

## Pengaruh sildenafil terhadap percepatan penyembuhan fraktur dengan delayed union pada tikus sprague dawley = Role of sildenafil in acceleration of delayed union fracture healing on sprague dawley rats model

Ahmad Fauzi, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20391131&lokasi=lokal>

---

### Abstrak

Latar belakang : Delayed union merupakan salah satu komplikasi penyembuhan fraktur dengan insiden berkisar antara 4,4% hingga 31%. Penatalaksanaan delayed union dapat menimbulkan masalah ekonomi dan kesehatan pada pasien. Angiogenesis memiliki peran penting dalam penyembuhan fraktur. Sildenafil telah terbukti menjadi stimulator poten angiogenesis melalui peningkatan regulasi faktor pro-angiogenik atau yang dikenal sebagai vascular endothelial growth factor (VEGF). Studi ini akan menentukan apakah sildenafil juga mempengaruhi aktivitas angiogenesis dengan ekspresi VEGF dan mempercepat penyembuhan fraktur dengan delayed union.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan post test only control group design, yang dilakukan pada model delayed union tikus Sprague dawley menggunakan analisis histomorfometri dan imunohistokimia. Penelitian ini diawali dengan studi pendahuluan untuk menentukan model delayed union yang hasilnya akan digunakan sebagai kontrol pada penelitian selanjutnya. Tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok : kelompok delayed union (n=6), kelompok dengan pemberian sildenafil 3,5 mg/kgbb (n=6), sildenafil 5 mg/kgbb (n=6) dan sildenafil 7,5 mg/kgbb (n=6). Parameter yang dievaluasi meliputi luas total kalus, area tulang rawan, area penulangan, jaringan fibrosa dan ekspresi VEGF. Pengukuran dilakukan pada minggu ke-2 dan ke-4 setelah intervensi.

Hasil : Setelah dua minggu kondisi delayed union, sildenafil secara signifikan meningkatkan parameter penyembuhan fraktur. Terjadi peningkatan yang signifikan pada total luas kalus (p=0,004), area tulang rawan (p=0,015), area penulangan (p=0,001), jaringan fibrosa (p=0,005) dan ekspresi VEGF (p=0,037). Setelah empat minggu, perbedaan yang signifikan hanya terjadi pada area penulangan (p=0,015) dan jaringan fibrosa (p=0,001).

Diskusi : Analisis histomorfometri dan imunohistokimia menunjukkan peningkatan yang signifikan pada parameter penyembuhan fraktur dan ekspresi VEGF. Hal ini menunjukkan terjadinya percepatan penyembuhan fraktur dan peningkatan pembentukan pembuluh darah. Semakin sedikitnya area kalus dan berkurangnya area tulang rawan serta meningkatnya area penulangan menunjukkan percepatan proses penyembuhan fraktur. Sildenafil meningkatkan aktivitas angiogenesis dengan meningkatnya ekspresi VEGF dan perbaikan vaskularisasi. Perbaikan vaskularisasi pada fraktur tidak hanya memperbaiki oksigenasi dan nutrisi jaringan, tetapi juga menyediakan suplai mesenchymal stem cells (MSCs) pada jaringan fraktur.

Simpulan : Sildenafil terbukti mempercepat penyembuhan fraktur dan meningkatkan ekspresi VEGF pada fraktur dengan delayed union.

*Introduction* : In spite of various methods of management to achieve optimum fracture healing, delayed union remains a major problem. The incidence of delayed union ranging from 4.4% to 31%. The management of such problem include secondary operative intervention, which results in economic impact and patient morbidity. Angiogenesis plays an important role in fracture healing. Sildenafil has been shown to be a potent stimulator of angiogenesis through upregulation of pro-angiogenic factors or known as vascular endothelial growth factor (VEGF). This study will evaluate whether sildenafil also influences VEGF expression and bone formation during the process of healing in delayed union fracture.

*Method* : This study was an experimental study with post test only control group design. It was performed in a delayed union femur fracture model of Sprague Dawley rats using histomorphometric and immunohistochemistry evaluation. A pilot study was initiated previously to determine the model for delayed union fracture healing, and the results were used as the control. Rats were randomized into four groups : delayed union (n=6), administration of sildenafil 3.5 mg/kgbw (n=6), sildenafil 5 mg/kgbw (n=6) and sildenafil 7.5 mg/kgbw (n=6). The parameters evaluated include total area of callus, cartilage area, total osseous tissue, fibrous tissue and VEGF expression. The measurement was carried out at 2 and 4 weeks after intervention.

*Results* : After two weeks of delayed union fracture healing, sildenafil significantly increased the parameter of fracture healing. The results showed a significant increase of total area of callus (p=0.004), cartilage area (p=0.015), total osseous tissue (p=0.001), fibrous tissue (p=0.005) and VEGF expression (p=0.037). After four weeks, the results were still significant in total osseous tissue (p=0.015) and fibrous tissue (p=0.001).

*Discussion* : Histomorphometric and immunohistochemistry analysis showed a significant increase of fracture healing parameter and higher expression of the proangiogenic factors (VEGF). Such result confirmed the increase of bone and vascular formation. A smaller callus area with a slightly reduced amount of cartilaginous tissue and increased osseous tissue indicated an accelerated healing process. Sildenafil improves the expression of VEGF and vascularization repair. The vascular invasion in a fracture not only provide oxygen and nutrients needed to repair the injured tissue cells, but also provide an additional source of MSCs.

*Conclusion* : Sildenafil is proven to effectively accelerate fracture healing and increase VEGF expression in delayed union fracture.