

**KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN EFEK SKLEROSIS VASKULAR DENGAN AGEN  
POLIDOKANOL, SALIN HIPERTONIK, DAN GLISEROL: STUDI  
PATOLOGI ANATOMI PADA BINATANG PERCOBAAN KELINCI  
JAWA (*LEPUS NIGRICOLLIS*)**

***COMPARISON OF THE EFFECTS OF VASCULAR SCLEROSIS  
WITH THE AGENTS POLIDOCANOLA, HYPERTONIC SALINE,  
AND GLYCEROL: ANATOMIC PATHOLOGY STUDY IN  
EXPERIMENTAL ANIMALS JAVA RABBITS (*LEPUS  
NIGRICOLLIS*)***



**dr. HARLAN  
C045192003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP 1)  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



**KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN EFEK SKLEROSIS VASKULAR DENGAN AGEN  
POLIDOKANOL, SALIN HIPERTONIK, DAN GLISEROL: STUDI  
PATOLOGI ANATOMI PADA BINATANG PERCOBAAN KELINCI  
JAWA (*LEPUS NIGRICOLLIS*)**

***COMPARISON OF THE EFFECTS OF VASCULAR SCLEROSIS  
WITH THE AGENTS POLIDOCANOLA, HYPERTONIC SALINE,  
AND GLYCEROL: ANATOMIC PATHOLOGY STUDY IN  
EXPERIMENTAL ANIMALS JAVA RABBITS (*LEPUS  
NIGRICOLLIS*)***

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

dr. HARLAN

C045192003

PEMBIMBING:

dr. Mulawardi, Sp.B, Subsp. BVE(K)

dr. Tom C. H. Adriani, Sp.B, BVE(K)

dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp. PA

dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp. MK(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### PERBANDINGAN EFEK SKLEROSIS VASKULAR DENGAN AGEN POLIDOKANOL, SALIN HIPERTONIK, DAN GLISEROL: STUDI PATOLOGI ANATOMI PADA BINATANG PERCOBAAN KELINCI JAWA (*LEPUS NIGRICOLLIS*)

Disusun dan diajukan oleh

**HARLAN  
C045192003**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas  
Kedokteran  
Universitas Hasanuddin pada tanggal 26 Januari 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

dr. Mulawardi, Sp.B. Subsp. BVE(K)  
NIP: 19760112 200604 1 020

Pembimbing Pendamping

dr. Firdaus Hamid, Ph.D. Sp. MK(K)  
NIP: 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi

Dr.  
NIP



Ind. Sp.B. Sp.BP-RE

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP: 19680530 199603 2 001

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, dr. Mulawardi, Sp. B, Subsp. BVE(K), dr. Tom Ch Adriani Sp. B, Subsp. BE(K), dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp. PA, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp. MK(K), sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; dr. Agussalim Bukhari, MClinMed, PhD, Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk , sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah, Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP-RE sebagai Ketua Program Studi dan dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp, BD(K) sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.



Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah terutama Marlina Rajab dan

Nunung Mujiwiyanti (alm) yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada dr. Ashy Amelia Arista A., dr Ahmad Mikhail Ibrahim, dr. Andi Ichsan Makkawaru, dan teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Januari 2020, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada Ayahanda Sulaeman, Ibunda Hadra, Istri saya dr. Maghfirah, dan Anak-anak saya Abizar dan Attar yang senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Makassar, Januari 2023  
Yang menyatakan,

dr. Harlan



## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Pendekatan terapeutik terhadap varises terdiri dari pembedahan, ablasi laser, dan skleroterapi. Penggunaan agen sklerosis seperti bleomycin, polidocanol, dan etanol dapat menjadi pilihan pada kasus varises berulang. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas polidocanol, larutan garam hipertonik, dan gliserol sebagai agen sklerosan pada model hewan.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada 24 ekor kelinci *Lepus nigricollis* (48 telinga), dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan: polidocanol (kelompok I, n=16), larutan garam hipertonik (kelompok II, n=16), dan gliserol (kelompok 3, n=16). Semua hewan mendapat pengobatan dengan cara disuntik pada vena dorsal di belakang telinga, kemudian vena dibendung 10 menit kemudian. Sampel biopsi jaringan punch diambil untuk pemeriksaan histopatologi standar kemudian diambil dari pembuluh darah selama 60 menit, 24 jam, 7 hari, dan 45 hari, secara merata pada masing-masing kelompok. Tingkat keparahan perubahan histopatologis dinilai berdasarkan inflamasi, proliferasi, penyempitan lumen, dan fibrosis vaskular.

**Hasil:** Tidak ada perbedaan derajat inflamasi, proliferasi, penyempitan lumen, atau fibrosis pada waktu pengukuran yang berbeda. Korelasi positif dan signifikan ditemukan antara peradangan, proliferasi pembuluh darah, dan fibrosis dengan semua agen sklerosis ( $p < 0,005$ ). Tidak ada korelasi yang signifikan antara penyempitan lumen dengan agen sklerosis ( $p > 0,005$ ).

**Kesimpulan:** Polidocanol, larutan garam hipertonik, dan gliserol memiliki efektivitas yang serupa dengan agen sklerosis *in vivo* dalam hal tingkat peradangan, proliferasi pembuluh darah, dan fibrosis. Namun, hampir semua perubahan histopatologi berkorelasi signifikan dengan polidocanol, larutan garam hipertonik, dan gliserol seiring berjalannya waktu.

**Kata Kunci:** Varises Vena, Larutan Saline, Gliserol, Larutan Sclerosing.



## **ABSTRACT**

**Background:** Therapeutic approaches to varicose veins consist of surgery, laser ablation, and sclerotherapy. The use of sclerosing agents such as bleomycin, polidocanol, and ethanol can be an option in cases of recurrent varicose veins. This study aimed to assess the effectiveness of polidocanol, hypertonic saline, and glycerol as sclerosant agents in an animal model.

**Methods:** This was an experimental study on 24 *Lepus nigricollis* rabbits (48 ears), divided into three treatment groups: polidocanol (group I, n=16), hypertonic saline (group II, n=16), and glycerol (group 3, n=16). All animals received treatment by injection into the dorsal vein behind the ear, then vein damming 10 minutes later. Punch tissue samples for standard histopathological examination were then taken from blood vessels for 60 minutes, 24 hours, 7 days, and 45 days, evenly in each group. The severity of histopathology changes was scored by inflammation, proliferation, luminal narrowing, and vascular fibrosis.

**Result:** No differences existed in the degree of inflammation, proliferation, luminal narrowing, or fibrosis at different measurement times. A positive and significant correlation was found between inflammation, vascular proliferation, and fibrosis with all sclerosing agents ( $p < 0.005$ ). No significant correlation existed of luminal narrowing with any sclerosing agent ( $p > 0.005$ ).

**Conclusion:** Polidocanol, hypertonic saline, and glycerol had similar effectivity as sclerosing agents in vivo concerning the degree of inflammation, vascular proliferation, and fibrosis. However, almost all histopathology changes significantly correlated with polidocanol, hypertonic saline, and glycerol over time.

**Keywords:** Varicose Veins, Saline Solution, Glycerol, Sclerosing Solutions.



## DAFTAR ISI

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| Lembar Pengesahan .....           | i    |
| Kata Pengantar.....               | ii   |
| Abstrak.....                      | iii  |
| Daftar Isi .....                  | vi   |
| Daftar Gambar .....               | viii |
| Daftar Tabel .....                | ix   |
| Daftar Grafik.....                | x    |
| Daftar Singkatan .....            | xi   |
| BAB I PENDAHULUAN.....            | 1    |
| I.1 Latar Belakang Masalah.....   | 1    |
| I.2 Rumusan Masalah .....         | 2    |
| I.3 Tujuan Penelitian .....       | 2    |
| I.3.1 Tujuan Umum .....           | 2    |
| I.3.1 Tujuan Khusus .....         | 2    |
| I.4 Manfaat Penelitian .....      | 3    |
| I.5 Keaslian Penelitian.....      | 3    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....     | 4    |
| II.1 Telaah Pustaka .....         | 4    |
| II.1.1 Penyakit Vena Kronik ..... | 4    |
| II.1.1.1 Definisi .....           | 4    |
| II.1.1.2 Etiologi .....           | 5    |
| II.1.1.3 Patofisiologi .....      | 6    |
| II.1.1.4 Klasifikasi .....        | 8    |
| II.1.1.5 Diagnosis .....          | 10   |
| II.1.1.6 Tatalaksana .....        | 16   |
| II.1.2 Skeloterapi .....          | 18   |
| II.1.2.1 Polidokanol .....        | 19   |
| II.1.2.2 Salin Hipertonik .....   | 23   |
| II.1.2.3 Gliserol.....            | 26   |
| II.1.3 Model Teliga Kelinci.....  | 29   |



|   |    |
|---|----|
| II.2 Kerangka Teori .....                                       | 31 |
| II.3 Kerangka Konseptual.....                                   | 32 |
| II.4 Hipotesis Penelitian .....                                 | 33 |
| BAB III METODE PENELITIAN .....                                 | 34 |
| III.1 Desain Penelitian.....                                    | 34 |
| III.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....                         | 34 |
| III.2.1 Tempat Penelitian.....                                  | 34 |
| III.2.2 Waktu Penelitian .....                                  | 34 |
| III.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....                      | 34 |
| III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....                        | 34 |
| III.5 Bahan Penelitian.....                                     | 36 |
| III.6 Cara Penelitian .....                                     | 36 |
| III.7 Analisis Data .....                                       | 38 |
| III.8 Jadwal Penelitian.....                                    | 38 |
| III.9 Pertimbangan Etik .....                                   | 38 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN .....                                   | 39 |
| IV.1 Hasil Penelitian .....                                     | 39 |
| IV.1.1 Perlakuan berdasarkan kreteria inflamasi.....            | 39 |
| IV.1.2 Perlakuan berdasarkan kreteria proliferasi vascular..... | 41 |
| IV.1.3 Perlakuan berdasarkan kreteria penyempitan lumen.....    | 43 |
| IV.1.4 Perlakuan berdasarkan kreteria fibrosis.....             | 45 |
| IV.1.5 Histopatologi .....                                      | 51 |
| IV.2 Pembahasan.....  | 53 |
| IV.3 Kekuatan dan Kelemahan .....                               | 58 |
| BAB V PENUTUP .....   | 59 |
| V.1 Kesimpulan.....   | 59 |
| V.2 Saran.....  | 59 |
| LAMPIRAN .....  | 60 |
| DAFTAR PUSTAKA.....   | 97 |



## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| <b>Gambar 1.</b> Telagiektasis atau <i>spider vein</i> .....                        | 4  |
| <b>Gambar 2.</b> Varises asimtomatik pada vena saphena magna.....                   | 10 |
| <b>Gambar 3.</b> Korona phlebectatica disertai edema.....                           | 11 |
| <b>Gambar 4.</b> Wanita dengan insufisiensi vena dan atrofi blanche.....            | 12 |
| <b>Gambar 5.</b> Hiperpigmentasi .....  | 12 |
| <b>Gambar 6.</b> Eksima pada vena .....   | 13 |
| <b>Gambar 7.</b> Sel endotel yang rusak sebagian dengan thrombosis .....            | 21 |
| <b>Gambar 8.</b> Regenerasi endotel .....   | 21 |
| <b>Gambar 9.</b> Rekanalisasi luminal .....   | 22 |
| <b>Gambar 10.</b> Pembentukan kabel fibrosis.....                                   | 22 |
| <b>Gambar 11.</b> Sel-sel endotel dan struktur dinding pembuluh darah homogen ..... | 24 |
| <b>Gambar 12.</b> Pembentukan trombus pada penampang pembuluh darah .....           | 27 |
| <b>Gambar 13.</b> Rekanalisasi luminal .....  | 28 |
| <b>Gambar 14.</b> Ilustrasi skema pembuluh darah utama di telinga .....             | 30 |
| <b>Gambar 15.</b> Histopatologi setelah pemberian Gliserol .....                    | 51 |
| <b>Gambar 16.</b> Histopatologi setelah pemberian hipertonik saline .....           | 51 |
| <b>Gambar 17.</b> Histopatologi setelah pemberian Polidokanol.....                  | 52 |



## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabel 1.</b> Klasifikasi CEAP untuk penyakit vena kronik .....                       | 8  |
| <b>Tabel 2.</b> Sistem skoring yang digunakan untuk menilai perubahan histologi.....    | 37 |
| <b>Tabel 3.</b> Distribusi derajat inflamasi berdasarkan perlakuan .....                | 39 |
| <b>Tabel 4.</b> Hasil uji perbandingan inflamasi .....                                  | 41 |
| <b>Tabel 5.</b> Distribusi proliferasi pembuluh darah berdasarkan perlakuan .....       | 41 |
| <b>Tabel 6.</b> Hasil uji perbandingan proliferasi vaskuler berdasarkan perlakuan ..... | 42 |
| <b>Tabel 7.</b> Distribusi frekuensi penyempitan pembuluh darah .....                   | 43 |
| <b>Tabel 8.</b> Hasil uji perbandingan penyempitan lumen berdasarkan perlakuan .....    | 45 |
| <b>Tabel 9 .</b> Distribusi frekuensi fibrosis berdasarkan perlakuan.....               | 45 |
| <b>Tabel 10.</b> Hasil uji perbandingan fibrosis berdasarkan perlakuan .....            | 47 |
| <b>Tabel 11.</b> Hasil uji perbandingan agen sklerosan berdasarakan waktu .....         | 48 |
| <b>Tabel 12.</b> Hasil uji perbandingan agen sklerosan berdasarakan waktu .....         | 49 |
| <b>Tabel 13.</b> Hasil uji perbandingan agen sklerosan berdasarakan skoring .....       | 50 |



## DAFTAR GRAFIK

|   |    |
|---|----|
| <b>Grafik 1.</b> Skor inflamasi berdasarkan perlakuan .....                 | 40 |
| <b>Grafik 2.</b> Skor proliferasi pembuluh darah berdasarkan perlakuan..... | 42 |
| <b>Grafik 3.</b> Skor penyempitan pembuluh darah.....                       | 44 |
| <b>Grafik 4 .</b> Skor fibrosis berdasarkan perlakuan .....                 | 46 |
| <b>Grafik 5.</b> Skor agen sklerosan berdasarkan waktu perlakuan.....       | 47 |
| <b>Grafik 6.</b> Skor total agen berdasarkan perlakuan.....                 | 50 |



## DAFTAR SINGKATAN

|              |   |
|--------------|---|
| <i>DVT</i>   | : <i>Deep Vein Thromboosis</i>                        |
| <i>PAD</i>   | : <i>Peripheral Arterial Disease</i>                  |
| <i>THBD</i>  | : <i>Thrombomodulin</i>                               |
| <i>MTHFR</i> | : <i>Metiletetrahidrofolat Reduktase</i>              |
| <i>CEAP</i>  | : <i>Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology</i> |
| <i>DUS</i>   | : <i>Duplex Ultrasound</i>                            |
| <i>CT</i>    | : <i>Computed Tomography</i>                          |
| <i>MR</i>    | : <i>Magnetic Resonance</i>                           |
| <i>STS</i>   | : <i>Sodium Tetradecyl Sulfate</i>                    |
| <i>FDA</i>   | : <i>Food and Drug Administration</i>                 |
| <i>GC</i>    | : <i>Chromated Glycerine</i>                          |
| <i>POL</i>   | : <i>Polidokanol</i>                                  |
| <i>HE</i>    | : <i>Hematoxyline Eosyn</i>                           |
| <i>LPB</i>   | : <i>Lapangan Pandang Besar</i>                       |
| <i>HPF</i>   | : <i>High Power Field</i>                             |
| <i>HS</i>    | : <i>Hypertonic Saline</i>                            |



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang Masalah

Varises adalah keadaan dimana vena superfisial mengalami dilatasi, pemanjangan dan berkelok-kelok dengan fungsi katup yang abnormal dan dapat terjadi pada bagian tubuh manapun, namun lebih banyak ditemukan di daerah tungkai bawah, dikarenakan peningkatan tekanan saat berdiri atau berjalan, serta pada saat tungkai bawah menopang berat badan, yang dapat meningkatkan tekanan pada pembuluh darah vena dibagian tungkai bawah (AlGhamdi, 2014). Varises merupakan salah satu manifestasi dari penyakit vena kronis yang meliputi telangiectasia (*spider veins*), vena retikularis, edema, hiperpigmentasi, lipodermatosklerosis dan ulkus vena (Eberhardt, 2014).

Penyakit vena kronis terjadi pada 50% populasi diseluruh dunia sedangkan varises memiliki prevalensi 10-30% dari seluruh populasi dimana 50% tempat predileksi pada ekstremitas bawah (Roseli, 2019, Callam, 1994, Youn, 2019). Usia, jenis kelamin, kehamilan, merokok dan obesitas menjadi faktor risiko terjadinya varises (Yun, 2018). Studi Mohammad menyatakan usia berisiko terjadi pada rentang 21-30 tahun (33,75%) dan 41-50 tahun (32,5%) sedangkan kelompok pria (91,25%) lebih berisiko dibandingkan dengan wanita (8,75%) (Mohammad, 2019). Hal ini tidak sesuai dengan studi Beebe-Dimmer didapatkan varises terjadi lebih sering pada kelompok wanita (73%) dibandingkan pria, hal ini disebabkan kehamilan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya varises [Beebe-Dimmer, 2005]. Studi meta analisis oleh Ismail menyatakan pada wanita dengan riwayat kehamilan memiliki risiko lebih besar terjadinya varises dibandingkan wanita tanpa riwayat kehamilan (OR 1,82) (Ismail, 2016).

Pendekatan terapi dalam penanganan varises terdiri dari bedah terbuka dan skleroterapi (Evans, 1999). Berdasarkan *European Society for Vascular Surgery* skleroterapi masih menjadi pilihan pertama pada kasus varises sebagai terapi dari insufisiensi vena kronis (Wittens, 2015). Skleroterapi memiliki risiko tidak jauh berbeda (47%) dibandingkan dengan terapi pembedahan



(54%) dengan angka rekanalisasi sebesar 51% periode 1 tahun (Kremastiotis, 2020; Venormo, 2016). Penggunaan agen sklerosan baik agen busa, osmotik, maupun kimia dapat menjadi pilihan pada kasus varises rekuren karena dapat diaplikasikan secara berulang dengan biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan terapi lainnya dan dapat dijadikan sebagai terapi ajuvan (Wittens, 2015). Polidokanol sebagai agen sklerosan dilaporkan memiliki keberhasilan hingga 98% pada 12 minggu pasca penggunaan (Zheng, 2018). Kerusakan endotel maksimal terjadi 30 menit sampai 4 hari setelah injeksi salin hipertonic, setelah itu pembuluh darah yang diinjeksikan terjadi proses reparatif atau fibrotik. Tidak ada reaksi sistemik dan sebagian besar perubahan pigmentasi pascasklerosis teratasi dalam 3 sampai 4 bulan. Gliserol kromatid 72% telah luas digunakan dengan disuntikkan ke dalam vena marginal telinga kelinci, menghasilkan efek klinis dan trombosis histologis yang berlangsung hanya 2 sampai 8 hari. (Goldman, M. P., & Guex, J.-J., 2017) Oleh sebab itu peneliti tertarik untuk menilai efektifitas polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol sebagai agen sklerosan.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu bagaimana efektifitas polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol sebagai agen sklerosan?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui efektifitas polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol sebagai agen sklerosan.

### **I.3.1 Tujuan Khusus**

1. Membandingkan pengaruh injeksi polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol terhadap inflamasi darah pada hewan coba Kelinci Jawa (*Lepus nigricollis*)
2. Membandingkan pengaruh injeksi polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol terhadap proliferasi vaskular pada hewan coba Kelinci Jawa (*Lepus nigricollis*)



3. Membandingkan pengaruh injeksi polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol terhadap penyempitan pembuluh darah pada hewan coba Kelinci Jawa (*Lepus nigricollis*)
4. Membandingkan pengaruh injeksi polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol terhadap fibrosis pada hewan coba Kelinci Jawa (*Lepus nigricollis*)

#### **I.4 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk mempertimbangkan jenis agen yang tepat pada skleroterapi untuk kasus varises.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah mengenai efektifitas polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol sebagai agen sklerosan.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai efektifitas polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol sebagai agen sklerosan.

#### **I.5 Keaslian Penelitian**

Peneliti belum pernah menemukan penulisan karya ilmiah yang sejenis tentang efektifitas polidokanol, salin hipertonic, dan gliserol sebagai agen sklerosan.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Telaah Pustaka

##### II.1.1 Penyakit Vena Kronik

###### II.1.1.1 Definisi

Varises atau vena varikosa adalah vena subkutan yang berdilatasi paling tidak sebesar 3 mm ketika diukur pada pasien dengan posisi tegak. Varises adalah bagian dari gangguan vena kronis yang berkisar dari telangiectasis, juga dikenal sebagai *spider vein* (kurang dari 1 mm), vena retikular (1-3 mm), hingga insufisiensi vena kronik, yang termasuk edema, hiperpigmentasi, dan ulkus vena. (Raetz, 2019) Kondisi ini dapat menyebabkan rasa sakit, rasa terbakar yang tidak nyaman, gatal, juga rasa berat, kram dan bengkak pada kaki. (Tisi, 2006)



**Gambar 1.** Telangiectasis atau *spider vein* (panah hitam) adalah vena superfisial yang berdilatasi kurang dari 1 mm. Terdapat pada 43% pria dan 55% wanita.

Vena retikuler (panah putih) berdiameter 1 hingga 3 mm)

Walaupun seringkali hanya dikira sebagai masalah kosmetik, vena varikosa dapat menyebabkan ulserasi pada 20% individu dan berhubungan dengan risiko kesehatan lainnya. Pasien dengan vena varikosa juga mempunyai risiko lima kali lebih besar untuk mengalami trombosis vena dalam (DVT). Selain itu, juga terdapat

1 dengan penyakit arteri perifer (PAD) dan penyakit vaskular lainnya. (2018)



### II.1.1.2 Etiologi

Gangguan pada vena yang menyebabkan refluks valvular diduga sebagai penyebab utama terjadinya vena varikosa. Etiologi dari penyakit merupakan kontribusi dari faktor genetik, faktor hemodinamik, dan faktor dinding vena. (Raetz, 2019)

Faktor risiko terjadinya varises meliputi riwayat keluarga dengan penyakit vena, jenis kelamin perempuan, usia lanjut, peningkatan tekanan intra-abdominal kronis akibat obesitas, kehamilan, konstipasi kronik, atau tumor, berdiri lama, dan trombosis vena dalam yang menyebabkan kerusakan pada katup dan revaskularisasi sekunder. (Raetz, 2019)

- Riwayat keluarga

Kelemahan dinding vena dan katup mempunyai tendensi untuk diturunkan secara familial. Pada pasien dengan riwayat keluarga, vena akan berdilatasi pada keadaan tekanan vena normal dan akan menyebabkan inkompetensi katup. (Khan, 2019) Risiko vena varikosa pada anak-anak dengan orang tua yang mengalami varises adalah 90%. Jika varises hanya terdapat pada salah satu orang tua, risikonya mencapai 60% pada anak perempuan dan 25% pada anak laki-laki. (Pedrycz, 2016)

- Jenis kelamin

Berbagai literatur dan penelitian klinis yang telah dilakukan di berbagai negara menyatakan bahwa vena varikosa adalah penyakit yang menyerang wanita tiga kali lebih sering dibandingkan pria. Faktor hormonal menjadi salah satu penyebab dari peningkatan insiden pada wanita, meliputi perubahan hormonal yang terjadi pada saat menarke, menstruasi, kehamilan, laktasi dan menopause. Efek hormonal ini, terutama pada progesterone, menyebabkan kelemahan pada dinding vena dan meningkatkan kerentanan terhadap trombosis vena dalam. Kehamilan yang juga memengaruhi aliran darah vena juga merupakan salah satu faktor. (Khan, 2019)

Usia

Usia adalah salah satu faktor dari terjadinya vena varikosa. Puluhan penelitian di negara barat menunjukkan bahwa vena varikosa adalah



penyakit yang menyerang usia pertengahan. (Khan, 2019) Vena varikosa sangat jarang terjadi pada anak-anak, dimana insidensnya pada pasien berusia 60 tahun sebesar enam kali lebih tinggi dibandingkan dengan usia 30 tahun. (Pedrycz, 2016)

- Peningkatan tekanan intra-abdominal  
Jika terjadi peningkatan tekanan intra-abdomen yang diakibatkan oleh obesitas, kehamilan, konstipasi kronik, ataupun tumor, tekanan tersebut akan diteruskan secara kaudal dan menyebabkan distensi dari vena ekstremitas dan menyebabkan inkompetensi katup. (Jacobs, 2017)
- Berdiri lama  
Pekerjaan yang mengharuskan seseorang untuk berdiri selama beberapa jam menjadi salah satu faktor predisposisi terjadinya vena varikosa akibat stasis vena. (Khan, 2019)
- Obesitas  
Individu dengan peningkatan berat badan sebesar 20% menjadi rentan terhadap insufisiensi vena. Kelebihan berat badan membebani kedua tungkai, dan menghalangi pergerakan. Akibatnya, aliran darah vena menjadi terganggu. Obesitas meningkatkan risiko varises, terutama pada pasien perempuan. (Pedrycz, 2016)

### II.1.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi dari vena varikosa melibatkan predisposisi genetik, inkompetensi katup, dinding vaskular yang melemah, dan peningkatan tekanan intravena. Pada sebagian besar kasus, disfungsi vaskular disebut sebagai penyebab dari penurunan elastisitas pada dinding vena, disertai dengan kegagalan katup. (Raetz, 2019)

Aliran darah pada sistem vena bergantung pada katup dan pompa otot untuk mengembalikan darah menuju jantung dan melawan gravitasi. Pada keadaan fisiologis, aliran vena mengalir dari sistem vena superfisial menuju sistem vena

n secara proksimal menuju vena sentral dengan arah dari kaudal menuju Vena mempunyai katup yang ketika berfungsi dengan baik, akan menghambat aliran kranial dan mencegah refluks. Dilatasi dari vena dapat



disebabkan oleh kegagalan katup ini pada ekstremitas bawah, menyebabkan aliran terbalik dari sistem dalam menuju superfisial melalui *saphenofemoral junction* dan vena perforator kolateral. Penelitian anatomis, *ultrasound*, dan pletismografik telah menunjukkan terjadinya inkompetensi katup pada pasien dengan vena varikosa. Lokasi paling sering adalah cabang vena di kaudal, di bawah lutut, tepatnya pada vena saphena magna. (Jacobs, 2017). Dengan peningkatan tekanan pada vena yang terkena, vena yang berukuran lebih besar akan memanjang dan tampak berkelok-kelok. Tegangan pada sel endotel vena akibat turbulensi aliran darah atau aliran darah yang terbalik, juga inflamasi, merupakan faktor etiologi yang penting untuk penyakit vena ini. (Raetz, 2019)

Tekanan vena pada vena di kaki pada posisi berdiri tanpa kontraksi otot berkisar antara 80 hingga 90 mmHg. Pada pasien dengan katup vena yang berfungsi dengan baik, tekanan ini dapat diturunkan hingga kurang dari 30 mmHg pada saat berjalan. Akan tetapi, pada pasien dengan insufisiensi vena kronik, penurunan tekanan vena saat kaki bergerak berkurang. Jika terjadi inkompetensi katup, tekanan tinggi yang dihasilkan di vena oleh kontraksi otot betis dapat diteruskan ke sistem superfisial dan ke mikrosirkulasi pada kulit. Ini disebut hipertensi vena ambulatorik. (Youn, 2019)

Hipotesis mengenai kelemahan dinding vena dibuat berdasarkan penelitian terhadap abnormalitas histologik yang sering terjadi hanya pada daerah kaudal terhadap katup vena dibandingkan pada kranial, yang dapat terjadi jika pada kondisi hipertensi vena. Dinding vena varikosa menunjukkan perubahan fenotipe histopatologis, ditandai dengan remodeling arsitektural dan struktural pada dinding vena. Hiperplasia dari tunika intima dan sel-sel otot polos sering terjadi. Vena yang abnormal berdilatasi, dan diameternya lebih besar daripada vena yang normal. Vena varikosa juga ditandai dengan adanya *skipping lesion*, area normal pada vena di antara vena varikosa. Penelitian histopatologis vena varikosa menunjukkan bahwa vena tersebut menebal dan mengalami fibrotik pada beberapa area, sedangkan beberapa area lainnya tipis dan kolaps. (Jacobs, 2017)



beberapa gen telah menunjukkan hubungan dengan vena varikosa dan masuk THBD, dan metiletetrahidrofolat reduktase (MTHFR). Mutasi dari berhubungan dengan hiperkoagulabilitas yang diturunkan, tetapi pasien

dengan vena varikosa juga memiliki prevalensi yang lebih tinggi terhadap trombofilia dan peningkatan kadar inflamatorik sistemik dan penanda trombotik. (Fukaya, 2018)

#### II.1.1.4 Klasifikasi

Klasifikasi klinis dari penyakit vena kronik sangat penting dalam mengetahui perjalanan penyakit, juga untuk membandingkan metode diagnosis dan terapi. Manifestasi klinis dari penyakit ini dapat berbeda-beda pada setiap pasien, sehingga komunikasi klinis dan panduan praktek sulit diterapkan tanpa pelaporan yang terstandardisasi. Untuk itu, sistem klasifikasi yang terstandardisasi dibuat berdasarkan pemahaman patologi dari vena dan manifestasi klinis dari penyakit, termasuk perjalanan penyakit tersebut. Sistem klasifikasi ini diperkenalkan pertama kali pada tahun 1996 dan diperbaiki pada tahun 2004. (Lurie, 2020)

Sistem klasifikasi CEAP (Klinis, etiologi, anatomi, patofisiologi) menggabungkan berbagai tanda dan gejala dari gangguan vena untuk mengategorikan tingkat keparahannya. Klasifikasi ini mengkatogorikan etiologi sebagai kongenital, primer atau sekunder; mengidentifikasi vena yang terkena, superfisial, dalam, atau perforator; dan mengkarakterisasi proses patofisiologi sebagai suatu refluks, obstruksi, keduanya, atau bukan keduanya. Meskipun begitu, sistem ini tidak terlalu berguna untuk menilai keparahan dikarenakan banyak dari komponennya yang bersifat statis. (Youn, 2018)

**Tabel 1. Klasifikasi CEAP untuk penyakit vena kronik**

*Klasifikasi Klinis (C)*

|       |   |
|-------|---|
| $C_0$ | Tidak ada tanda gangguan vena                         |
| $C_1$ | Telangiektasis atau vena retikular                    |
| $C_2$ | Vena varikosa   |
| $C_3$ | Edema   |
| $C_4$ | Perubahan pada kulit dan jaringan subkutan            |
|       | (A) Pigmentasi atau eczema                            |
|       | (B) Lipodermatosklerosis atau <i>atrophie blanche</i> |
|       | Ulkus yang sudah sembuh                               |
|       | Ulkus aktif   |



### *Klasifikasi Etiologi (E)*

|       |   |
|-------|---|
| $E_c$ | Kongenital (contohnya, sindrom Klippel-Trenaunay) |
| $E_p$ | Primer  |
| $E_s$ | Sekunder (sindrom post-trombotik, trauma)         |
| $E_n$ | Tidak ada penyebab yang teridentifikasi           |

### *Klasifikasi Anatomi (A)*

|       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| $A_s$ | Superfisial                         |
| $A_d$ | Dalam                               |
| $A_p$ | Perforator                          |
| $A_n$ | Tidak ada vena yang teridentifikasi |

### *Klasifikasi Patofisiologis (P)*

|           |  |
|-----------|--|
| $P_r$     | Refluks                                      |
| $P_o$     | Obstruksi, trombosis                         |
| $P_{r,o}$ | Refluks dan Obstruksi                        |
| $P_n$     | Tidak ada patofisiologi yang teridentifikasi |

Berdasarkan penyebabnya, vena varikosa dapat dibedakan menjadi dua, yaitu vena varikosa primer dan vena varikosa sekunder.

a. Vena varikosa primer

Vena varikosa primer disebabkan oleh penurunan jaringan elastis pada dinding vena, yang kemudian menyebabkan dinding vena kurang tahan dengan tekanan hipertensi. Dilatasi dari dinding vena menyebabkan kegagalan katup, yang berujung pada aliran terbalik dan perkumpulan volume darah yang kemudian semakin membuat dinding vena berdilatasi. (Pedrycz, 2016)

b. Vena varikosa sekunder

Vena varikosa sekunder disebabkan oleh peningkatan volume darah yang mengalir melalui vena superfisial pada ekstremitas bawah yang disebabkan oleh obstruksi vena dalam. Pada banyak kasus, peningkatan aliran darah ini t menyebabkan malfungsi katup pada vena perforator dan vena dalam. rycz, 2016)



### II.1.1.5 Diagnosis

#### a. Anamnesis

Presentasi klinis dari vena varikosa sangat beragam, dan beberapa pasien bisa saja bersifat asimtomatik. Gejala dapat tampak unilateral atau bilateral, disertai nyeri, rasa terbakar, gatal, rasa kesemutan pada lokasi vena yang mengalami gangguan. Gejala umum seperti rasa sakit, berat, kram, berdenyut, kelelahan dan bengkak pada kaki juga sering ditemukan. Gejala ini biasanya memburuk di akhir hari, terutama setelah berdiri lama, dan biasanya berkurang ketika pasien duduk dan mengangkat kakinya. (Raetz, 2019)



**Gambar 2.** Varises asimtomatik pada vena saphena magna di fossa popliteal anak perempuan berusia 11 tahun. Tidak ada riwayat keluarga dengan varises sebelumnya.

Pertanyaan-pertanyaan pada anamnesis harus difokuskan pada faktor predisposisi, penyebab, dan gejala dari insufisiensi vena. Analisis dari masalah penyakit sangat penting dilakukan, mulai dari gejala, durasi, perkembangan gejala, tipe ketidaknyamanan, dan terapi apa yang sudah pasien lakukan. Terlebih lagi, waktu saat pertama kali tanda dan ukuran dari area yang terkena juga sangat penting. (Pedrycz, 2016)

Gaya hidup pasien juga harus dianalisis, termasuk aktivitas fisik, lingkungan tempat tinggal, seperti suhu dan iklim, dan penggunaan terapi kompresi dan bagaimana efektivitasnya. (Pedrycz, 2016)

Penilaian faktor risiko juga penting, meliputi gaya hidup, aktivitas fisik, yang dilakukan, dan pekerjaan (apakah pasien sering berdiri lama, atau edentari). Faktor genetik, penggunaan obat-obatan, riwayat penyakit lain, trauma, berat badan dan obesitas, riwayat merokok, dan riwayat penyakit



vena sebelumnya seperti, trombosis vena dalam, emboli pulmoner, ulkus tungkai bawah, tromboflebitis superfisial, terapi antitrombotik sebelumnya, edema pada kaki setelah trauma, imobilisasi setelah tindakan operasi atau persalinan. (Pedrycz, 2016)

#### b. Pemeriksaan Fisik



**Gambar 3.** Korona phlebectatica disertai edema. Korona phlebectatica meliputi vena berwarna biru, telangiectasis biru, telangiectasis merah, dan bintik stasis gelap. Hal ini dinilai sebagai tanda awal dari penyakit vena yang berlanjut. Menggunakan sistem klasifikasi CEAP, pasien ini diklasifikasikan sebagai penyakit vaskular C<sub>3</sub>.

Pemeriksaan fisik sangat membantu dalam menentukan diagnosis. Melalui inspeksi dan palpasi, pemeriksa dapat mengukur ukuran dan penyebaran varises, ada tidaknya edema, dan ada tidaknya perubahan warna kulit, ekskoriasi, atau ulserasi. Varises berbentuk kipas pada kaki (korona flebaktatika) dipercaya sebagai tanda awal dari gangguan vena yang serius. Penurunan mobilitas kaki, *atrophie blanche* (daerah keputihan berbentuk sirkuler yang dikelilingi oleh kapiler yang berdilatasi), dan lipodermatosklerosis juga merupakan tanda dari gangguan vena. Lokasi dari varises juga penting. Varises pada daerah perineal, vulva, atau selangkangan menunjukkan tanda dari inkompetensi vena pelvis atau obstruksi, yang meliputi massa abdomen, pelvis, atau ginjal. (Raetz, 2019)





**Gambar 4.** Wanita dengan insufisiensi vena dan atropi blanche pada area medial maleolus.



**Gambar 5.** (a) Hiperpigmentasi di sekitar telangiectasis dan venula pada pria berusia 70 tahun. (b) Wanita 52 tahun dengan hiperpigmentasi pada tibia anterior dan maleolus medial dengan onset 1 hingga 2 tahun. Pemeriksaan doppler vena dilakukan untuk mendiagnosis inkompetensi vena.



leskipun vena varikosa dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan kosmetik, penyakit ini jarang menyebabkan komplikasi yang signifikan.

Tanda dari insufisiensi vaskular yang serius berupa perubahan pada pigmentasi kulit, eksima, infeksi, tromboflebitis superfisial, ulserasi vena, hilangnya jaringan subkutan, dan lipodermatosklerosis (berkurangnya sirkumferens kaki bawah akibat inflamasi kronik, fibrosis, dan kontraksi kulit dan jaringan subkutan). (Raetz, 2019)

Perubahan yang mudah terlihat pada tungkai bawah adalah spider vein, atau bengkak di bawah permukaan kulit. Pembengkakan ini biasanya bersifat lunak dan tidak nyeri, dan ukurannya bergantung pada posisi tungkai. Pada palpasi, vena saphena magna teraba elastis, dan biasanya membesar apabila pasien terbatuk. Kulit pada pergelangan kaki biasanya mengalami perubahan berikut: perubahan warna, tekstur mengeras, eksima, bengkak pada area sekitar tulang kering dan menetap bahkan setelah istirahat. (Perdrycz, 2016)



**Gambar 6.** (a) Eksima pada vena muncul sebagai eksima numular di atas vena yang berdilatasi dan vena retikular pada wanita 58 tahun. (b) Tampak dermatitis vena. Area yang terkena mengalami eritem, berbatas tegas dan bersisik disertai hiperpigmentasi dan ekskoriiasi. (Goldman, 1987)

Ada beberapa tes fungsional vena yang masih sering dilakukan, seperti tes schwartz, dan Tredelenburg. Tes ini masih populer karena merupakan uji sifat efektif secara waktu dan biaya, memberikan klasifikasi yang akurat dan cepat terhadap penyakit yang dialami pasien. (Perdrycz, 2016)



- Tes Schwartz

Tes ini dilakukan untuk melihat ada tidaknya inkompetensi katup pada vena superfisial. (Perdrycz, 2016)

Prosedur: Pasien dengan posisi berdiri, pemeriksa memalpasi varises dengan ujung jari dari satu tangan dan mengetuk varises atau vena terdekat dengan ujung jari dari tangan yang lain. (Perdrycz, 2016)

Interpretasi: Adanya impuls mengkonfirmasi refleks vena. Impuls tersebut membuktikan adanya hubungan antara dua segmen vena. (Perdrycz, 2016)

- Tes Linton

Tes ini mengkonfirmasi ada tidaknya oklusi pada sistem vena dalam.

Prosedur: Pasien pada posisi berdiri, dan dipasangkan turniket di bawah lutut untuk mencegah pengembalian darah vena superfisial. Kemudian, pasien dengan cepat diposisikan dengan posisi supine dan kaki terangkat. (Perdrycz, 2016)

Interpretasi: Jika aliran darah pada sistem vena dalam tidak terganggu, pengosongan varises cepat terjadi. Sebaliknya, jika ada oklusi, pengosongan varises lambat, atau tetap berdilatasi. (Perdrycz, 2016)

- Tes Tredelenburg

Tes ini berguna untuk memberdakan refluks dalam atau superfisial. (Youn, 2019)

Prosedur: Pasien dibaringkan dengan kaki terangkat untuk mengosongkan vena. Selanjutnya, turniket dipasang atau dilakukan kompresi manual pada vena superfisial dan vena tersebut diobservasi setelah pasien diminta untuk berdiri. (Youn, 2019)

Interpretasi: Pengisian vena varikosa lebih dari 20 detik mengindikasikan bahwa vena varikosa disebabkan oleh insufisiensi vena superfisial. Sebaliknya, vena varikosa akan berdilatasi dengan cepat apabila terjadi insufisiensi vena dalam (atau keduanya.) (Youn, 2019)



### 3. Pemeriksaan Khusus

Ultrasonografi Duplex (DUS)

Ketika penyakit vena terbilang parah atau terapi intervensi dipertimbangkan, ultrasonografi duplex (DUS) adalah salah satu modalitas pilihan. Ultrasonografi duplex bersifat sederhana, non-invasif, tidak nyeri, dan merupakan modalitas yang dapat menilai anatomi dan fisiologi dari sistem vena pada ekstremitas bawah. Pemeriksaan ini dapat membantu untuk menilai *saphenous junction* mana yang inkompeten, diameter *junction*, tingkat refluks, lokasi dan ukuran dari vena perforator yang inkompeten. Bisa juga menilai trombosis vena dalam dan tromboflebitis superfisial. Refluks didefinisikan sebagai durasi aliran retrograde lebih dari 350 milidetik pada vena perforator, lebih dari 500 milidetik pada vena superfisial dan dalam di daerah betis, dan lebih dari 1,000 milidetik pada vena femoropopliteal. (Raetz, 2019)

DUS saat ini adalah teknik diagnosis yang paling sering digunakan dan paling berguna untuk insufisiensi vena kronik. DUS menggunakan kombinasi dari pencitraan mode-B dan Doppler untuk mendeteksi obstruksi vena dan refluks vena pada vena superfisial dan dalam. DUS dengan bantuan warna berguna untuk memvisualisasikan pola aliran vena. (Youn, 2019)

- Pletismografi

Pletismografi adalah tes vena non-invasif yang mengukur setiap potensi komponen dari mekanisme patofisiologi insufisiensi vena kronik, termasuk refluks, obstruksi dan disfungsi pompa otot. Volume vena, waktu pengisian vena, aliran vena maksimal, kapasitansi vena segmental dan ejsksi fraksi dapat dinilai. Penggunaan tes ini sangat kompleks, sehingga penggunaan teknik ini terbatas hanya pada pengaturan akademik dan rumah sakit ketika DUS tidak memberikan informasi definitif dari patofisiologi insufisiensi vena kronik. (Youn, 2019)

- *Computed Tomography* dan *Magnetic Resonance Venography*

Meskipun *computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance* (MR) emberikan evaluasi penyakit vena yang lebih baik, teknik ini jarang digunakan untuk menentukan penyebab dan rencana terapi insufisiensi vena onik. Waktu pengambilan gambar yang tepat berdasarkan pengisian vena



diperlukan untuk mendapatkan gambar yang optimal dan menghindari artefak pada sistem vena. Sebagai tambahan, teknik ini tidak memberikan informasi fungsional. Akan tetapi, teknik ini berguna untuk mengevaluasi lesi fokal atau kompleks yang terletak pada vena proksimal dan struktur sekitarnya, juga untuk menilai obstruksi intrinsik dan ekstrinsik. (Youn, 2019)

### II.1.1.6 Tatalaksana

*Society for Vascular Surgeon* dan *American Venous Forum* telah berkolaborasi untuk membuat panduan praktek klinis untuk penatalaksanaan pasien dengan vena varikosa dan penyakit vena kronik yang berhubungan. Pilihan terapinya adalah terapi konservatif (seperti, perubahan gaya hidup berhubungan dengan olahraga, pengaturan berat badan dan diet, elevasi kaki, dan metode kompresi), pembedahan vena terbuka, ablasi endovena termal dengan laser dan radiofrekuensi, dan skleroterapi. (Mallick, 2016)

Terapi konservatif biasanya merupakan terapi lini pertama untuk banyak pasien dengan gejala vena varikosa. Untuk pasien bergejala, panduan praktek klinis menganjurkan terapi kompresi; tetapi apabila pasien adalah kandidat untuk ablasi vena safena, maka terapi kompresi tidak dianjurkan. Berbagai modalitas intervensional lainnya dinilai efektif sebagai terapi vena varikosa, tetapi angka rekurensi masih tetap tinggi. (Mallick, 2016)

Terapi minimal invasif seperti ablasi laser endovena dan skleroterapi busa dengan panduan ultrasound adalah alternatif operasi yang disarankan untuk vena varikosa. Penelitian telah menunjukkan bahwa ablasi laser, skleroterapi busa, dan operasi mempunyai angka rekurensi dan kualitas hidup yang setara sekitar 2 tahun hingga 3 tahun setelah terapi. Setelah tahun kelima, kualitas hidup tampak sama pada pasien yang sebelumnya mendapatkan terapi ablasi laser dan yang menjalani operasi, tetapi terdapat keterbatasan data komparatif pada pasien yang mendapat skleroterapi busa. (Brittenden, 2019)



Terapi Konservatif

Pilihan terapi konservatif termasuk kompresi eksternal, modifikasi gaya hidup seperti penghindaran dari berdiri lama, olahraga, mengenakan pakaian non-restriktif, modifikasi faktor risiko kardiovaskular, dan intervensi untuk mengurangi edema perifer; elevasi kaki; penurunan berat badan; dan flebotonik. Tindakan ini direkomendasikan untuk pasien yang tidak termasuk dalam kandidat terapi endovena atau bedah, tidak menginginkan intervensi, atau bagi yang sedang hamil. (Raetz, 2019)

Kompresi telah lama direkomendasikan sebagai terapi awal dari vena varikosa. Akan tetapi, tidak ada cukup bukti untuk menyatakan bahwa *stocking* kompresi efektif dalam menangani vena varikosa ketika tidak terdapat ulkus aktif, atau ulkus yang sudah sembuh. Panduan klinis yang dibuat oleh *National Institute for Health and Care Excellence* merekomendasikan kompresi eksternal hanya jika terapi intervensi tidak efektif dan sebagai terapi lini pertama pada wanita hamil. (Raetz, 2019)

Tujuan dari *stocking* kompresi adalah untuk memberikan kompresi pada kaki dan melawan tekanan hidrostatis dari hipertensi vena. *Stocking* dengan kompresi antara 20 hingga 30 mmHg direkomendasikan untuk pasien dengan vena varikosa dengan atau tanpa edema (C2 - C3). *Stocking* dengan tekanan antara 30 hingga 40 mmHg direkomendasikan untuk pasien dengan perubahan vena dan kulit lanjut atau disertai ulkus (C4 - C6). Pada pasien dengan ulkus berulang, direkomendasikan *stocking* dengan tekanan antara 40 hingga 50 mmHg. (Youn, 2019)

#### b. Terapi Intervensi

Terdapat beberapa pilihan terapi intervensi, mulai dari terapi ablasi, skleroterapi, hingga tindakan pembedahan. Ablasi termal dilakukan dengan cara menghancurkan vena yang rusak menggunakan laser eksternal atau dengan kateter endovena, menggunakan laser atau gelombang radio (ablasi radiofrekuensi). Ablasi termal dengan laser eksternal berguna pada kasus telangiektasis. Pada terapi ini,



ini menyerap cahaya laser dan terjadi termokoagulasi. Ablasi termal dapat digunakan untuk pembuluh darah yang lebih besar, seperti vena magna. Dengan bantuan *ultrasound*, serat optikal laser atau elektroda

kateter radiofrekuensi dimasukkan menuju vena dengan arah distal menuju proksimal. Panas dari rasel atau gelombang radio akan menggumpalkan darah pada vena, sehingga terjadi penutupan pada vena dan pengalihan aliran darah menuju vena fungsional. (Raetz, 2019)

Skleroterapi melibatkan bantuan dari ultrasound untuk menginjeksikan agen yang dapat menyebabkan inflamasi endotel, dan menghasilkan fibrosis dan oklusi pada vena. Skleroterapi biasanya digunakan untuk vena dengan ukuran kecil (1 - 3 mm) dan medium (3 - 5 mm) atau pada kasus rekuren setelah tindakan bedah. Sebuah jarum dimasukkan ke dalam lumen vena dan agen sklerotik disuntikkan, biasanya dengan air untuk membuat busa. Busa tersebut akan menggantikan darah dan bereaksi dengan endotel vaskular, menutup dan membentuk jaringan luka pada vena. Agen yang biasa digunakan yaitu sodium morrhuate, ethanolamine oleate, polidokanol or sodium tetradecyl sulphate, gliserol, hipertonic salin, dan banyak bahan lain yang telah dilaporkan. Belum ada bukti bahwa agen tersebut dinilai superior dibandingkan yang lain dalam hal efektivitas dan kepuasan pasien. (Raetz, 2019)

Terapi pembedahan dengan teknik ligasi dari vena saphena telah menjadi terapi standar varises apabila terjadi kegagalan terhadap terapi konservatif. Akan tetapi, literatur terkini tidak mendukung pembedahan sebagai pilihan terapi terbaik, dan lebih merekomendasikan pembedahan sebagai terapi lini ketiga setelah ablasi termal dan skleroterapi. Teknik pembedahan terbaru menggunakan insisi kecil untuk meminimalisir luka operasi, kehilangan darah, komplikasi, dan membatasi pengambilan vena superfisial aksial dari paha menuju lutut. Beberapa prosedur ini dapat dilakukan dengan anestesi lokal atau regional. Ligasi dan *stripping* vena saphena adalah prosedur terbaik saat ini. (Raetz, 2019)

### II.1.2 Skleroterapi

Teknik untuk menangani insufisiensi vena superfisial bervariasi dari pembedahan, mikroflektomi, endotermal (laser dan radiofrekuensi), dan ablasi termal. Semua teknik ini mempunyai peranan penting dalam penanganan penyakit vena; tetapi skleroterapi mempunyai peran paling besar



karena dapat digunakan untuk menangani penyakit vena pada setiap tingkat keparahan. (Gibson, 2017)

Skleroterapi adalah modalitas yang efektif dan sering digunakan untuk menghilangkan telangiectasis yang mengganggu secara kosmetik pada ekstremitas bawah. Inkompotensi vena trunkal dapat ditangani dengan skleroterapi, dan memberikan keuntungan lebih dibandingkan teknik ablasi, dimana vena-vena tersebut dapat ditangani secara simultan dengan modalitas yang sama. Pada penyakit vena stadium lanjut, vena abnormal sering kali tampak pada lapisan dermal dan subdermal pada ulkus aktif dan ulkus yang sudah sembuh. (Gibson, 2017)

Sklerosan dapat diklasifikasikan menjadi deterjen, iritan kimia, dan agen osmotik. Deterjen merusak membran sel vena melalui denaturasi protein. Larutan deterjen termasuk sodium morrhuate, ethanalamine oleate, STS, dan polidokanol. Iritasi kimia merusak dinding sel dengan destruksi kaustik langsung dari epitel. Iritasi kimia termasuk yodium poliodinasi, yaitu campuran unsur yodium dengan natrium iodida, bersama dengan sejumlah kecil benzil alkohol, dan gliserol dikrom. Agen osmotik merusak sel dengan menggeser keseimbangan air melalui dehidrasi gradien seluler (osmotik) dan denaturasi membran sel. Agen ini termasuk larutan natrium klorida hipertonik dan larutan natrium klorida dengan dekstrosa. (Yiannakopoulou E, 2016)

### II.1.2.1 Polidokanol

Polidokanol adalah asam alkohol sintetis, yang mengandung 95% hidroksipolietoksdodecane dan 5% etil alkohol. Merupakan surfaktan nonionik yang struktur kimianya membentuk rantai alkyl terdiri dari 12 ~ 14 atom karbon ( $C_{12}-C_{14}$ ) dan rantai etilen oksida yang terdiri dari 9 unit etilen oksida. Formula empirisnya adalah  $[C_{30}H_{62}O_{10}]$ . Berbentuk cairan kental pada suhu ruangan, dan mempunyai titik leleh pada  $15^{\circ}C \sim 21^{\circ}C$ . Bersifat larut dalam air, dan mempunyai nilai pH 6 ~ 8 (air 1%), dan mempunyai densitas  $0.97 \text{ g/cm}^3$  pada suhu ruangan, dan air. (Zheng, 2018)



Polidokanol pertama kali dikembangkan tahun 1931 dan digunakan sebagai lokal. Kemudian ditemukan bahwa polidokanol tidak mempunyai efek

anestesi lokal karena tidak adanya cincin aromatik. Pada tahun 1963, Henschel menemukan bahwa injeksi Polidokanol konsentrasi tinggi menyebabkan stimulasi pada dinding vaskular. Efek Polidokanol sebagai terapi Skleroterapi menjadi populer pada tahun 2000, ketika metode untuk merubah agen sklerosan cair menjadi busa ditemukan oleh Tessari. (Zheng, 2018)

Sebuah penelitian yang melibatkan 338 kasus vena varikosa menunjukkan bahwa angka keberhasilan Polidokanol pada 12 minggu adalah 96% dan 95% pada 26 minggu. Sebuah uji klinis follow-up 5 tahun dilakukan pada 196 pasien untuk membandingkan pembedahan dan skleroterapi untuk vena varikosa khususnya pada vena saphena magna, angka efektivitas pada kelompok pembedahan adalah 96% dan skleroterapi busa sebesar 64%. (Zheng, 2018)

#### a. Mekanisme Kerja

Polidokanol menunjukkan efek sklerosan dengan menyebabkan kerusakan sel yang bergantung pada konsentrasinya. Sinyal kalsium selular dan jalur nitrik oksida teraktivasi dengan injeksi sklerosan, dan diikuti oleh kematian sel. Injeksi intravaskular Polidokanol dapat menyebabkan kerusakan langsung terhadap endotel vaskuler, dan kemudian memicu pembentukan trombus, menjadi adhesi terhadap lokasi injeksi. Lesi inflamatorik kemudian terbentuk bersamaan dengan jaringan fibrotik, dan kemudian terjadi oklusi permanen pada pembuluh darah yang mengalami proses patologis, yang merupakan tujuan dari sklerosis. (Zheng, 2018)

Gradien konsentrasi ditunjukkan dalam penelitian polidokanol dalam konsentrasi 0,25%, 0,5%, dan 1,0%. Hanya pembuluh darah yang disuntik dengan polidokanol 0,5% dan 1% yang secara klinis mengalami sklerosis, dan hanya pembuluh darah yang disuntik dengan polidokanol 1% yang mempertahankan sklerosis tanpa revaskularisasi dalam 60 hari. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017).

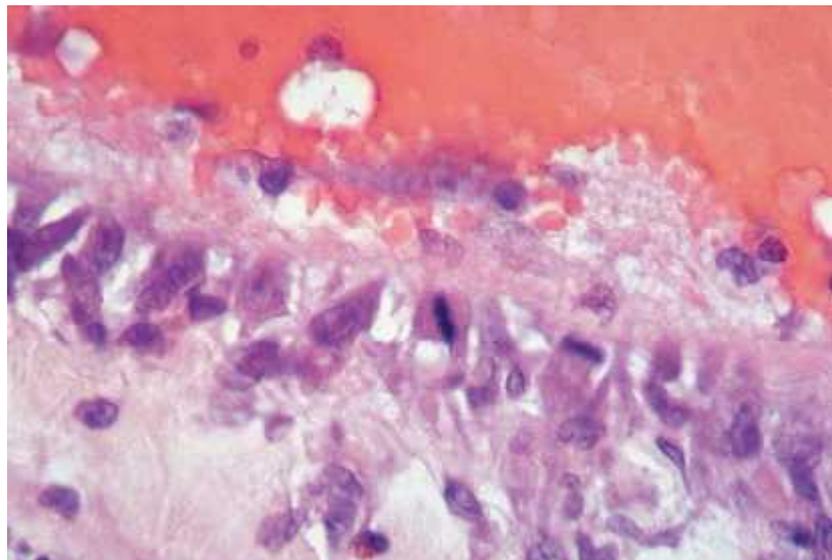
Pemeriksaan efek histologis polidokanol pada endotelium secara khusus, antara 1 jam dan 4 hari setelah injeksi, menggambarkan efek varian konsentrasi larutan sklerosing. Sel-sel endotel yang terpapar polidokanol 0,25% pada awalnya sak sebagian (Gambar 7). Angka mitosis yang menunjukkan regenerasi dicatat 4 hari setelah injeksi (Gambar 8). Demikian juga, dengan nol 0,5%, rekanalisasi luminal parsial terjadi melalui kabel fibrotik awal



di pembuluh darah (Gambar 9). Hanya pembuluh darah yang mengalami sklerosis dengan polidokanol 1,0% yang berkembang menjadi endosklerosis lengkap (Gambar 10). Oleh karena itu, polidokanol adalah jenis larutan sklerosis deterjen yang lebih lemah daripada STS, dan konsentrasi yang lebih tinggi diperlukan untuk menghasilkan sklerosis vaskular lengkap. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017).

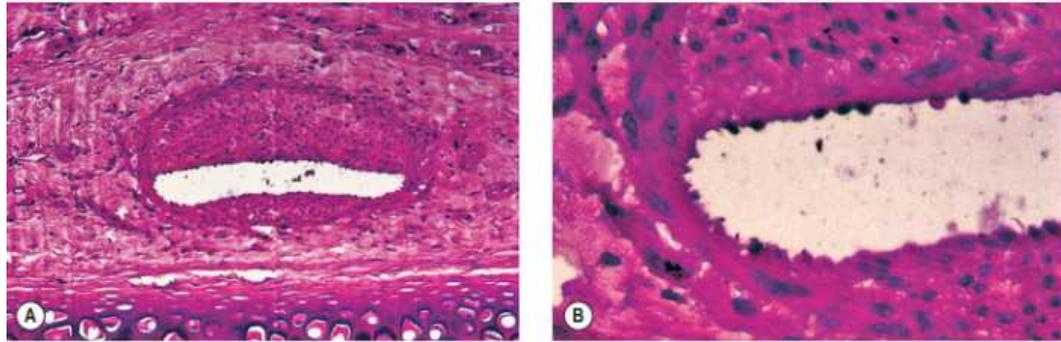


**Gambar 7.** Sel endotel yang rusak sebagian dengan trombosis terlihat 8 jam setelah injeksi polidokanol 0,25% di vena telinga kelinci. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

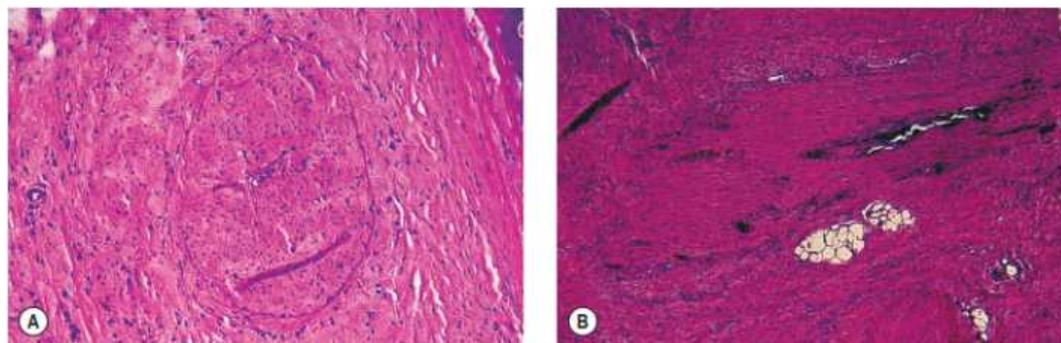


**Gambar 8.** Regenerasi endotel terlihat 4 hari setelah injeksi polidokanol 0,25% di vena telinga kelinci. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)





**Gambar 9.** Rekanalisasi luminal lanjut muncul 60 hari setelah injeksi polidokanol 0,5%, seperti yang terlihat pada penampang. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)



**Gambar 10.** Pembentukan kabel fibrosis muncul 30 hari setelah injeksi polidokanol 1,0%. Area yang lebih gelap di dalam kabel fibrosa mewakili makrofag yang sarat hemosiderin. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

#### b. Dosis dan Administrasi

Banyak metode dan mekanisme yang digunakan untuk mencampur sklerosan cair dengan gas untuk membentuk busa. Berdasarkan teknik yang dikembangkan oleh Tessari, membuat busa mudah dilakukan dan cepat: siapkan beberapa *syringe*, *three-way valve*, obat, dan udara/gas. Metodenya sebagai berikut: memasukkan 1 sentimeter kubus agen sklerosan ke dalam *syringe*, lalu dengan *syringe* yang lain ambil 4 sentimeter kubus udara, pasang pada *three-way valve*, dan pasangkan *syringe* ke injektor lainnya melalui satu *syringe* menuju injektor yang lain, kemudian 5 sentimeter kubus busa akan terbentuk. Busa tersebut memiliki rasio gas dan cairan sekitar 1:1 hingga 8:1. Konsentrasi dari agen, temperatur saat pembuatan busa, tipe dan komposisi gas busa,



karakteristik syringe dan jarum dapat memengaruhi kualitas busa dan memengaruhi efek terapi. (Zheng, 2018)

Hamel-Desnos et al dan Wollmann telah mendemonstrasikan efikasi busa versus cairan baik secara klinis maupun mikroskopis. Telah dilakukan penelitian in vitro pada lapisan tunggal sel endotel yang berkontak selama 1,5 detik dengan berbagai konsentrasi polidokanol busa dan cair. Pemeriksaan histologis menunjukkan destruksi sel yang identik dengan busa 0,5% dan cairan 3%. Seperti yang ditunjukkan oleh Hamel-Desnos et al, efikasi yang lebih baik diduga terkait dengan waktu kontak yang lebih lama; mereka mengamati bahwa efeknya terjadi dalam waktu yang sangat singkat. Dari sudut pandang makroskopik, busa tampaknya bekerja karena pengenceran yang tertunda dan kontak yang lebih dekat antara agen sklerosis yang tidak diencerkan dan endotelium; beberapa fenomena mikroskopis mungkin akan ditemukan menjelaskan lebih tepat apa yang terjadi. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

### c. Efek Samping

Secara umum, komplikasi dan efek samping dari skleroterapi busa tidak umum. Namun, efek samping dan risiko yang serius termasuk masalah neurologis sementara, trombosis vena dalam dan nekrosis jaringan. Masalah visual lebih sering dengan busa dibandingkan dengan cairan. Presentasi klinisnya dengan aura migraine. Stroke, serangan iskemik transien dan kelumpuhan setelah injeksi sclerosing foam juga telah dilaporkan. Insiden keseluruhan kejadian tromboemboli lebih rendah setelah skleroterapi busa dibandingkan setelah operasi. Jika polidokanol bocor ke dalam arteri, menyebabkan emboli yang luas, dapat menyebabkan nekrosis yang tak terhindarkan. Saat ini, dapat digunakan panduan radiografi atau ultrasonik selama skleroterapi, hal ini membantu dokter memperoleh informasi rinci tentang pembuluh darah abnormal dan vena yang mengalir dan arteri yang berdekatan, volume sklerosan yang tepat untuk mencegah komplikasi dapat ditentukan. (Zheng, 2018)



### .1.2.2 Salin Hipertonik

onsentrasi salin hipertonik 23,4% disetujui oleh *Food and Drug ration* (FDA) AS. Keuntungan utama dari agen ini adalah karena bahan

pada tubuh yang terjadi secara alami tanpa toksisitas molekuler. Konsentrasi salin hipertonic yang disarankan adalah 23,4% untuk vena retikuler (2-4 mm) dan venulektasia (1-2 mm) dan 11,7% untuk telangiectasis (<1 mm) (Feied CF, 2007).

#### a. Mekanisme Kerja

Larutan hipertonic, mungkin menyebabkan dehidrasi sel endotel melalui osmosis, menyebabkan kerusakan endotel. Diduga bahwa deposisi fibrin dengan pembentukan trombus pada dinding pembuluh yang rusak terjadi melalui modifikasi elektrostatis muatan sel-sel endotel. Agar dinding pembuluh darah benar-benar hancur, larutan osmotik harus memiliki konsentrasi yang cukup untuk berdifusi ke seluruh dinding vena. Sel-sel endotel yang hancur tidak mengalami deskuamasi seperti pada larutan sklerosis deterjen.

Larutan hipertonic memiliki daya rusak yang dapat diprediksi yang sebanding dengan konsentrasi osmotiknya. Hal ini ditunjukkan dalam studi perbandingan beberapa larutan hipertonic yang digunakan pada vena saphena superficial dan internal dari 27 anjing. Tingkat kerusakan endotel dinilai secara histologis pada beberapa titik waktu dari 30 menit hingga 8 minggu setelah skleroterapi.

Dilaporkan bahwa kerusakan endotel maksimal terjadi 30 menit sampai 4 hari setelah injeksi, setelah itu pembuluh darah yang disuntikkan melalui proses reparatif atau fibrotik. Karena pengenceran terjadi dengan serum dan darah intravaskular, terdapat efek terbesar pada atau di dekat tempat injeksi. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)



11. Sel-sel endotel dan struktur dinding pembuluh darah yang homogen setelah injeksi vena telinga kelinci dengan salin hipertonic 23,4%.



### b. Dosis dan Administrasi

Salin hipertonik efektif dengan konsentrasi 23,4% dalam perawatan pembuluh darah yang berdiameter kurang dari 8 mm, dan lebih efektif daripada larutan 5,8%, dengan sedikit rasa terbakar, pigmentasi, dan kram.

Foley menggambarkan mikroinjeksi ' *venous blemishes*' dengan jarum ukuran 30 menggunakan salin hipertonik 20%, heparin 100 U/mL, dan prokain 1%, yang dipatenkannya sebagai Heparsal. Dia melaporkan tidak ada reaksi alergi atau anafilaksis dan hanya masalah pigmentasi langka di lebih dari 1000 perawatan untuk lebih dari 100 pasien. Foley berteori bahwa penambahan heparin membantu mencegah trombus di pembuluh darah yang lebih besar, dan penambahan prokain membantu meringankan rasa sakit saat disuntik.

Sejumlah modifikasi dalam teknik injeksi juga telah dilakukan untuk membatasi rasa nyeri dari salin hipertonik. Bodian menemukan bahwa kram otot yang terjadi di tempat injeksi berlangsung selama 3 sampai 5 menit dan berkurang dengan pijatan lembut atau ambulasi. Untuk membatasi risiko ekstrasvasasi, ia merekomendasikan penyuntikan bolus udara kecil sebelum menyuntikkan 0,5 sampai 1 mL salin hipertonik; hal ini memastikan kontak murni salin hipertonik dengan intima untuk menghasilkan iritasi maksimum pada pembuluh darah. Dia percaya bahwa hemolisis yang disebabkan oleh larutan sclerosing dapat menyebabkan atau memperburuk pewarnaan hemosiderin dan dengan demikian harus dikurangi dengan injeksi udara sebelumnya, yang membersihkan sel darah merah dari pembuluh. Akhirnya, mengenai kemungkinan eksaserbasi hipertensi dengan injeksi bolus natrium besar, ia menyatakan bahwa 1 g natrium klorida yang disuntikkan selama 'sesi terapi yang lama' (5 mL larutan 20% H<sub>2</sub>S) dapat ditoleransi dengan baik. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

### c. Efek Samping

Tidak seperti larutan sklerosis deterjen, semua larutan hipertonik bekerja secara nonspesifik untuk menghancurkan semua sel (termasuk sel darah merah) adien osmotiknya melalui dehidrasi. Agen osmotik merusak jaringan an mudah menghasilkan ulserasi jika disuntikkan secara ekstravaskular menyebar melalui pembuluh darah secara ekstravaskular. Oleh karena itu,



teknik injeksi sangat penting dengan penggunaan agen sklerosis jenis ini. Karena salin hipertonik berdifusi sampai batas tertentu melalui dinding pembuluh darah, saraf di adventitia vena dapat dirangsang, menyebabkan nyeri. Difusi ini juga dapat menyebabkan kram otot sementara. Hemolisis sel darah merah terjadi melalui hiperosmosis, menyebabkan pelepasan hemosiderin, yang dapat dengan mudah berdifusi melintasi endotelium yang rusak. Hal ini dapat menyebabkan hiperpigmentasi pasca terapi. Selain itu, karena agen osmotik dengan cepat diencerkan dalam aliran darah, mereka kehilangan potensinya dalam jarak pendek dari injeksi, yang berarti injeksi harus dilakukan pada interval yang dekat untuk terapi yang efektif. Oleh karena itu, agen-agen ini jarang efektif dalam terapi vena yang berdiameter lebih dari 3 sampai 4 mm. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

### II.1.2.3 Gliserol

Chromated glycerin 72% adalah sclerosant yang populer di Eropa dan di Amerika Serikat. Konsentrasi yang direkomendasikan adalah 25% -100%. Efikasi klinisnya telah terbukti bergantung pada dosis. (Martin & Goldman. 1990)

#### a. Mekanisme Kerja

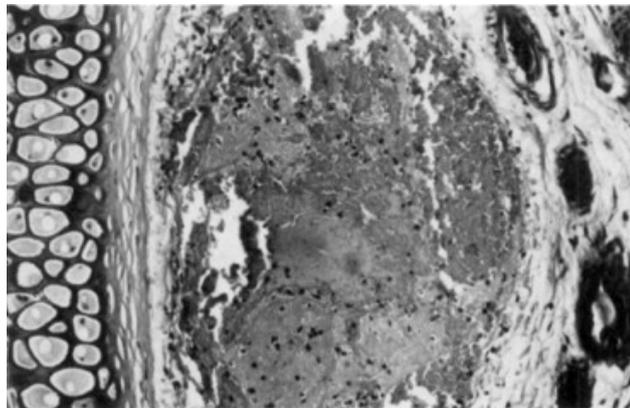
Pengaruh agen sclerosing iritan kimia telah dipelajari pada model telinga kelinci. *Chromated glycerine* (GC) 50% dan 100%, disuntikkan ke dalam vena marginal telinga kelinci, menghasilkan efek klinis dan trombosis histologis yang berlangsung hanya 2 sampai 8 hari, setelah itu pembuluh darah tampak normal secara klinis dan histologis. Sebagaimana dicatat dengan POL 0,25% yang disebutkan sebelumnya, endotelium 1 jam setelah biopsi hampir tidak rusak. Oleh karena itu, dalam model eksperimen ini, CG adalah larutan lemah dengan efek sklerosing yang mirip dengan POL 0,25%. Ini berkorelasi baik dengan profil klinisnya. Komponen chromium alum dari CG merupakan faktor koagulasi kuat yang meningkatkan kekuatan sclerosing gliserol tetapi juga menimbulkan masalah alergenitas. Untungnya, efek sklerosis CG tidak tergantung pada kromium. Hasil yang sangat baik tanpa bukti hipersensitivitas dapat dicapai dalam merawat vena

; berdiameter kurang dari 1 mm dengan menggunakan larutan gliserol 72% at yang dicampur 2:1 dengan lidokain 1% dengan epinefrin. (Goldman, M. J.-J., 2017)



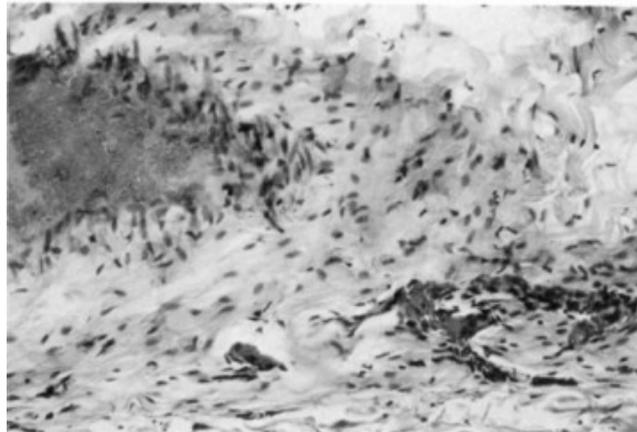
Kualitas sklerosis gliserol pertama kali dipelajari pada tahun 1925 oleh Jausion et al, yang menemukan bahwa agen ini dapat menginduksi endosklerosis ringan, cepat dan lengkap. Gliserol isosmotik (2,6% m/v) menghasilkan 100% hemolisis dalam 45 menit. Hal ini biasanya terjadi dengan infus cepat 60 g dalam 15 menit, 70 g dalam 30 menit dan 80 g dalam 60 menit. Namun, tinjauan ulang dari 500 pasien yang menerima gliserol intravena (pada 50 g/500 mL) 6 jam sehari selama 7 sampai 10 hari menunjukkan hemoglobinuria pada kurang dari 1% pasien. Komponen tawas kromium CG adalah faktor koagulasi kuat yang meningkatkan kekuatan sklerosing gliserol. Ini juga mencegah hematuria ringan yang diinduksi melalui penggunaan gliserol saja. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

Mihael Georgiev telah menghasilkan larutan gliserol 70%, steril untuk injeksi, dan telah melihat efek sklerosis dengan agen ini yang identik dengan CG. Hobbs telah mengkonfirmasi efek ini dengan larutan 72% yang dicampur dengan lidokain 0,5. Karena gliserol dapat diperoleh pada formularium untuk digunakan pada edema serebral dan glaukoma akut, ketersediaannya menjadikannya alternatif yang menjanjikan untuk agen sklerosis yang lebih kaustik. Penggunaannya untuk aplikasi ini menunjukkan bahwa gliserol saja memiliki efek osmotik juga. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)



**Gambar 12.** Pembentukan trombus pada penampang pembuluh darah yang dibiopsi 1 jam setelah injeksi dengan gliserol. Ada atenuasi fokal dari endotelium tanpa ekstrasvasasi. (Martin & Goldman. 1990)





**Gambar 13.** Rekanalisasi luminal terlihat pada 45 hari setelah diberi gliserol. Ada fibrosis persisten di dinding pembuluh darah. (Martin & Goldman. 1990)

#### b. Dosis dan Administrasi

Gliserol dikromat 72% adalah larutan sklerosing yang populer di Eropa, sedangkan pengalaman klinis di Amerika Serikat masih terbatas. Jumlah maksimum yang direkomendasikan per sesi injeksi adalah 10 mL larutan murni. Konsentrasi 25% hingga 100% telah digunakan. Efikasi klinisnya telah terbukti bergantung pada dosis. Meskipun tidak disetujui oleh FDA, CG adalah agen sklerosis yang digunakan secara luas untuk telangiectasis kaki di dunia; 500.000 botol dijual pada tahun 1986. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

Komponen gliserol CG cepat diserap oleh usus dan diubah menjadi karbon dioksida atau glikogen atau langsung digunakan untuk sintesis asam lemak. Oleh karena itu, larutan ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien diabetes. Satu kasus hipoglikemia reaktif terhadap infus gliserol terjadi pada anak, mengakibatkan keadaan koma dalam waktu 4 menit infus. Gliserol 72% diperoleh dari peracikan dan dicampur dengan lidokain 1% dan epinefrin (1:100.000) dengan perbandingan 2:1. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

#### c. Efek Samping

Efek samping dari gliserol adalah viskositasnya yang tinggi dan nyeri lokal. Kedua hal ini dapat diatasi sebagian dengan pengenceran dengan air. Hipersensitivitas adalah komplikasi yang jarang terjadi. Hematuria yang sering terjadi dengan kolik ureter terjadi sementara setelah injeksi dosis besar.



Manifestasi okular, termasuk penglihatan kabur dan kehilangan sebagian lapang pandang, telah dilaporkan oleh satu penulis, dengan resolusi kurang dari 2 jam. Dua komplikasi terakhir ini mungkin merupakan akibat dari penghancuran sel darah merah yang berlebihan dan tidak spesifik. Sebuah kasus anafilaksis fatal telah dilaporkan dengan gliserol dikrom. Kasus ini didokumentasikan dengan baik dan sedikit keraguan tetap mengenai tanggung jawab agen sclerosing. Kasus ini adalah satu-satunya yang diterbitkan dan tidak ada kasus anafilaksis yang diketahui dengan gliserol saja. (Goldman, M. P., Guex, J.-J., 2017)

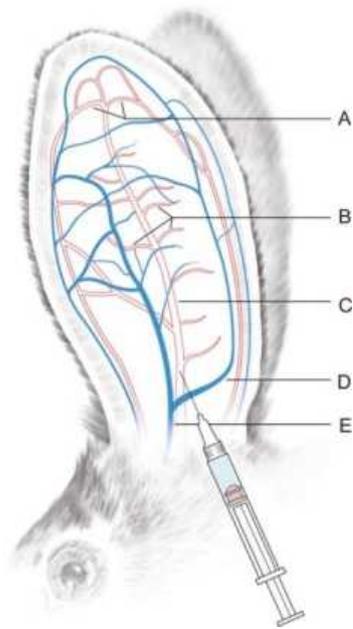
### **II.1.3 Model Telinga Kelinci**

Vena pada bagian dorsal dari telinga kelinci sebelumnya telah digunakan sebagai model untuk penelitian vena varikosa. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa model eksperimental ini adalah metode yang akurat untuk membedakan efek dari agen sklerosan yang berbeda. (Alghamdi, 2014)

Sebagai model, vena pada telinga kelinci dapat membandingkan mekanisme aksi dari beberapa sklerosan secara klinis dan histologis. Vena pada dorsal dari telinga kelinci sangat mirip dengan telangiectasis pada manusia (diameter sekitar 0.35 hingga 0.45). (Goldman, 1987)

Vena marginal telinga adalah tempat yang paling mudah diakses untuk injeksi intravena pada kelinci yang sadar. Lokasi injeksi harus dibersihkan dengan lembut dengan larutan desinfektan hangat. Rambut mungkin perlu dicukur dari bagian kepala, tetapi vena telinga lateral dapat divisualisasikan tanpa memotong atau mencabut rambut, cukup dengan merapikan rambut dengan petrolatum atau krim anestesi. (Cynthia A. Pekow, 2012)





**Gambar 14.** Ilustrasi skema pembuluh darah utama di telinga kelinci dan tempat injeksi. (A) Cabang ujung terminal *central ear artery* (CEA); (B) cabang samping CEA; (C) trunkus utama CEA; (D) ramus medial *central ear vein* (CEV); (E) trunkus utama CEV. Tempat injeksi terletak kira-kira 1 cm di atas ramus medial CEV. (Nie, F., Xie, H., Wang, G., & An, Y.,2019).



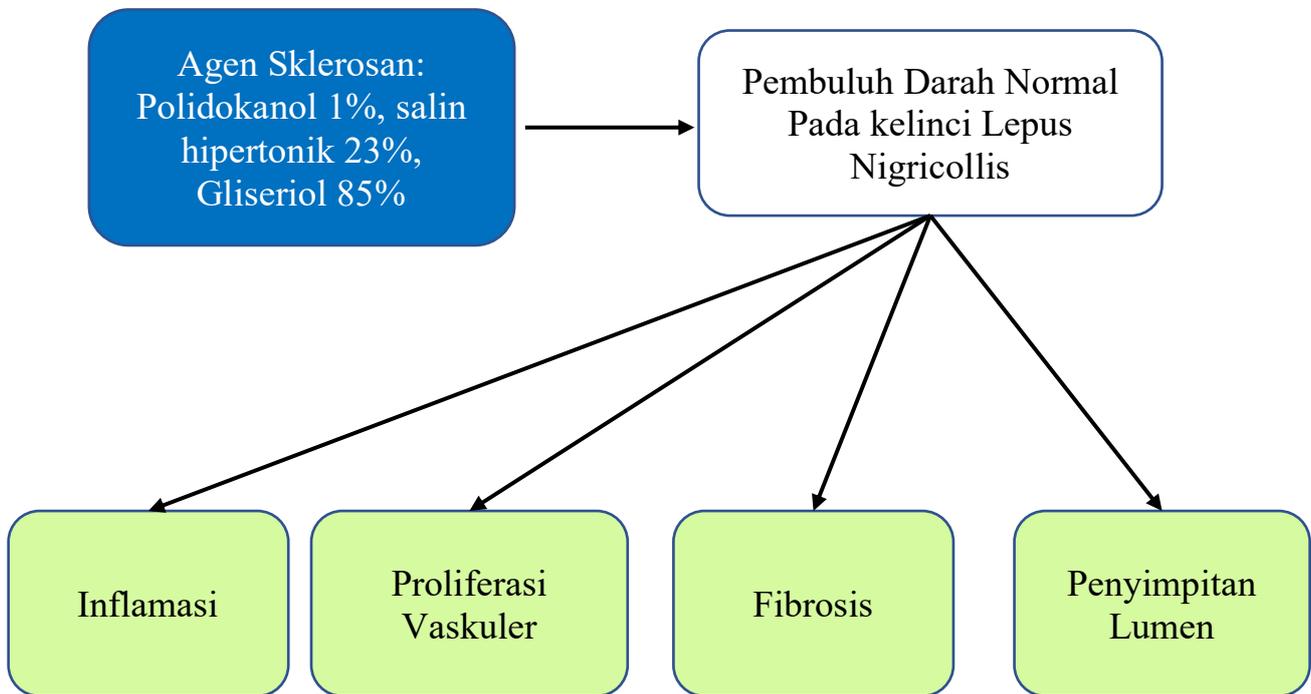
## II.2 Kerangka Teori

Berdasarkan teori di atas, maka peneliti membuat kerangka teori sebagai berikut:



### II.3 Kerangka Konseptual

Berdasarkan kerangka teori dan variabel yang ingin diteliti, maka penulis membuat kerangka konseptual sebagai berikut:



Keterangan:

Variabel dependen

Variabel Independen



## II.4 Hipotesis Penelitian

1. Terjadi inflamasi pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian polidokanol.
2. Terjadi proliferasi vaskular pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian polidokanol.
3. Terjadi fibrosis pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian polidokanol.
4. Terjadi penyempitan lumen pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian polidokanol.
5. Terjadi inflamasi pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian salin hipertonic.
6. Terjadi proliferasi vaskular pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian salin hipertonic.
7. Terjadi fibrosis pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian salin hipertonic.
8. Terjadi penyempitan lumen pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian salin hipertonic.
9. Terjadi inflamasi pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian gliserol.
10. Terjadi proliferasi vaskular pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian gliserol.
11. Terjadi fibrosis pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian gliserol.
12. Terjadi penyempitan lumen pembuluh darah pada kelinci coba setelah pemberian gliserol.

