *   | 2,25± 0,77    | 1,25±0,46       |
| <i>Adhesion Tissue Thickness</i> * | 88,98±30,64   | 40,24±17,5      |

\*Uji *Mann Whitney*,  $p < 0,05$ 

akan dihambat oleh sitokin pro-inflamasi yang menghasilkan *plasminogen activity inhibitor* (PAI)-1 and 2 serta menurunkan aktifitas dari agen-agen fibrinolitik sehingga menyebabkan terbentuknya jaringan fibrosa di antara dua jaringan yang menyebabkan terjadinya adhesi. Beberapa sitokin yang berperan dalam proses terjadinya adhesiogenesis adalah *transforming-growth-factors* (TGF)- $\beta$  dan *vascular endothelial growth factors* (VEGF) yang berperan meningkatkan formasi dan proses remodeling pembuluh darah.<sup>2,5-7</sup>

Asam hialuronat mencegah adhesi dengan cara mengurangi trauma pada lapisan serosa pada perikardium dan epikardium dengan cara melapisi permukaannya sehingga kedua permukaan ini tidak menempel satu dengan lainnya. Selain itu, asam hialuronat juga dilaporkan menekan proses inflamasi dengan cara menghambat pelepasan protease leukosit dan radikal oksigen dari makrofag, menghambat pembentukan fibrin dan mempercepat proses remotesothelialisasi.<sup>5,8</sup>

#### 4. Kesimpulan

*Adhesion Tenacity Score* dan *Adhesion Tissue Thickness* yang dihitung dalam pengamatan antara kelompok yang diberi asam hialuronat dan tanpa asam hialuronat menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Pemberian anti adhesi berupa asam hialuronat dapat dipertimbangkan pada kasus operasi perikardiotomi sebagai terapi tambahan akan memberikan efek anti adhesi. Diharapkan dengan pemberian asam hialuronat ini dapat mengurangi adhesi paska perikardiotomi sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada saat dilakukan reoperasi.

#### Daftar Pustaka

1. Elahi MM, Kirke R, Lee D, Dhannapuneni RRV, Hickey MSJ. The complications of repeat median sternotomy in paediatrics: six-months follow-up of consecutive cases. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2005;4(4):356–359.
2. Haensig M, Mohr FW, Rastan AJ. Bioresorbable adhesion barrier for reducing the severity of postoperative cardiac adhesions: Focus on REPEL-Cv®. *Medical devices (Auckland, NZ)*. 2011;4(1):17–25.
3. Mitchell JD, Lee R, Hodakowski GT, Neya K, Harringer W, Valeri CR, et al. Prevention of postoperative pericardial I adhesions with a coating solution. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1994;107(6):1481–1488.
4. Ten Broek R, Kok-Krant N, Bakkum E, Bleichrodt R, Van Goor H. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2012;19(1):12–25.
5. Himeda Y, Yanagi S, Kakema T, Fujita F, Umeda T, Miyoshi T. Adhesion preventive effect of a novel hyaluronic acid gel film in rats. *Journal of international medical research*. 2003;31(6):509–516.
6. Mitchell JD, Lee R, Neya K, Vlahakes GJ. Reduction in experimental pericardial adhesions using a hyaluronic acid bioabsorbable membrane. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1994;8(3):149–152.
7. Son KH, Noh I, Won J, Son HS. The Effect of Adhesion Barriers in Preventing Pericardial Adhesion Depending on the Type of Barrier: Solution Type versus Film Type. 2011;15:22–27.
8. Feharsal Y, Gynecol O. Adhesion prevention in operative laparoscopy, (August). 2016;.