

KARYA AKHIR

**KOMPARASI ANTARA PEMBERSIHAN dan TANPA PEMBERSIHAN
MEKANIK KOLON PRA OPERASI
PADA PENYEMBUHAN ANASTOMOSIS PASKA RESEKSI KOLON
(Studi Eksperimental pada Kelinci)**

**Bagian Bedah Divisi Digestive
Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya**

PPDS. IB. 13/10
Gun



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Oleh :

dr. Sonny Gunawan

Pembimbing :

**dr. Harun Al Rasjid, SpB(K)BD
dr. Troef Soemarno, MS, SpPA(K)**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I
LABORATORIUM ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RSU Dr. SOETOMO SURABAYA
2008**

2008

UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS TEKNIK
JURUSAN TEKNIK KIMIA

SKRIPSI
DIPERUNTUKKAN MENYEMPURNAKAN
UNTUK MEMENUHI SYARAT
DIPLOMA SARJANA

DISUSUN OLEH

SONNY GUNAWAN

2008
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS TEKNIK
JURUSAN TEKNIK KIMIA

DI BINA DAN DIBINA OLEH
DOKTER HUKUM
DIPLOMA SARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS TEKNIK
JURUSAN TEKNIK KIMIA
KEMAHIRAN DAN TEKNOLOGI
POLIMER

UNIVERSITAS AIRLANGGA

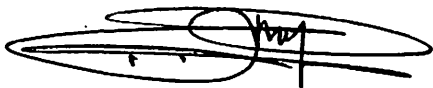
LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR PPDS-I ILMU BEDAH
KOMPARASI ANTARA PEMBERSIHAN dan TANPA PEMBERSIHAN
MEKANIK KOLON PRA OPERASI
PADA PENYEMBUHAN ANASTOMOSIS PASKA RESEKSI KOLON
(Studi Eksperimental pada Kelinci)

Telah disetujui oleh
Panitia Penguji pada tanggal 19 Desember 2008
Sebagai persyaratan dalam Program Pendidikan Ilmu Bedah
FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh :
Sonny Gunawan V, dr


Disetujui oleh :

Pembimbing 1 :



Harun Al Rasjid, dr. SpB.KBD

Pembimbing 2 :



Troef Soemarno, dr. MS., SpPA(K)

Mengetahui
Ketua Program Studi Ilmu Bedah
FK Unair / RSUD Dr Soetomo



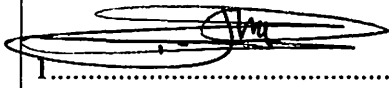
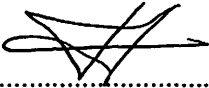
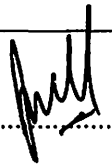
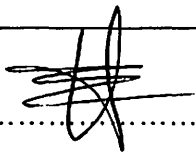
R. Yoga Wijayahadi, dr., SpB KL(K)

Lembar Persetujuan Hasil Koreksi Karya Akhir

Nama : Sonny Gunawan, dr
Program Studi : Ilmu Bedah
Judul : " Komparasi Pembersihan dan Tanpa Pembersihan Mekanik Kolon
 Pra Operasi pada Penyembuhan Anastomosis Paska Reseksi Kolon"
 (Studi Eksperimental pada Kelinci)

Ujian Karya Akhir , 19 Desember 2008

TIM PENGUJI

No.	NAMA	TANDA-TANGAN
1	Harun Al Rasjid, dr., SpB-KBD (Pembimbing 1.)	 1.....
2	Troef Soemarno, dr., MS., SpPA(K) (Pembimbing 2)	 2.....
3	Dr. Vicky Sumarki B, dr., SpB-KBD (Biro Penelitian dan Divisi B. Digestif)	 3.....
4	R. Yoga Wijayahadi, dr., SpB KL(K) (KPS. Ilmu Bedah)	 4.....

Surabaya,.....

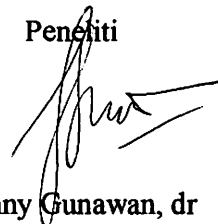
Mengetahui :

KPS. Ilmu Bedah



R. Yoga Wijayahadi, dr., SpB(K)KL
NIP. 140123154

Peneliti



Sonny Gunawan, dr

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah akhir **“Komparasi Antara Pembersihan dan Tanpa Pembersihan Mekanik Kolon Pra Operasi Pada Penyembuhan Anastomosis Paska Reseksi Kolon (Studi Eksperimental pada Kelinci)”**, sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis bidang studi Ilmu Bedah di Bagian Ilmu Bedah FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo Surabaya.

Saya menyadari bahwa dalam penulisan laporan karya tulis ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, untuk itu dengan rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar laporan karya tulis ilmiah akhir ini menjadi lebih baik dan lebih sempurna.

Akhir kata saya ucapkan terima kasih yang tulus dan tak terhingga kepada semua pihak yang telah ikut membimbing, mendidik, dan membantu saya selama menempuh pendidikan program pendidikan spesialis saya.

Dalam kesempatan ini, saya menyatakan rasa terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Harun Alrasjid,dr.,SpB(K)BD, selaku pembimbing karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya
2. Troef Soemarno,dr.,MS.,SpPA(K), selaku pembimbing karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam bidang Patologi Anatomi.

3. Prof. Sunarto Reksoprawiro, dr, SpB(K)Onk, selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan arahan dalam penelitian saya serta selalu memberikan motivasi dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
4. Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya.
5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
6. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
7. R.Yoga Wijayahadi, dr, SpB(K)KL, selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah sekaligus sebagai penguji dalam karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, ketelitian dan kesabaran beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya serta menanamkan disiplin yang tinggi selama saya menempuh pendidikan.
8. DR.Vicky Sumarki B.P,dr.,SpB(K)BD, selaku penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya.

9. Desak Suprabawati, dr., SpB(K)Onk, selaku penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya.
10. Budiono, dr, MS, yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing saya khususnya dalam bidang statistik dan metodologi penelitian.
11. Seluruh senior dan staf di lingkungan Lab / SMF Ilmu Bedah FK UNAIR / RSU Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing dan membantu kelancaran pendidikan saya.
12. Seluruh teman sejawat / rekan residen, paramedik, dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSU Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak membantu dan jalinan kerjasama yang baik selama masa pendidikan maupun selama menyelesaikan penelitian ini.
13. Semua pihak yang telah membantu dalam kelancaran penelitian ini serta ucapan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada Bp. Mahfud selaku kordinator laboratorium hewan coba Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan peranan besar dalam penelitian ini.
14. Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus dan tak terhingga saya sampaikan kepada kedua orangtua saya yang tercinta, bapak saya (Alm) dan ibu saya Farida Aftikah yang dengan penuh kasih sayang mendidik dan membesarkan saya, memberikan dukungan semangat dan bantuan biaya selama pendidikan, serta senantiasa mendo'akan saya hingga dapat menempuh pendidikan dokter dan dokter spesialis bedah.

15. Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus juga saya sampaikan kepada bapak mertua (Alm) dan ibu mertua Sri Hardiwati yang memberikan dukungan semangat serta senantiasa mendo'akan saya hingga dapat menempuh pendidikan dokter spesialis bedah.

16. Istriku tercinta Diah Dharmayanti,SE,MSi serta anakku tersayang Graciella Rehalldine Marchellia dan Dave Geraldo Kasuma, terima kasih untuk seluruh cinta, kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, dan do'a yang tak pernah berhenti, yang terus menerus diberikan selama pendidikan saya.

Surabaya, Desember 2008

Penulis

**KOMPARASI ANTARA PEMBERSIHAN dan TANPA PEMBERSIHAN
MEKANIK KOLON PRA OPERASI PADA PENYEMBUHAN ANASTOMOSIS
PASKA RESEKSI KOLON
(Studi Eksperimental pada Kelinci)**

Sonny Gunawan, Harun Alrasjid, Troef Soemarno

Bagian Ilmu Bedah, FK Univ. Airlangga, RSUD Soetomo, Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang : Operasi kolon semakin meningkat setiap tahunnya. Jermal pada tahun 2006, melaporkan 148.610 kasus karsinoma kolon baru di AS. Sejak tahun 1950 persiapan operasi kolon rektum yaitu pembersihan mekanik kolon dan pemberian antibiotik, telah menjadi standar pra operasi elektif kolon. Persiapan bertujuan untuk mengurangi populasi koloni bakteri dan memberikan paparan operasi yang bersih. Akan tetapi insiden komplikasi paska operasi berupa infeksi luka operasi, intraabdominal abses, dan *leakage* anastomosis masih cukup tinggi, sehingga rasa tidak nyaman, peningkatan masa rawat inap, gangguan elektrolit, tidak sepadan dengan penurunan insiden komplikasi paska operasi kolon.

Tujuan : Membuktikan tidak ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap penyembuhan anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba

Bahan dan metodologi : Penelitian ini adalah studi eksperimental. Grup pertama dilakukan pembersihan mekanik kolon pra operasi sedangkan pada grup kedua tidak dilakukan pembersihan mekanik pra operasi. Semua kelinci dilakukan reseksi kolon dan anastomosis pada operasi pertama. Operasi kedua dilakukan lima hari paska operasi pertama. Operasi kedua berupa reseksi kolon sepanjang 10 cm (5 cm proksimal dan 5 cm distal anastomosis). *Bursting pressure* jumlah sel epitel, pembuluh darah, sel fibroblast diukur dan dibandingkan. *Leakage* anastomosis dievaluasi dan dibandingkan.

Hasil dan diskusi : Uji non parametrik Mann-Whitney didapatkan sel epitel ($p = 0,819$), pembuluh darah ($p = 0,819$), sel fibroblast ($p = 1$), *leakage* anastomosis ($p = 0,317$). Uji *t* didapatkan *bursting pressure* ($p = 0,427$).

Kesimpulan : Analisis univariate menghasilkan tidak ada perbedaan signifikan jumlah sel epitel, pembuluh darah, sel fibroblast, *leakage* anastomosis, dan *bursting pressure* antara grup I dan grup II paska reseksi dan anastomosis kolon pada kelinci coba.

Kata kunci : Anastomosis, pembersihan mekanik kolon

COMPARATION STUDY BETWEEN MECHANICAL COLON CLEANSING AND WITHOUT MECHANICAL COLON CLEANSING IN ANASTOMOTIC HEALING POST COLON RESECTION

(EXPERIMENTAL STUDY IN RABBIT)

Sonny Gunawan, Harun Alrasjid, Troef Soemarno

General Surgery Deptement. Airlangga Medical School, Dr Soetomo General Hospital

ABSTRACT

Background : Recently, colon surgery tends to increase every year. Jemal in 2006 reported 148.610 new cases of colon cancer in US. Since 1950 bowel preparation following the colon surgery has become a standard procedure. Bowel preparation provides a clean surgical exposure and decreases the bacterial population. In fact the incidence of surgical site infection, intraabdominal absces and anastomosis leak remain high. These are not equal with the patient's discomfort, lengthening of stay, electrolyte disturbance, etc

Objectives : The author compares between mechanical colon cleansing and without mechanical colon cleansing in anastomosis healing following colon resection in rabbit

Material and methods : This is an experimental study using rabbits as the laboratory animal. Thirty two rabbits are divided into two groups. The first group have mechanical colon cleansing and the second group without mechanical colon cleansing. All rabbits have colonic resection and anastomosis at the first operation. The second operation is performed five days after the first operation. Bursting pressure, epithelial cells, fibroblast cells, and vasculars are measured and compared. Anastomosis leak is evaluated and compared.

Results and discussion : Mann Whitney statistical analysis does not reveal a significant difference of epithelial cells ($p = 0,819$), vasculars ($p = 0,819$), fibroblast cells ($p = 1$), and anastomosis leak ($p = 0,317$) between the two groups. t test statistical analysis does not reveal a significant difference of bursting pressure ($p = 0,427$) between the two groups.

Conclusion : Univariate analysis reveals no difference in number of epithelial cells, vasculars, fibroblast cells, anastomosis leak, and bursting pressure between the group of rabbits performed mechanical colon cleansing and without mechanical colon cleansing.

Key words: Anastomosis, Mechanical colon cleansing.

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Kata pengantar	iii-vi
Abstrak	vii-viii
Daftar Isi	ix-xi
BAB I Pendahuluan	1-5
1.1 Latar Belakang.....	1-3
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II Tinjauan Kepustakaan	6-36
2.1 Fisiologi Penyembuhan Luka	6-21
2.1.1 Fase Inflamasi.....	6-12
2.1.2 Fase Proliferasi.....	13-18
2.1.3 Fase Maturasi.....	18-21
2.2 Penyembuhan Luka pada Traktus Gastrointestinal.....	21-25
2.3 Infeksi dan Penyembuhan Luka.....	26-27
2.4 Fisiologi kolon.....	27-30
2.5 Sejarah Pembersihan Mekanik Kolon pada Operasi Kolorektal.	30
2.6 Macam Metode Pembersihan Mekanik Kolon.....	30-33
2.6.1 Persiapan Usus Konvensional.....	30-31
2.6.2 Diet Elemental.....	31

2.6.3	Whole Gut Irrigation.....	31
2.6.4	Persiapan Usus melalui Oral.....	32-33
2.7	Efek Pembersihan Mekanik Kolon terhadap Jaringan Kolon	33--34
2.8	Kontroversi Pembersihan Mekanik Kolon pada Persiapan Operasi Elektif Kolorektal.....	34-35
2.9	Anatomi Kolon Kelinci.....	35-36
BAB III Kerangka Konseptual dan Hipotesis Penelitian.....		37-38
3.1	Kerangka Konseptual.....	37
3.2	Hipotesis Penelitian.....	38
BAB IV Metode Penelitian.....		39-50
4.1	Desain Penelitian.....	39
4.2	Populasi.....	40
4.3	Sampling.....	40
4.3.1	Sampel Penelitian.....	40
4.3.2	Cara Pengambilan Sampel.....	40
4.3.3	Besar Sampel.....	40
4.4	Kriteria Bahan Penelitian.....	41
4.4.1	Kriteria Inklusi.....	41
4.4.2	Kriteria Putus Uji.....	41
4.5	Variabel Penelitian.....	41
4.5.1	Variabel Bebas.....	41
4.5.2	Variabel Tergantung.....	41
4.6	Definisi Operasional.....	42
4.7	Alat Penelitian.....	42-43
4.8	Prosedur Penelitian.....	43-48
4.9	Pengumpulan, Pengolahan, dan Penyajian Data.....	48
4.10	Analisa Data.....	48

4.11	Tempat dan Waktu Penelitian.....	49
4.12	Biaya Penelitian	49
4.13	Alur Kerja Penelitian	50
BAB V Hasil Penelitian dan Analisa Data.....		51-63
5.1	Data Penelitian.....	51
5.2	Karakteristik Sampel.....	51-52
5.3	Pengukuran Sel Epitel, Pembuluh Darah, dan Sel Fibroblast.....	53
5.4	Distribusi Jumlah Sel Epitel, Pembuluh Darah, dan Sel Fibroblast.....	53-58
5.5	Distribusi Jumlah Kelinci Mati karena Leakage Anastomosis.....	58-59
5.6	Distribusi Tensile Strength Anastomosis.....	59-60
5.7	Analisa Data.....	61-63
BAB VI Pembahasan.....		64-69
BAB VII Ringkasan.....		70
BAB VIII Kesimpulan.....		71-72
BAB IX Saran-saran.....		73-74
Referensi.....		75-77
Lampiran.....		78-93
Daftar Gambar		xii
Daftar Tabel		xiii
Daftar Diagram.....		xiv

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.....	7
Gambar 2.2.....	13
Gambar 2.3.....	16
Gambar 2.4.....	19
Gambar 2.5.....	21
Gambar 2.6.....	36
Gambar 4.1.....	43
Gambar 4.2.....	43
Gambar 4.3.....	44
Gambar 4.4.....	45
Gambar 4.5.....	45
Gambar 4.6.....	46
Gambar 4.7.....	47
Gambar 5.1.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.....	9
Tabel 2.2.....	12
Tabel 2.3.....	15
Tabel 2.4.....	25
Tabel 5.1.....	52
Tabel 5.2.....	52
Tabel 5.3.....	54
Tabel 5.4.....	55
Tabel 5.5.....	55
Tabel 5.6.....	56
Tabel 5.7.....	56
Tabel 5.8.....	57
Tabel 5.9.....	57
Tabel 5.10.....	58
Tabel 5.11.....	59
Tabel 5.12.....	60
Tabel 5.13.....	61
Tabel 5.14.....	61
Tabel 5.15.....	62
Tabel 5.16.....	62
Tabel 5.17.....	62

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1.....	56
Grafik 5.2.....	56
Grafik 5.3.....	57
Grafik 5.4.....	57
Grafik 5.5.....	58
Grafik 5.6.....	58
Grafik 5.7.....	59
Grafik 5.8.....	60

BAB I PENDAHULUAN



1.1. Latar Belakang

Penyakit inflamasi dan neoplasma pada kolon menunjukkan kecenderungan yang semakin meningkat setiap tahunnya.^(1,2) WHO pada tahun 1996 mencatat 875.000 kasus baru pertahun, atau sekitar 8,5% dari seluruh insiden kanker di dunia. Jemal pada tahun 2006, melaporkan 148.610 kasus baru di AS, dengan *5-year survival rate* mencapai 65%⁽²⁾. Kanker kolon menjadi penyebab kematian kedua setelah kanker payudara pada wanita, dan ketiga setelah kanker paru-paru dan prostat pada laki-laki.^(3,4) Meningkatnya insiden kanker kolon juga berdampak pada meningkatnya kebutuhan operasi kolon.^(3,5)

Sementara itu, insiden komplikasi paska operasi kolon berupa infeksi luka operasi, intraabdominal abses, dan *leakage* anastomosis masih seringkali terjadi. Kuman penyebab infeksi adalah bakteri endogenous dalam lumen kolon.^(1,6,7) Bakteri aerob *E. Coli* dan anaerob *Bacteroides fragilis* menjadi mikroorganisme penyebab komplikasi yang sering didapatkan pada operasi kolon.^(5,8)

Sejak beberapa dasawarsa yang lalu konsep pembedahan kolon telah mengalami perubahan. Pada tahun 1950 persiapan kolon telah menjadi standar pra operasi elektif kolon.^(9,10,11) Persiapan ini bertujuan untuk mengurangi populasi koloni bakteri sebanyak mungkin dan memberikan paparan operasi yang bersih. Ada dua komponen dalam persiapan operasi kolon yaitu pembersihan mekanik dan pemberian antibiotik.^(9,10,11) Pembersihan mekanik

kolon merupakan usaha untuk mengoptimalkan penyembuhan anastomosis. Kolonisasi bakteri yang melebihi 10^5 organisme per gram jaringan dapat menghambat penyembuhan luka, bahkan mengakibatkan proses penyembuhan luka berhenti total. *Eicosanoids* seperti PGE_2 dan TxA_2 diproduksi oleh beberapa strain bakteri dapat menstimuli lekosit. Respon lekosit akan mengakibatkan meningkatnya asam arakidonat dan oksigen radikal bebas yang kemudian akan meningkatkan mediator inflamasi, khususnya yang mengakibatkan vasokonstriksi, sehingga meningkatkan proliferasi bakteri dan pembentukan abses mikro. Kondisi-kondisi tersebut akan mengakibatkan proses *angiogenesis* yang mendukung proliferasi fibroblast, granulasi, dan epitelisasi menjadi terhambat.^(1,12) Akan tetapi dewasa ini persiapan operasi kolon yang dilakukan kembali banyak dikritisi. Rasa tidak nyaman yang dialami oleh penderita, meningkatnya masa rawat inap, gangguan keseimbangan elektrolit, dipandang oleh beberapa peneliti tidak sepadan dengan penurunan insiden komplikasi paska operasi kolorektal.^(13,14) Bucher, dkk pada tahun 2005 melaporkan suatu hasil penelitian, yaitu tidak ada bukti klinis yang mendukung manfaat pembersihan mekanik kolon pra operasi kolon.^(13,14) Data-data yang didapat cenderung menunjukkan bahwa pembersihan mekanik kolon memberikan dampak negatif berupa gangguan elektrolit, stres pra operasi yang meningkat, rasa tidak nyaman, dan peningkatan waktu rawat inap dan biaya yang dikeluarkan pasien, tanpa dapat menurunkan angka insiden *leakage* anastomosis dan intraabdominal sepsis. Insiden *leakage* anastomosis kolon tetap sebesar 5,6%.^(15,16,17,18)

Berdasarkan uraian di atas maka akan dilakukan penelitian eksperimental mengenai komparasi antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon pra operasi pada penyembuhan anastomosis paska reseksi kolon kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). Kelinci coba akan dibagi dalam dua grup. Grup pertama akan dilakukan pembersihan mekanik pra operasi, sedangkan grup kedua tanpa dilakukan pembersihan mekanik kolon.

1.2. Rumusan masalah

- Apakah ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap *bursting pressure* anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba ?
- Apakah ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap jumlah sel fibroblast anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba?
- Apakah ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap jumlah pembuluh darah anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba ?
- Apakah ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap jumlah sel epitel anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba?
- Apakah ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap *leakage* anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan tidak ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap penyembuhan anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba.

1.3.2 Tujuan khusus

- Membuktikan tidak ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap *bursting pressure* anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba.
- Membuktikan tidak ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap jumlah sel fibroblast anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba.
- Membuktikan tidak ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap jumlah pembuluh darah anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba.
- Membuktikan tidak ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap jumlah sel epitel anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba.
- Membuktikan tidak ada perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap *leakage* anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba.

2.4. Manfaat Penelitian

- Menambah wawasan mengenai pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap penyembuhan anastomosis paska reseksi kolon pada kelinci coba.
- Dengan mengetahui tidak adanya perbedaan antara pembersihan dan tanpa pembersihan mekanik kolon terhadap penyembuhan anastomosis paska reseksi kolon pada kedua grup kelinci coba, dapat mempertimbangkan penelitian lebih lanjut pada manusia, sehingga dapat menurunkan morbiditas pasien berupa gangguan elektrolit, stres pra operasi yang meningkat, rasa tidak nyaman, biaya, dan lama rawat inap pasien pra operasi kolon.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Fisiologi Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka terdiri dari proses inflamasi, proliferasi dan *remodeling*. Selama proses inflamasi, terjadi proses hemostasis dan infiltrasi sel-sel inflamasi. Fase proliferasi ditandai oleh fibroplasia, granulasi, kontraksi, dan epitelisasi. Fase terakhir adalah *remodeling* atau maturasi merupakan proses maturasi skar.^(12,19,20)

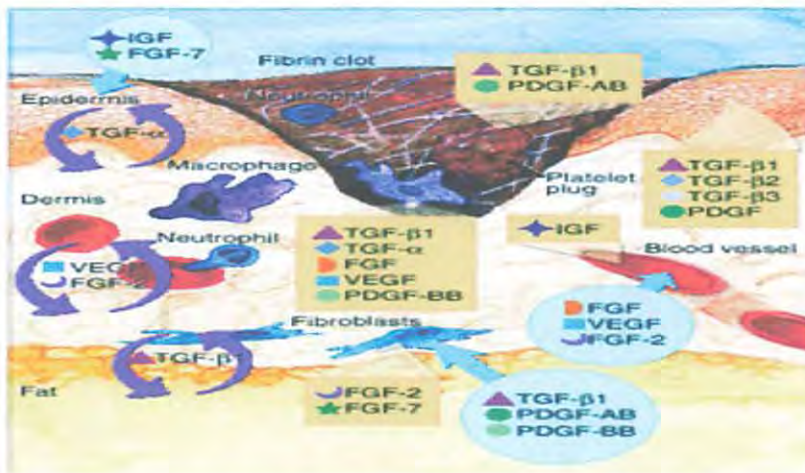
2.1.1 Fase Inflamasi

Pada fase inflamasi pembentukan plak berperan sebagai hemostasis atau mencegah kehilangan darah lebih lanjut. Berbagai macam faktor dilepaskan untuk menstimulasi sel yang memfagositosis debris, bakteri, jaringan nekrotik, serta menginisiasi proses proliferasi.

Setelah jaringan mengalami kerusakan, pembuluh darah segera melakukan vasokonstriksi dan pelepasan produk-produk tromboplastik dari subendothelium. Agregasi platelet membentuk plak hemostasis inisial yang akan menginduksi rangkaian proses selanjutnya.^(21,22,23)

Terpaparnya kolagen tipe IV dan V pada subendotel, menginduksi trombosit untuk beragregasi dengan kolagen dan membentuk plak hemostasis. Adhesi trombosit dan kolagen dimediasi oleh reseptor glikoprotein membran trombosit (G1b) yang berikatan dengan faktor von Willebrand (vWF), suatu protein dan multimer dari vWF. Sel endotel dan trombosit mensekresi vWF jika

terpapar pada kolagen dan substansi aktif lainnya. Selain vWF, trombosit juga mengeluarkan produk lain dari granula alfa dan dense body, antara lain fibronectin, serotonin, platelet-derived growth factor (PDGF), adenosin difosfat (ADP), platelet-activating factor (PAF), faktor V, 12-hidroksieikosatetraenoic acid (12-HETE) dan tromboksan A₂ yang akan menyebabkan inflamasi atau peradangan.^(24,25,26)



Gb. 2.1 Proses penyembuhan luka merupakan suatu mekanisme yang kompleks, dimana terjadi fase inflamasi, epitelisasi, angiogenesis, dan deposisi matrix kolagen. Dikutip dari : Wahl S. Cytokines in wound healing. J Exp Med. 2003; 84: 788-9.

Dalam proses koagulasi trombosit akan berubah bentuk dari disk yang halus menjadi speris dengan pseudopodia. Bentuk baru tersebut akan memudahkan trombosit untuk berikatan dengan trombosit lain. Agregasi tersebut kemudian diperkuat dengan disekresinya ADP, PAF, dan TxA₂, juga dengan adanya induksi pada permukaan trombosit karena adanya kompleks heterodimer yang terdiri atas glikoprotein Iib (GPIIb) dan glikoprotein IIIa (GPIIIa) yang berfungsi sebagai reseptor untuk fibronectin. Sebagai tambahan untuk agregasi trombosit yang teraktivasi ini merangsang penyusunan dari fosfolipid pada membran trombosit, yang memudahkan faktor pembekuan V

berikatan dengan trombosit dan kemudian berinteraksi dengan faktor X. Interaksi ini menyebabkan aktivitas membran yang terikat dengan protrombinase, memproduksi banyak trombin. Trombin kemudian menguatkan agregasi dengan mengaktifkan trombosit dan sebagai katalisator pembentukan fibrin dari fibrinogen. Ikatan fibrin kemudian memasuki sel darah merah, membentuk klot yang impermeable terhadap plasma. Ikatan fibrin dan trombosit atau thrombus ini akan menjadi penutup luka, mencegah perdarahan lebih lanjut dan infeksi bakteri dan juga sebagai kerangka untuk mobilisasi sel-sel endotel. Sel radang dan fibroblast. Setelah terbentuk thrombus maka telah terjadi hemostasis. ^(12,24)

Trombosit diaktifkan oleh thrombin release IGF-1, TGF α , TGF β , dan PDGF, yang kemudian menarik lekosit dan fibroblast ke dalam luka. Kerusakan sel-sel endotel juga menimbulkan respon dari tingkatan sinyal yang melibatkan produk komplemen C5a, TNF α , IL-1, dan IL-8 dan reseptor untuk mengintegrasikan molekul pada membran sel lekosit. Hal ini membuat lekosit yang berada dalam sirkulasi berikatan pada endotel dan kemudian berpindah ke dalam jaringan luka. ^(12,24,25)

Selama proses agregasi trombosit dan koagulasi, faktor-faktor yang dilepaskan akan mempengaruhi permeabilitas kapiler-kapiler dan selanjutnya terjadi *chemoattraction* dan aktivasi lekosit.. Dalam hitungan menit, proses penyembuhan telah dimulai. Dikeluarkannya zat-zat vasodilator seperti serotonin, histamin, bradikinin dan metabolit asam arakidonik akan mengakibatkan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Bradikinin merupakan vasodilator yang potent yang diaktivasi oleh faktor

Hageman (VII) pada kaskade koagulasi. Produk-produk koagulasi seperti fibrin, fibrinopeptides, fibrinolisis dan komponen komplemen akan menarik sel-sel inflamasi terutama makrofag ke dalam luka.

Tabel 2.1

Trombosit Mengandung Granul Alfa dan Dense

<i>Substance</i>	<i>Biological effect</i>
<i>Alpha granules</i>	
<i>Platelet-derived growth factor</i>	<i>Matrix deposition</i>
<i>Transforming growth factor-β</i>	<i>Matrix deposition</i>
<i>Transforming growth factor-α</i>	<i>Epithelialization</i>
<i>Insulin-like growth factor-binding protein-3</i>	<i>Matrix deposition</i>
<i>Platelet factor-4</i>	<i>Activation of growth factors</i>
<i>B-Thromboglobulin</i>	<i>Activation of growth factors</i>
<i>Dense granules</i>	
<i>Adenosine diphosphate</i>	<i>Platelet aggregation</i>
<i>Calcium</i>	<i>Platelet aggregation</i>
<i>Serotonin</i>	<i>Vasoconstriction</i>
<i>Cytosol</i>	
<i>von Willebrand factor VIII</i>	<i>Mediator of platelet aggregation</i>
<i>Fibronectin</i>	<i>Ligand for platelet aggregation</i>
<i>Fibrinogen</i>	<i>Ligand for platelet aggregation</i>
<i>Thrombospondin</i>	<i>Ligand for platelet aggregation</i>
<i>Factor V</i>	<i>Hemostasis</i>
<i>Platelet-activating factor</i>	<i>Platelet activation</i>
<i>Thromboxane-A₂</i>	<i>Vasoconstriction</i>
<i>12-Hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE)</i>	<i>Vasoconstriction</i>

(Dikutip dari: Lorenz HP, Longaker MT. Wounds: Biology, Pathology, and Management. In Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, (eds). Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York: Springer-Verlag; 2001.p221-39)

Sel-sel inflamasi yang baru tiba akan meningkatkan kebutuhan metabolik. Karena lokal mikrovaskuler telah rusak, energi lokal akan dihabiskan dan PaO₂ akan menurun dan terjadi akumulasi CO₂ dan laktat. Kondisi ini terjadi selama penyembuhan dan bersama dengan stimulan lain seperti fibrin, benda asing, bakteri, dll yang akan mengakibatkan leukositosis, khususnya makrofag, yang akan melepaskan sitokin, *chemoattractants* dan *growth factors*.^(12,26,27)

Pengeluaran *chemoattractants* berfungsi sebagai sinyal migrasi untuk sel-sel adesi. Sebagai responnya, sel-sel leukosit, netrofil dan monosit, dan protein plasma memasuki daerah luka. Pergerakan sel-sel leukosit dari intravaskuler melalui dinding pembuluh darah, melewati celah antar sel-sel endotel, menuju jaringan luka yang disebut diapedesis. Kemudian sel-sel endotel pecah dan kontak ke sel-sel lain dan membatasi sel-sel inflamasi di area luka. Proses ini disebut marginasi.^(12,27,28)

Netrofil adalah sel leukosit yang pertama memasuki luka dalam waktu 6 jam dan mencapai puncaknya pada 24-48 jam. Netrofil bertugas menginfiltrasi selular debris, benda asing dan bakteri. Tugas utama netrofil adalah mensterilisasi luka. Jika dirangsang, netrofil meningkatkan konsumsi oksigen yang akan menghasilkan oksigen radikal. NADPH teroksidasi, yang menghasilkan elektron donor primer untuk reduksi oksigen. Interaksi dari dua molekul O₂ menghasilkan satu oksidasi dan hydrogen peroksida (H₂O₂). Reaksi ini dapat terjadi spontan ataupun dikatalisator oleh *superoksida dismutase* (SOD). H₂O₂ dapat didegradasi oleh katalase, *glutathion peroksidase* atau *myeloperoksidase* (MPO). Efek sitotoksik atau mikrosidal dari H₂O₂ dapat ditingkatkan dengan interaksi dari oksigen metabolit dengan MPO yang

dikeluarkan dari granul azurofilik dari netrofil selama fagositosis atau sebagai respon terhadap organisme yang terbungkus antibodi. Mekanisme oksigen-independen dalam membunuh bakteri juga dilakukan netrofil yang dapat membunuh bakteri gram positif ataupun negatif. Protein yang berperan antara lain *permeability increasing protein* (BPI), arginin, sistin. Granul netrofil juga mengandung enzim untuk membunuh bakteri, yaitu cathesin G, dan enzim untuk degradasi jaringan ikat pada daerah luka, antara lain *elastase*, kolagenase. (12,23,29)

Dalam waktu dua sampai tiga hari, populasi sel radang didominasi oleh monosit. Monosit dalam sirkulasi akan tertarik dan infiltrasi ke tempat luka. Monosit ini akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan bergabung dengan makrofag setempat, dan memulai proses penyembuhan. Makrofag tidak hanya melanjutkan fagositosis debris jaringan dan bakteri, tetapi juga mensekresikan multipel *growth factor*. Sejumlah enzim dan sitokin di sekresikan oleh makrofag yaitu, kolagenase, interleukin dan *tumor necrosis factor* (TNF) yang memicu fibroblast untuk memproduksi kolagen dan mempromosikan *angiogenesis* dan *transforming growth factor* (TGF) yang memicu keratinosit. Lebih dari 20 sitokin yang berbeda disekresikan oleh makrofag. (12,24)

Kekurangan monosit dan makrofag mengakibatkan gangguan hebat pada penyembuhan luka yang mengakibatkan debridement yang buruk, proliferasi fibroblast yang terlambat dan tidak adekuatnya *angiogenesis*. Makrofag merupakan satu-satunya sel radang yang sangat diperlukan untuk penyembuhan. (24,25)

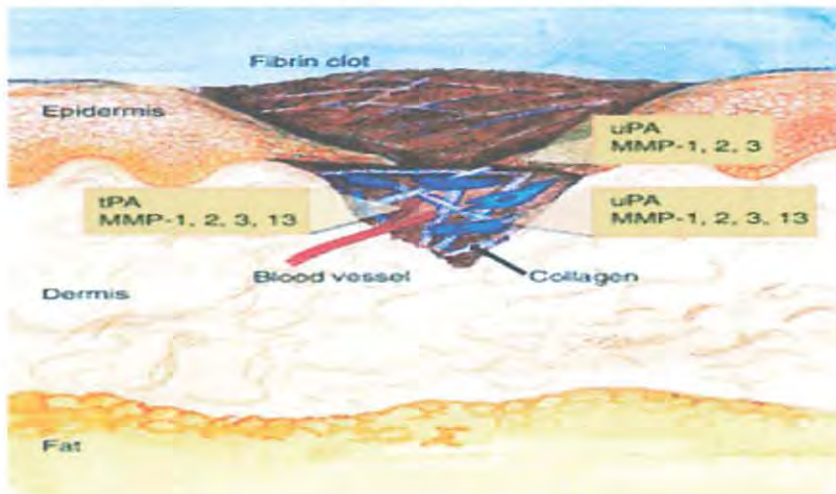


2.1.2 Fase Proliferasi

Setelah 48 jam paska trauma, fibroblast mulai masuk kedalam luka yang menandai mulainya fase proliferasi, walaupun fase inflamasi belum berakhir. Pada fase ini pun proses-proses yang terjadi tidak berlangsung secara serial, melainkan secara simultan bahkan *overlapping*.⁽¹²⁾

Angiogenesis

Angiogenesis disebut juga neovaskularisasi. Proses ini terjadi secara simultan dengan proliferasi fibroblast pada saat migrasi sel-sel endothelial ke tempat luka terjadi. Karena aktivitas fibroblast dan sel-sel endotel memerlukan oksigen yang cukup maka angiogenesis memiliki peranan yang sangat penting dalam proses proliferasi selanjutnya.



Gb. 2.2 Gambaran pembentukan pembuluh darah baru dan deposisi matrix kolagen pada dasar luka. Dikutip dari : Wahl S. Cytokines in wound healing. J Exp Med. 2003; 84: 788-9.

Dalam rangka membentuk pembuluh darah baru dan menyediakan suplai oksigen dan nutrisi untuk penyembuhan jaringan, sel endotel yang berasal dari pembuluh darah daerah yang sehat akan membentuk pseudopodia dan masuk

kedalam luka melalui matrik ekstraselular. Mekanisme inilah yang akan membentuk pembuluh darah baru. Migrasi sel endotel memerlukan kolagen dan aktivator plasminogen untuk mendegradasi plak dan sebagian matrik ekstraselular. Zinc-metalloproteinase akan mendigesti membrane basal dan matrik ekstraselular agar sel-sel dapat berproliferasi dan angiogenesis terbentuk. (30,31)

Sel endotel tertarik untuk masuk ke daerah luka juga diakibatkan fibronectin dan *growth factor* yang dilepaskan oleh sel-sel yang lain. Pertumbuhan endotel distimulasi oleh keadaan hipoksia dan adanya asam laktat dalam luka. Dalam lingkungan dengan kadar oksigen yang rendah, makrofag dan platelet akan memproduksi faktor-faktor angiogenik yang akan menstimulus sel endotel secara kemotaksis. Pada saat makrofag dan *growth factor* tidak lagi berada dalam kondisi hipoksia, maka proses angiogenesis akan berhenti. Apabila jaringan yang telah mendapat perfusi adekuat, maka proses migrasi dan proliferasi sel endotel akan menurun dan akhirnya berhenti sama sekali. Pembuluh darah yang tidak lagi digunakan akan mati melalui proses apoptosis. (26,32)

Tabel 2.3**Faktor-faktor angiogenik**

Faktor Angiogenik
<i>Faktor Direct</i>
<i>Basic fibroblast growth factor</i>
<i>Acidic fibroblast growth factor</i>
<i>Transforming growth factor-beta</i>
<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<i>Faktor Indirect</i>
<i>Transforming growth factor-beta</i>
<i>Platelet-derived growth factor</i>
<i>Prostaglandin</i>
<i>Angiogenin</i>

(Dikutip dari: Mast BA. Cohen IK. Normal Wound Healing. In Achauer BM. Eriksson E. Guyuron B. Coleman III JJ. Russel RC. Kolk CAV. Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes. Philadelphia: Mosby, 2000.p37-63)

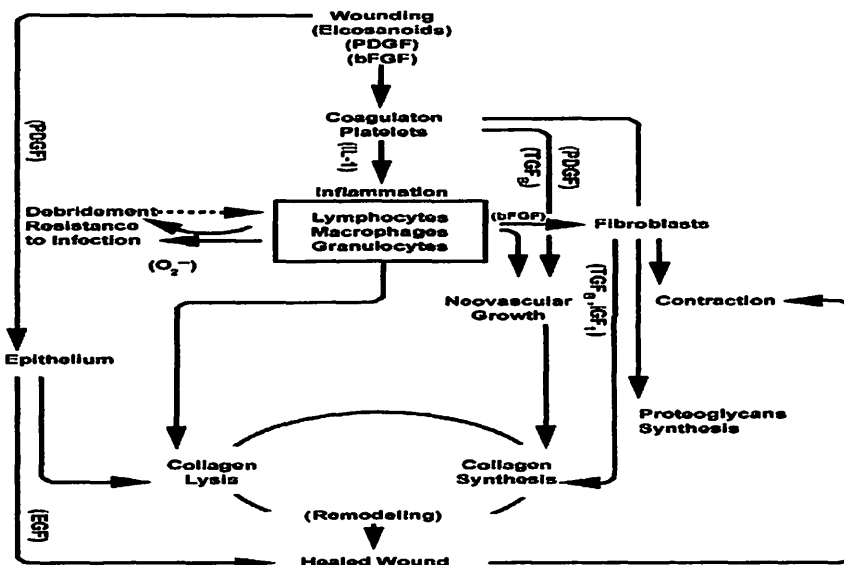
Fibroplasia

Fase proliferasi dimulai dengan penumpukan bahan fibrin dan fibrinogen dan aktivasi lokal fibroblast, kira-kira dua sampai tiga hari setelah luka. Makrofag dan bahan ekstraseluler lokal melepaskan *growth factor* yang mulai mengaktifkan fibroblast. Fibroblast akan berproliferasi dan menjadi sel-sel yang berperan penting pada luka bersih, tidak terinfeksi selama tiga sampai lima hari pertama. Fibroblast memulai sintesis dan mensekresi produk ekstraseluler. (12,33,34)

Matriks luka inisial merupakan sementara dan terdiri dari fibrin dan *glycosaminoglycan* (GAG), asam hialuronat yang digunakan fibroblast untuk

berproliferasi. Secara bersamaan kolagen ditimbun oleh fibroblast ke atas fibronectin dan GAG dalam bentuk yang tidak terorganisir. (12,35)

Dalam waktu 10 jam setelah luka, telah terjadi peningkatan sintesis kolagen. Setelah lima sampai 7 hari, sintesis kolagen mencapai puncak dan kemudian menurun perlahan-lahan. Pada awalnya terdapat kolagen tipe III yang lebih dominan yang kemudian akan diganti oleh kolagen tipe I. Terdapat sekitar paling tidak 19 tipe kolagen yang berbeda. Kebanyakan di sintesis oleh fibroblast. (36,37,38)



Gb. 2.3 Skema penyembuhan luka yang menunjukkan berbagai pathway sampai terjadi penyembuhan luka

Dikutip dari Grotendorst G, Rahmanie H, Duncan M. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. FASEB J. 2004; 18: 469-79.

Granulasi

Jaringan granulasi timbul pada penyembuhan luka sekunder. Penampakkannya berwarna merah daging dan mempunyai banyak jaringan kapiler (*neoangiogenesis*) yang terbentuk dari sel endotel yang membelah dan migrasi. Pertumbuhan sel endotel vaskuler distimuli oleh platelet dan makrofag

dan produk fibroblast. Salah satunya adalah *vascular endothelial growth factor* yang disekresi oleh makrofag dan merangsang perpindahan dan proliferasi sel-sel endotel. ^(12,,39)

Kontraksi

Suatu fenomena yang tidak terdapat pada luka tertutup pada insisi bedah. Luka` terbuka terjadi setelah trauma, luka bakar dan luka yang sebelumnya ditutup menjadi terbuka akibat infeksi. Kontraksi merupakan proses yang menyebabkan kulit sekeliling luka tertarik secara sirkumferensial menuju ke luka. Kontraksi luka menyebabkan pengecilan ukuran luka tanpa pembentukan jaringan yang baru. ^(19,24,40)

Mekanisme kontraksi luka tidak sepenuhnya dimengerti. Kekuatan kontraksi diakibatkan oleh myofibroblast, yang mengandung *alpha smooth muscle* dan *actin microfilame*. ^(25,41)

Secara klinis kontraksi luka dapat mengakibatkan kontraktur, yang mendistorsi luka dan menurunkan fungsinya. Misalnya kontraksi luka yang melintasi persendian dapat menyebabkan kontraktur pada sendi tersebut.

Epitelisasi

Terbentuknya jaringan granulasi pada luka memungkinkan proses epitelisasi dapat berlangsung. Sel-sel epitel ini akan bermigrasi menyeberangi jaringan granulasi untuk membentuk barier antara luka dan lingkungan luar. Epitel bermigrasi dari tepi-tepi luka dan akan bertemu di tengah luka.

Keratinocytes basal bertanggung jawab terhadap epitelisasi proses penyembuhan luka. ^(19,22)

Keratinocytes bermigrasi tanpa harus proliferasi terlebih dahulu. Migrasi dapat terjadi beberapa jam setelah trauma. Akan tetapi sel-sel epitel membutuhkan jaringan hidup untuk dapat bermigrasi dan menyeberang, jadi apabila luka yang terjadi dalam maka defek itu harus dipenuhi terlebih dahulu oleh jaringan granulasi. Onset migrasi tergantung oleh banyak faktor dari luka itu sendiri. Sel-sel epitel pada tepi luka akan berproliferasi pada hari kedua atau ketiga paska trauma dalam rangka menyediakan jumlah sel yang cukup banyak untuk migrasi. Ketika sel-sel epitel ini mulai bermigrasi, mereka tidak akan berhenti sampai dengan kontinuitas epidermal pulih kembali. ^(12,19,22)

Pembentukan sel epitel yang baru, diproduksi oleh sel basal disekitar tepi luka. Jalur migrasi dipandu oleh tenascin dan fibronectin yang menyediakan jalur migrasi. Untuk menstabilkan lapisan epitel yang telah terbentuk, keratinocytes dan fibroblast akan mensekresi laminin dan kolagen tipe IV untuk membentuk membran basalis. ^(20,21,22)

2.1.3 Fase Maturasi

Fase ini disebut juga fase *remodeling*. Fase ini terjadi setelah tiga minggu. Proses yang utama adalah perubahan yang dinamik pada kolagen dan formasi skar yang matur. Penumpukan kolagen pada jaringan luka terjadi akibat keseimbangan antara aktivitas kolagenolitik dan sintesis kolagen.

Selama fase ini, *tensile strength* terus meningkat, walaupun terjadi penurunan sintesis kolagen. Hal ini disebabkan karena modifikasi struktur

kolagen yang baru. Secara histologik, serabut kolagen yang tidak terorganisasi mengalami penebalan dan membentuk fasikulus-fasikulus yang kemudian menjadi serabut yang kompak.^(19,20,24)

Selama fase awal penyembuhan luka, terdapat banyak kolagen tipe III pada luka. Selama fase *remodeling*, rasio kolagen tipe I dan III menjadi 4:1. *Cross-linking* pada serabut kolagen sangat berpengaruh pada perubahan morfologi dan peningkatan *tensile strength*. *Cross-linking* ini merupakan ikatan kovalen antara molekul-molekul kolagen, yang dimulai dengan proses deaminasi *lysine* dan *hydroxylisine* melalui enzim *lysyl oxidase*, suatu produk dari fibroblast.

Kolagenases, *gelatinases* dan *stromelysins* merupakan matriks *metalloproteinases* (MMP) yang mendegradasi komponen matriks ekstraselular. *Proteinase* ini juga aktif pada invasi karsinoma pada matriks ekstraselular. Protein yang disebut *tissue inhibitor of matrix metalloproteinases* (TIMP) yang akan menginaktivkan *metalloproteinases* (MMP).^(12,22)

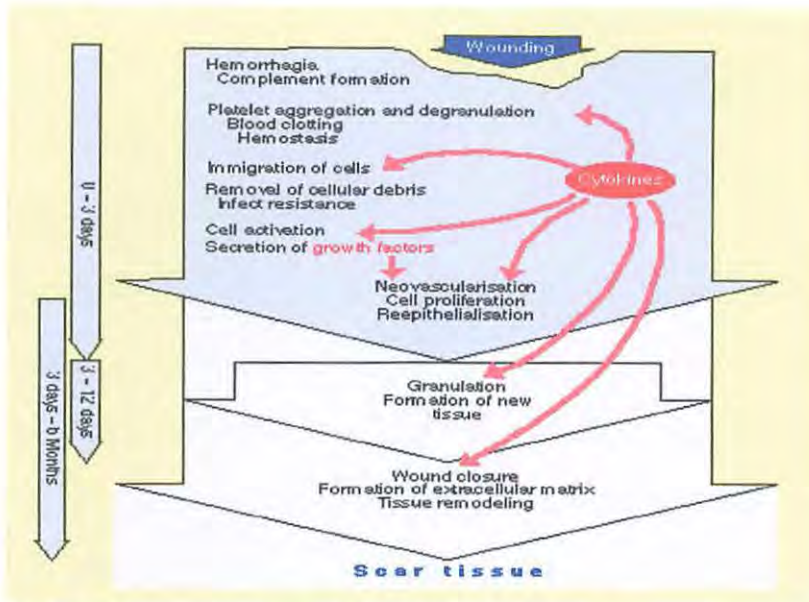


Gb. 2.4 Karakteristik selular pada proses penyembuhan luka
Dikutip dari Wahl S. Cytokines in wound healing. J Exp Med. 2003; 84: 788-9.

Hasil akhir penyembuhan luka adalah pembentukan parut. Parut didefinisikan secara morfologik sebagai jaringan yang kurang terorganisir dibandingkan dengan struktur jaringan normal sekelilingnya dan ditandai dengan deposit kolagen yang tidak teratur. Serabut kolagen yang baru disekresikan oleh fibroblast yang timbul dalam tiga hari setelah luka. Setelah matriks kolagen terbentuk, serabut yang padat akan mengisi luka.

Pembentukan kembali parut secara lambat laun terjadi setelah bulanan sampai tahunan untuk membentuk parut matang. Parut dini berwarna merah oleh karena jaringan kapiler yang padat. Setelah beberapa bulan, kapiler-kapiler akan regresi. Parut biasanya hipopigmentasi dan tampak lebih terang dibanding jaringan sekitar. ^(19,25)

Selama *remodeling*, luka berangsur-angsur menjadi lebih kuat. *Tensile strength* meningkat dengan cepat dalam waktu satu sampai delapan minggu. Kemudian meningkat dengan lambat sampai satu tahun. Namun, *tensile strength* jaringan luka hanya dapat mencapai 80% dari *tensile strength* jaringan normal. Parut merupakan hasil akhir dari proses perbaikan jaringan yang lebih rapuh, kurang elastis dibandingkan kulit normal, dan tidak mengandung appendiks kulit seperti folikel rambut ataupun kelenjar keringat. ^(12,24,25)



Gb 2.5 Skema waktu penyembuhan luka berdasarkan waktu
 Dikutip dari Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. What is new in wound healing?
 Turk J Med Sci. 2004; 34: 147-60.

2.2. Penyembuhan Luka pada Traktus Gastrointestinal

Proses penyembuhan anastomosis traktus gastrointestinal pada umumnya diawali adanya tindakan reposisi ujung anastomosis, baik berupa penjahitan ataupun stapling. Kegagalan penyembuhan anastomosis akan mengakibatkan *leakage* atau fistulasi. Akan tetapi sebaliknya bila terjadi penyembuhan yang ekksesif akan berakhir dengan striktur atau stenosis lumen. Oleh karena itu sangat penting untuk memperhatikan integritas lumen, gerakan motorik lumen, dan fungsi bariernya. ^(24,25)

Gambaran *gross* anatomi sepanjang traktus gastrointestinal relatif sama. Di dalam lumen, epitelium disangga oleh lamina propria dan mukosa muskularis. Submukosa terletak radier dan sirkumferential diluar lapisan-lapisan tersebut dan dibentuk oleh kolagen dan serat-serat elastik yang menyangga sistem saraf dan pembuluh darah. Lebih lanjut ke arah peritoneum adalah lapisan otot dan

serosa yang merupakan perpanjangan dari peritoneum. Lapisan submukosa merupakan lapisan dengan *tensile strength* yang paling kuat. Disisi lain lapisan serosa berlangsung cukup cepat dan bersifat *watertight* yang mencegah *leakage* cairan intra lumen. Hal ini penting dalam menjelaskan tingginya angka kegagalan anastomosis pada bagian yang tidak dilapisi serosa, yaitu rektum dan esofagus. ^(24,25)

Proses penyembuhan luka pada traktus gastrointestinal sama dengan proses penyembuhan luka pada kulit. Akan tetapi ada beberapa hal yang secara signifikan berbeda. Penyembuhan mesothelial dan mukosa dapat terjadi tanpa meninggalkan skar. Integritas awal dari anastomosis sangat tergantung formasi fibrin pada lapisan serosa yang bersifat *watertight* dan kekuatan jahitan anastomosis pada lapisan submukosa. Dalam waktu satu minggu tensile strength anastomosis lebih kuat daripada jaringan usus yang sehat. Ada penurunan kekuatan marginal selama minggu pertama yang ditandai dengan timbulnya kolagenolisis. Proses kolagen lisis distimulus oleh kolagenase yang dibentuk oleh neutrophil, makrofag, dan bakteri intraluminal. Aktivitas kolagenase terjadi pada awal proses penyembuhan mulai terjadi pada awal penyembuhan luka dan meningkat dengan tajam selama hari ketiga sampai dengan hari kelima, yang diikuti dengan peningkatan sintesa kolagen. Integritas anastomosis merupakan hasil keseimbangan antara proses kolagenolisis kolagen sintesis. ^(42.)

Kolagenase terpapar setelah trauma pada seluruh segmen traktus gastrointestinal. Sintesis kolagen pada traktus gastrointestinal diproduksi oleh fibroblast dan sel-sel otot polos. Fibroblast kolon memproduksi lebih banyak kolagen dibandingkan fibroblast kulit, disebabkan gambaran phenotype yang



berbeda. Hal ini juga terjadi pada perbedaan respon terhadap sitokin dan *growth factor* diantara populasi fibroblast yang berbeda. ^(43,44,45)

Fibroblast adalah suatu populasi sel yang heterogen dengan beragam fungsi. Heterogenitas ini diakibatkan karena perbedaan tingkat aktivasi dan lingkungan lokalnya. Salah satu yang berhubungan dengan penyembuhan luka adalah kemampuan untuk memproduksi kolagen. Fibroblast dengan bantuan fibronectin dan reseptor laminin dapat melakukan fagositosis. Walaupun peran ini tidak seefektif makrofag, karena tidak adanya reseptor Fc untuk melakukan opsonisasi. Fibroblast juga berperan dalam melakukan degradasi kolagen disamping kolagenase. Kekuatan anastomosis tidak selalu berhubungan dengan jumlah kolagen yang banyak, akan tetapi struktur dan pengaturan matrik kolagen lebih penting. ^(43,44,46)

Anastomosis kolon merupakan penyembuhan luka secara primer atau *first intention*. Dalam waktu 24-48 jam setelah prosedur anastomosis dikerjakan, neutrophil akan bergerak menuju tepi anastomosis dimana sudah terbentuk clot dan fibrin. Mukosa akan mengalami penebalan akibat adanya aktivitas yang tinggi dari membran basalis. Sel-sel epitel dari kedua tepi anastomosis akan berproliferasi dan bermigrasi ketengah, sehingga terbentuk lapisan epitelial yang tipis. Hal dapat terjadi dengan cepat tidak ada jarak antara kedua tepi anastomosis. Tiga hari paska anastomosis peranan neutrophil digantikan oleh makrofag. Jaringan granulasi memenuhi tempat anastomosis. Aktivitas kolagenase meningkat dengan tajam melebihi sintesa kolagen oleh fibroblast dan otot polos. Proses epitelisasi terus berlangsung sehingga lapisan epitel bertambah tebal. Lima hari paska anastomosis sudah mulai terjadi

keseimbangan antara sintesa kolagen dan aktivitas kolagen. Tensile strength meningkat dengan pesat. Neovaskularisasi sudah maksimal dan ketebalan lapisan epitel mencapai ukuran normal. Tensile strength anastomosis dapat melebihi kekuatan jaringan kolon yang sehat pada hari ketujuh paska anastomosis. ^(43,44)

Kegagalan penyembuhan luka anastomosis paling sering disebabkan oleh adanya *spillage* feces yang mengkontaminasi cavum peritoneum. Kolonisasi bakteri dalam cavum peritoneum akan menghambat atau bahkan menggagalkan proses penyembuhan anastomosis. Akan tetapi dengan tehnik operasi yang baik dan apabila diperlukan dapat dilakukan tindakan *lavage* intra operasi serta pemberian antibiotika profilaksis yang tepat masalah tersebut dapat dihindari. *Shear stress* akibat transit feces atau tekanan gas intra luminal dikatakan dapat mempengaruhi proses penyembuhan. ^(24,25,43,44)

Tabel 2.4

Perbandingan Penyembuhan Luka pada Gastrointestinal dan Kulit

	Gastrointestinal	Kulit	
Lingkungan luka	pH	Bervariasi tergantung sekresi eksokrin sepanjang traktus	Konstan, kecuali terjadi infeksi atau sepsis
	Mikro-organisma	Aerob dan anaerob	Bakteri komensal kulit jarang menimbulkan infeksi kecuali bakteri eksogen
	<i>Shear stress</i>	Transit faeces intra lumen dan gerakan peristaltik menimbulkan gaya distraksi pada anastomosis.	Gerakan otot menyebabkan tekan pada jahitan luka, tetapi dapat dikurangi oleh mekanisme nyeri.
Sintesis kolagen	Oksigenasi jaringan	Tergantung pada suplai vaskular yang masih intak dan pembentukan pembuluh darah baru	Transport oksigen dapat berlangsung secara difusi
	<i>Tipe sel</i>	Fibroblasts dan otot polos	Fibroblasts
	Lathyrogen	D-Penicillamine tidak mempunyai pengaruh pada pembentuk kolagen	Berperanan dalam menghambat pembentukan kolagen dan menurunkan kekuatan luka.
	Steroid	Pengaruhnya terhadap penyembuhan anastomosis masih kontroversi	Menurunkan akumulasi kolagen yang signifikan
Aktivitas kolagen	Aktivitas yang tinggi pada traktus gastrointestinal setelah transeksi atau anastomosis. Pada kondisi sepsis dapat mengakibatkan dehiscen.	Tidak memiliki peran yang signifikan.	
Kekuatan luka	Kesembuhan luka cepat mencapai kondisi sebelum anastomosis	Tidak secepat penyembuhan luka pada traktus gastrointestinal	
Formasi skar	Tampak formasi skar pada fetus	Formasi skar tidak terbentuk pada fetus.	

Dikutip dari Peacock JE. Wound Healing. In : Schwartz SI, Spencer S, editors. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.p. 307-30.

2.3. Infeksi dan Penyembuhan luka

Infeksi pada luka terjadi akibat ketidakseimbangan antara daya tahan *host* dan pertumbuhan kuman. Infeksi bakteri dapat menghambat penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme. Inflamasi akut dan kronis akan menghambat proliferasi fibroblast dan memperlambat sintesis dan deposisi matrik ekstraselular. Walaupun mekanisme pasti belum banyak diketahui, sepsis akan berdampak terhadap proses penyembuhan luka. ^(47,48)

Luka yang terbuka dapat menjadi tempat kolonisasi bakteri. Luka tidak mempunyai pertahanan untuk mencegah masuknya bakteri ke daerah luka. Kolonisasi bakteri ini tidak hanya dapat menghambat penyembuhan luka, tetapi juga mengakibatkan proses penyembuhan luka berhenti total.

Kontaminasi bakteri akan mengakibatkan infeksi dan menghambat proses penyembuhan, apabila melebihi 10^5 organisme per gram jaringan. *Eicosanoids* seperti PGE_2 dan TxA_2 diproduksi oleh beberapa strain bakteri. Respon leukosit akan mengakibatkan meningkatnya asam arakidonat dan oksigen radikal bebas yang kemudian akan meningkatkan mediator inflamasi, khususnya yang mengakibatkan vasokonstriksi, sehingga meningkatkan proliferasi bakteri dan pembentukan abses mikro. ^(12,48)

Pelepasan *lysozymes*, *hydrolases* dan *proteases* lainnya dapat dipengaruhi oleh *eicosanoids*. PGE_1 , PGE_2 dan PGI_2 mempunyai kemampuan untuk menghambat pelepasan enzim lisosomal yang mempunyai kemampuan untuk meningkatkan akumulasi cAMP ke dalam PMNs. Efek penghambatan terhadap aktivitas fagositosis dan mekanisme *intracellular killing* pada leukosit ditambah dengan peningkatan prostanooids oleh bakteri menjelaskan mengapa diperlukan

keseimbangan jumlah bakteri pada luka agar tidak mengganggu proses penyembuhan luka. ^(12,49,50)

2.4. Fisiologi kolon

Walaupun sebagian besar sari makanan dicerna oleh usus halus namun kolon tetap mempunyai peranan yang besar dalam pencernaan. Kolon akan memproses sebagian karbohidrat dan protein yang tidak dapat dicerna oleh usus halus. Sejumlah besar bakteri dalam kolon bertugas untuk melakukan fermentasi. Melalui proses fermentasi ini protein dan karbohidrat akan dipecah untuk menghasilkan energi^(4,50).

Ada 400 macam spesies bakteri dalam kolon, dimana sebagian besar merupakan bakteri anaerob. Selama proses fermentasi karbohidrat kompleks akan dihasilkan *shorts-chain fatty acids* (SCFA). Lebih dari 95% SCFA dalam tubuh dihasilkan dan diabsorpsi di dalam kolon. Proses ini terutama terjadi pada kolon ascenden dan kolon transversum.^(1,50)

Sisa protein yang mencapai kolon juga akan difermentasi oleh bakteri anaerobs menjadi SCFA, *branched chain fatty acid*, ammonia, amines, phenols dan indoles. Fermentasi protein ini terjadi di kolon descenden. Metabolit-metabolit ini juga merupakan sumber nitrogen untuk pertumbuhan bakteri. Lemak yang mencapai kolon tidak dapat dicerna.^(1,50)

Mukosa kolon tidak dapat mengambil kebutuhan nutrisinya dari aliran darah, sehingga kebutuhan ini dipenuhi dari dalam lumen kolon itu sendiri. Butyrate merupakan metabolit yang sangat penting sebagai sumber nutrisi bagi

colonocyte. Butyrate juga memegang peranan yang sangat penting dalam proliferasi, diferensiasi, dan absorpsi garam dan air.⁽²⁵⁾

Kolon proksimal berbentuk sakular sedangkan semakin ke distal berbentuk tubular. Kedua bagian ini juga mempunyai fungsi penyimpanan yang berbeda. Kolon proksimal berfungsi sebagai reservoir sedangkan kolon distal berfungsi sebagai konduit.^(4,47)

Kolon sangat efisien dalam menghemat air dan sodium. Pada umumnya kolon terisi 1-2 liter air per hari tetapi hampir 90% diserap kembali, dan hanya 100-150 mL air saja yang dikeluarkan bersama feces. Kemampuan absorpsi air ini dapat ditingkatkan sampai 5-6 liter perhari. Akan tetapi bila aliran air dan elektrolit dari ileum terminal melampaui batas kemampuan absorpsi kolon maka akan terjadi diare.^(25,50)

Pada kondisi normal kolon akan mengabsorpsi sodium dan chloride dan mensekresi bicarbonate dan potassium. Sodium secara aktif diabsorpsi sesuai dengan konsentrasi dan gradien elektrolit yang ada. Konsep ini penting bagi kolon agar tetap dapat mempertahankan kadar sodium. Konsentrasi rata-rata sodium dalam cairan yang memasuki kolon adalah 130-140 mmol/L, sedangkan konsentrasi sodium dalam feces adalah 40 mmol/L. Selama konsentrasi sodium dalam lumen kolon lebih dari 25 mmol/L, maka ada hubungan linear antara konsentrasi dalam lumen dengan jumlah sodium yang diabsorpsi. Akan tetapi bila konsentrasi sodium intra lumen kurang dari 25 mmol/L, maka sodium akan disekresikan ke dalam lumen kolon.^(24,25,50)

Chloride akan mengganti bicarbonate yang disekresikan ke dalam lumen untuk menetralkan asam organik yang diproduksi dalam lumen. Proses ini

terjadi dalam sel-sel mukosa. Pergeseran potassium terjadi secara pasif sebagai efek dari absorpsi aktif sodium. Akan tetapi beberapa penelitian menunjukkan adanya sekresi aktif potassium pada kolon distal. Sekresi potassium oleh kolon ditambah dengan kandungan potassium dalam bakteri dan mukus kolon menjelaskan tingginya konsentrasi potassium dalam feces, yaitu sebesar 50-90 mmol/L. Kolon juga mensekresi urea ke dalam lumen. Urea ini dimetabolisme menjadi ammonia, yang sebagian besar akan diabsorpsi secara pasif.^(4,5)

Peristaltik adalah suatu gelombang yang timbul karena kontraksi dan relaksasi pada otot-otot intestinal. Banyak penelitian yang telah dilakukan dengan menggunakan studi transit, scintigraphy, dan *ambulatory colonic manometry* untuk mempelajari aktivitas motorik dan tekanan yang menghasilkan gerakan peristaltik pada kolon. Akan tetapi sulit sekali untuk mengukur gerakan peristaltik pada kolon. Hal ini bertolak belakang dengan gerakan peristaltik pada usus halus yang dengan cepat dapat memindahkan kandungan intra lumennya ke segmen yang lebih distal. Kolon memerlukan waktu yang lama untuk memindahkan kandungan intra lumen ke segmen yang lebih distal.^(4,50)

Infeksi luka operasi dan intra peritoneum paska pembedahan kolorektal sebagian besar diakibatkan normal flora kolon. Infeksi ini disebabkan oleh lebih dari 400 spesies bakteri yang mengkontaminasi *cavum peritoneum* setelah perforasi kolon atau terjadinya *spillage feces*. Peritonitis bakterial terjadi karena proses *biphasic* yaitu simplifikasi dan sinergis. Endotoxin akan memicu perkembangan anaerobes seperti *E coli* dan obligate anaerobes seperti *Bacteroides fragilis* pada peritonitis. *E coli* bertanggungjawab pada infeksi fase

akut dan komplikasi septicemia pada sirkulasi sistemik. *Bacteroides fragilis* sering menjadi penyebab formasi abses intra abdomen.^(42,47)

2.5. Sejarah Pembersihan Mekanik Kolon pada Operasi Kolorektal

Pada banyak pusat kesehatan pembersihan mekanik kolon pra operasi pada daerah kolorektal telah menjadi prosedur rutin sejak tahun 1950. Persiapan sebelum operasi ini bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi dan leakage anastomosis paska operasi kolorektal. Pada pembedahan modern, beberapa ahli bedah seperti Cohn, Nichols dan Condon menuliskan laporan yang mengatakan bahwa pembersihan mekanik kolon pra operasi kolorektal merupakan hal yang sangat esensial. Pendapat ini ditanggapi secara beragam oleh seluruh ahli bedah di dunia.⁽¹⁾

Tujuan dari pembersihan mekanik kolon adalah mengurangi kontaminasi intra operasi kedalam cavum peritoneum dan luka operasi yang akan mengakibatkan terjadinya infeksi dan *leakage* anastomosis paska operasi. Disamping itu pembersihan mekanik kolon akan mencegah disrupsi mekanik karena feses dan memudahkan penanganan kolon intra operasi. Selama bertahun-tahun telah banyak metode pembersihan mekanik kolon yang diperkenalkan.^(1,4,5)

2.6. Macam Metode Pembersihan Mekanik Kolon

2.6.1 Persiapan Usus Konvensional

Metode ini telah diaplikasi sejak beberapa dasawarsa yang lalu. Pasien yang akan menjalani pembedahan masuk rumah sakit 3-5 hari pra operasi untuk

mendapat diet rendah residu. Laxan diberikan dua hari sebelum pembedahan yang diikuti dengan lavement menjelang pembedahan. Metode ini memang akan memberikan hasil yang sangat baik dari kualitas kebersihan kolon, akan tetapi mempunyai efek samping kehilangan elektrolit yang banyak, starvasi, dan meningkatnya biaya perawatan karena bertambahnya lama rawat inap pasien.⁽⁴⁾

2.6.2 Diet Elemental

Carian-cairan diet ini didesain untuk dapat diabsorpsi secara sempurna pada usus halus, sehingga residu yang sampai ke kolon sangat minimal. Akan tetapi cairan diet ini tidak serta merta dapat mengosongkan isi lumen kolon karena masih tetap terdapat residu pada intralumen kolon dan konsentrasi mikroorganisme dalam kolon pun tidak berkurang. Seperti metode sebelumnya metode ini pun dianggap kurang efektif dan tidak banyak digunakan sebagai standar persiapan operasi kolon di berbagai pusat kesehatan.⁽⁴⁾

2.6.3 Whole Gut Irrigation

Metode ini menggunakan cairan elektrolit yang diirigasikan melalui nasogastric tube ke dalam lambung, satu hari sebelum pembedahan sampai cairan bening keluar dari anus. Metode ini diilhami oleh penatalaksanaan kolera yang kemudian diaplikasikan untuk persiapan kolon pra operasi kolorektal pada tahun 1973. Metode ini terkenal karena murah dan menghasilkan kualitas kebersihan kolon yang baik, walaupun tetap mempunyai efek samping yang patut diwaspadai. Kontra indikasi absolut metode ini adalah obstruksi usus, perforasi organ berongga, dan *toxic megacolon*. Kontra indikasi relatif adalah gagal ginjal, gagal jantung kongestif, dan stenosis usus.⁽⁴⁾

2.6.4 Persiapan Usus melalui Oral

Sejak akhir tahun 1970-an metode pembersihan mekanik kolon melalui oral mulai diperkenalkan. Metode ini digunakan sebagai standar persiapan kolon pra operasi di banyak pusat kesehatan. Banyak macam agen oral yang tersedia⁽²⁾.

Mannitol

Mannitol adalah agen oral yang pertama kali digunakan. Kandungan oligosakaridnya dapat diabsorpsi usus dan mengakibatkan sekresi cairan ke dalam lumen usus karena efek osmotik. Walaupun tidak diabsorpsi mannitol tetap akan difermentasi oleh mikroorganisme dalam kolon sehingga dapat meningkatkan komplikasi sepsis paska operasi dan insiden *leakage* anastomosis.⁽⁴⁾

Polyethylene Glycol

Pada tahun 1980 agen ini diperkenalkan sebagai pembersih mekanik kolon melalui pergeseran cairan akibat perbedaan tekanan osmotik dan efek laxatifnya. Agen ini merupakan cairan isotonik yang mengandung hiperosmotik macrogol dan sulphate yang dapat menjaga keseimbangan elektrolit dalam usus. Empat liter cairan ini diminum pra operasi untuk mendapat hasil yang baik. Akan tetapi rasa asin seringkali mengganggu pasien, walaupun telah diberi berbagai macam rasa. Rasa tidak nyaman pasien juga diakibatkan karena keluhan kram perut, mual, dan muntah. Agen ini cukup banyak digunakan sebagai standar metode pembersihan kolon melalui oral.^(4,13)

Sodium Picosulphate

Sodium Picosulphate dihidrolisa dalam kolon yang akan mereduksi reabsorpsi cairan dan elektrolit. Tambahan magnesium sitrate dalam agen ini

mengakibatkan suatu diare osmotik. Dampak penggunaan agen ini adalah terjadinya gangguan kardiovaskular dan kemungkinan terbentuknya formasi gas dalam kolon.⁽⁵⁾

Sodium Phosphate

Sodium Phosphate adalah agen osmotik yang kuat. Agen ini dapat mengurangi sekresi elektrolit kedalam lumen dan mencegah resorpsi air. Keunggulan agen ini adalah volume yang kecil sehingga cukup nyaman bagi pasien yang memerlukan persiapan kolon sebelum operasi. Walaupun gangguan keseimbangan elektrolit dapat ditekan namun masih dapat terjadi defisit potassium. Tingginya tekanan osmotik pada mukosa lambung dapat menimbulkan sensasi mual. Keluhan ini dapat dikurangi dengan mengkonsumsi sejumlah air yang diharapkan dapat mendilusi sodium phosphate.⁽¹³⁾

2.7. Efek Pembersihan Mekanik Kolon terhadap Jaringan Kolon

Manitol yang dikonsumsi pasien pada persiapan operasi kolon difermentasi oleh bakteri endogen kolon dapat mengakibatkan ledakan kolon saat menggunakan diathermi intra operasi. Edema lamina propria dan pertumbuhan bakteri dilaporkan terjadi pada penggunaan agen ini.⁽¹⁵⁾

Efek hiperosmotik kuat dari sodium phosphate dapat merusak lapisan superficial kolon dan menimbulkan rasa mual pada 15-20% pasien yang mendapat agen ini. Pergeseran elektrolit yang besar pada pemberian agen-agen oral dapat mengakibatkan iskemia dan inflamasi pada jaringan kolon yang berakhir dengan kerusakan jaringan kolon.⁽¹⁵⁾

Stress oksidative karena pergeseran cairan akibat agen osmotik menyebabkan ketidakseimbangan sistem oksidan-anti oksidan. Kondisi ini oleh beberapa penulis dikatakan dapat mengakibatkan kerusakan jaringan kolon pada lapisan yang berbeda-beda. Disamping itu hilangnya butyrates dan SCFA yang berfungsi sebagai sumber energi bagi mukosa kolon akan memperparah kerusakan mukosa kolon akibat proses pembersihan mekanik kolon.⁽¹³⁾

2.8. Kontroversi Pembersihan Mekanik Kolon Masih Relevan untuk Persiapan Operasi Elektif Kolorektal

Tujuan pembersihan kolon mekanik pra operasi adalah untuk mengurangi resiko komplikasi sepsis dan *leakage* anastomis paska operasi. Metode-metode yang ada untuk pembersihan kolon mekanik ini bagaimana pun juga menimbulkan rasa tidak nyaman bagi pasien, dan seringkali berdampak stres pra operasi atau bahkan membahayakan penderita. Kondisi ini seringkali disebabkan karena rasa nyeri perut, mual, muntah, malu, takut dan kelelahan.^(15,16)

Pada pasien usia lanjut resiko yang ditimbulkan akibat gangguan keseimbangan elektrolit dan kelebihan cairan pra operasi cukup membahayakan. Translokasi bakteri akibat pembersihan mekanik kolon sering dihubungkan terjadinya edema mukosa kolon yang berakhir dengan komplikasi sepsis paska operasi kolon. Studi eksperimental pada binatang menunjukkan pembersihan mekanik kolon dapat mengganggu penyembuhan kolon^(13,16).

Walaupun dewasa ini telah banyak diperkenalkan regimen oral untuk pembersihan mekanik kolon, akan tetapi masih terdapat efek samping mempengaruhi pasien teknik operasi yang akan dikerjakan. Pembersihan kolon

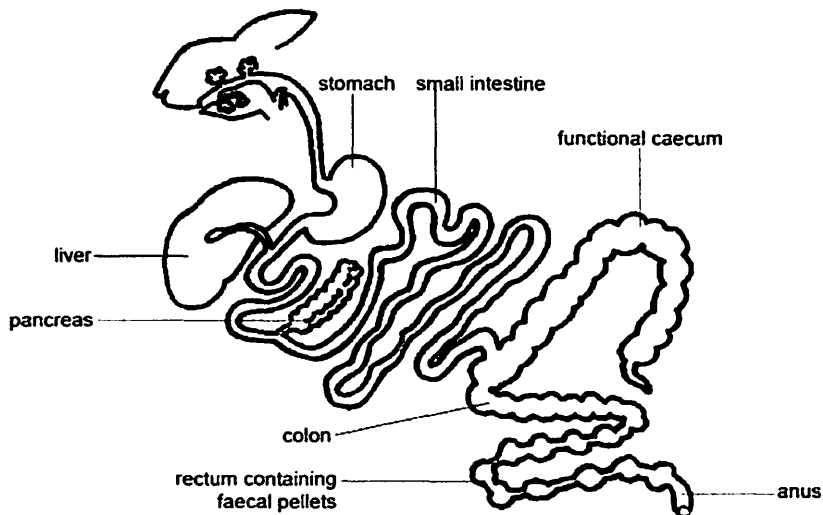
mekanik tidak efektif pada kasus-kasus stenosis kolon dan pemberian regimen oral akan mengubah konsistensi feces menjadi lunak atau cair, yang justru akan menyulitkan mengontrol spilage faeces yang mengkontaminasi cavum peritoneum intra operasi.^(13,16)

Reigner pada tahun 1997 di Netherland mengatakan bahwa insiden komplikasi paska operasi kolorektal lebih kecil pada pasien yang mendapat pembersihan kolon pra operasi⁽⁴⁹⁾. Akan tetapi Platell dan Hall tahun 1998 melakukan penelitian lain mengatakan bahwa insiden infeksi luka operasi lebih kecil pada pasien yang tidak mendapat pembersihan kolon pra operasi, sedangkan insiden *leakage* anastomosis tidak ada perbedaan yang bermakna.⁽¹⁶⁾ Bucher dkk tahun 2005, mengatakan bahwa pembersihan mekanik kolon pra operasi tidak dapat menurunkan insiden komplikasi paska operasi kolon. Literatur mengenai efektivitas pembersihan mekanik kolon memang menunjukkan hasil yang berbeda, dan topik ini masih menjadi kontroversi sampai dengan saat ini.^(13,14)

2.9. Anatomi Kolon Kelinci

Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) adalah hewan yang banyak digunakan dalam berbagai penelitian di bidang kesehatan. Hal ini dikarenakan kelinci mempunyai sifat yang jinak, mudah untuk dipelihara, dan berkembang biak dengan cepat. Disamping itu kelinci mempunyai fisiologi yang menyerupai manusia. Pada tahun 2002 saja di Amerika Serikat telah tercatat 243.838 ekor kelinci yang digunakan sebagai obyek penelitian selama tahun tersebut.⁽⁵¹⁾

Kelinci adalah binatang herbivora murni yang tidak memamah biak seperti kuda. Caecum pada kelinci sangat besar dan berisi 40% dari seluruh isi usus. Caecum mempunyai volume 10 kali lebih besar dari volume lambung. Normal flora yang banyak terdapat adalah spesies *Bacteroides*, dan sejumlah kecil *E coli* dan spesies *Clostridia*. Feces pada waktu pagi hari memiliki pH basa dan asam pada sore hari.^(52,53)



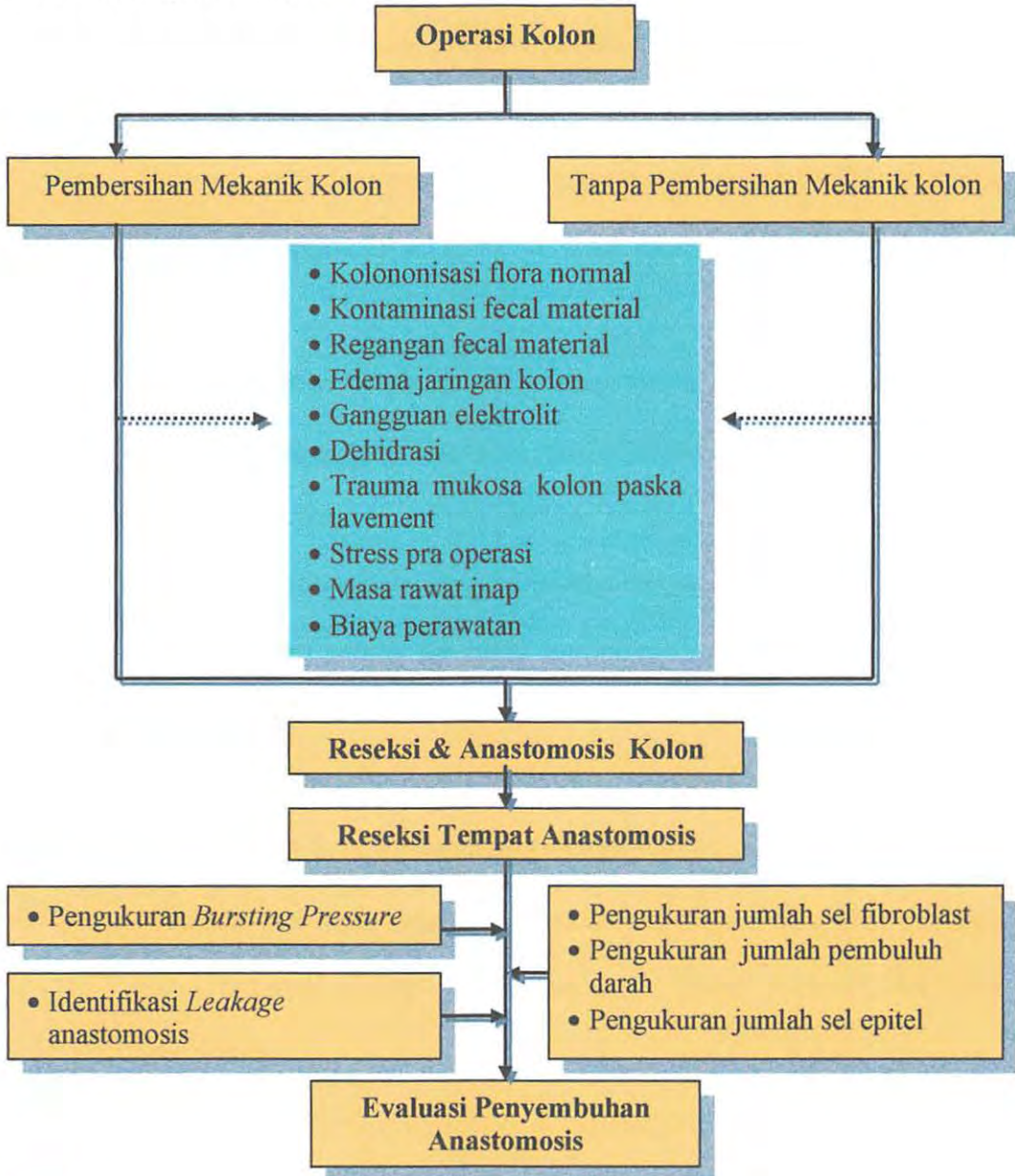
Gb. 2.6 Skema saluran cerna kelinci, dimana kelinci memiliki caecum yang cukup panjang. Dikutip dari Davies RR, Davies JA. Rabbit gastrointestinal physiology. Vet Clin North Am Exot Anim Pract. 2003;6(1):139-53.

Kolon kelinci terdiri dari caecum, kolon, dan rektum. Caecum kelinci sangat besar dan disebut dengan caecum fungsional. Caecum ini memiliki peran mencerna selulose, yang dilakukan oleh flora normal. Kolon kelinci terdiri dari kolon ascenden, transversum dan desenden. Masing-masing bagian kolon memiliki ciri anatomi yang khas. Bagian kolon distal berdinding lebih tipis dan mengandung feses padat.^(54,55)

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL dan HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka konseptual



Yang diteliti

Variabel-variabel yang dapat diakibatkan oleh mekanisme pembersihan atau tanpa pembersihan mekanik kolon. Variable-variabel tersebut tidak diteliti dalam penelitian ini.

Populasi sampel adalah hewan kelinci dengan berat lebih dari tiga ribu gram dan umur 1 – 2 tahun.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu studi eksperimental atau intervensional pada kelinci sebagai hewan coba. Kelinci coba akan dibagi menjadi dua grup. Grup pertama dilakukan pembersihan mekanik kolon pra operasi sedangkan pada grup kedua tidak dilakukan pembersihan mekanik pra operasi. Pada kedua grup tersebut akan dilakukan dua kali operasi laparotomy. Operasi pertama berupa reseksi kolon distal, 10 cm dari *peritoneal reflection* dan anastomosis *end to end*.

Operasi laparotomy II dilakukan lima hari paska operasi laparotomy I. Pada operasi kedua dilakukan reseksi kolon sepanjang 10 cm (5 cm proksimal dan 5 cm distal anastomosis). Setelah operasi tersebut seluruh kelinci coba dikorbankan. Operasi pertama dan kedua dilakukan oleh peneliti.

Pengukuran *bursting pressure* dilakukan oleh seorang asisten, sedangkan pengukuran jumlah sel fibroblast, pembuluh darah, dan sel epitel anastomosis dilakukan dr Spesialis Patologi Anatomi Lab. Patologi & Anatomi RS Dr Soetomo. Pengukuran *bursting pressure*, jumlah sel fibroblast, pembuluh darah, dan sel epitel anastomosis dilakukan secara *blind*. Apabila kelinci coba mati selama penelitian, akan dilakukan pemeriksaan apakah terjadi *leakage* pada anastomosis.

4.2. Populasi

Populasi penelitian adalah hewan kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) dengan berat lebih dari 3000 gram dan umur 1 – 2 tahun.

4.3. Sampling

4.3.1 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah kelinci coba yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dan sesuai dengan besar sampel yang representatif.

4.3.2 Cara Pengambilan Sampel

Tehnik pengambilan sampel menggunakan probabilitas dengan cara *simple random sampling*

4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer :

$$(r - 1)(t - 1) \geq 15$$

$$(r - 1)(2 - 1) \geq 15$$

$$r - 1 \geq 15$$

$$r = 16$$

dimana, r = Replikasi \approx n (sampel)

t = Treatment \approx perlakuan (2)

Jadi besar sampel adalah 16 ekor kelinci pada masing-masing grup.

4.4. Kriteria Bahan Penelitian

4.4.1 Kriteria Inklusi

- Kelinci coba dengan berat badan lebih dari 3000 gr
- Umur antara 1 – 2 tahun.
- Jenis kelamin jantan dan betina
- Kelinci coba mendapat sertifikat bebas penyakit dari dinas peternakan
- Kelinci coba mendapat jenis dan jumlah diet yang sama

4.4.2 Kriteria Putus Uji

- Kelinci coba mati dalam penelitian bukan karena *leakage* anastomosis.

4.5. Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas

- Tanpa pembersihan mekanik kolon pra operasi
- Dengan pembersihan mekanik kolon pra operasi

4.5.2 Variabel Tergantung

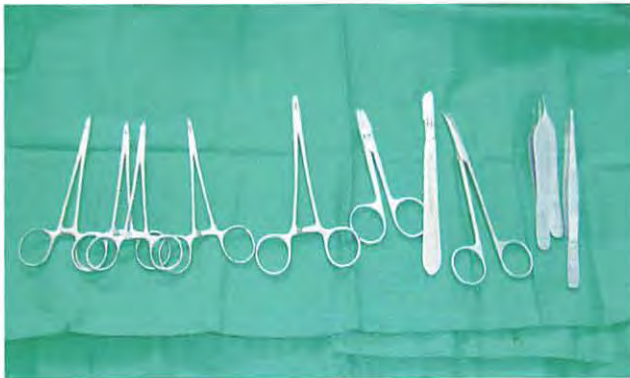
- *Bursting pressure* anastomosis
- Jumlah sel fibroblast anastomosis
- Jumlah pembuluh darah anastomosis
- Jumlah sel epitel anastomosis
- *Leakage* anastomosis

4.6 Definisi Operasional

- Pembersihan mekanik kolon adalah adalah suatu metode untuk mengurangi populasi bakteri endogenous kolon dan material faeces intralumen kolon secara mekanik
- Leakage anastomosis adalah diskontinuitas mukosa, submukosa, muskulus, dan serosa kolon selama proses penyembuhan paska anastomosis.
- *Bursting pressure* adalah batas tekanan yang dapat dikompensasi oleh jaringan kolon paska anastomosis.
- Proliferasi fibroblast adalah penambahan produksi fibroblast pada luka.
- Neovaskularisasi adalah pembentukan pembuluh darah baru pada tempat terjadinya luka.
- Epitelisasi adalah perambatan sel-sel epitel baru dari tepi luka.

4.7. Alat Penelitian

- S spuit 50 cc, spuit 10 cc
- Nasogastric tube 16 fr dan 12 fr
- Meja dan instrumen operasi.
- Ketamin, cephalosporin, povidone iodine, doek steril, handscoen steril
- Manometer air raksa , wadah air, dan formalin 10%
- Benang polypropylene 4/0 dan silk 3/0
- Kandang perawatan di laboratorium hewan coba FK Universitas Airlangga



Gb. 4.1 Instrument operasi yang digunakan dalam penelitian

4.8. Prosedur Penelitian

1. Secara fisik masing-masing kelinci dalam keadaan sehat, kemudian diadaptasikan dalam kandang selama 5 hari. Adaptasi terhadap lingkungan baru dan makanan perlu dikerjakan karena kelinci muda rentan terhadap perubahan lingkungan dan makanan yang tiba-tiba.



Gb. 4.2 Hewan coba kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). Mereka diadaptasikan dalam kandang perawatan yang memadai untuk menghindari stres akibat perubahan lingkungan

2. Kelinci coba dibagi dalam dua grup. Grup I dilakukan pembersihan mekanik kolon pra operasi. Grup II tidak dilakukan pembersihan mekanik kolon pra operasi.
3. Pada Grup I, kelinci dipuasakan 12 jam pra operasi. Dilakukan lavement dua kali dengan NaCl sebanyak 40 cc pada 24 jam dan 6 jam pra operasi. Lavement menggunakan Nasogastric tube 16fr.



Gb. 4.3 Kelinci dimasukkan kedalam kotak yang telah dipersiapkan, agar lavement dapat dilakukan dengan efektif

4. Setengah jam sebelum di anestesi diberikan atropine 1-3 mg/kg BB, intramuskuler dan diazepam 5 mg, intramuskuler. Kemudian disuntikkan ketamin hidroklorid dengan dosis 40 mg/kg BB secara intravena pada daun telinga kelinci. Diberikan cefotaxime 100 mg parenteral pada vena perifer daun telinga kelinci.



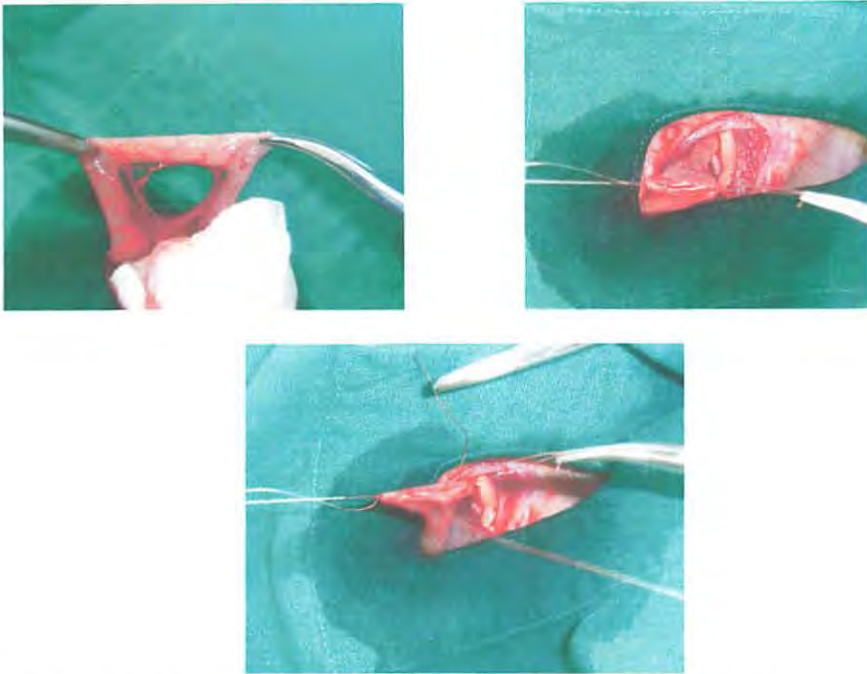
Gb. 4.4 Pembiusan lewat vena perifer pada daun telinga

5. Setelah kelinci dibius dan diposisikan terlentang, kemudian dinding abdomen dibersihkan dan dicukur, kedua kaki dan lengan difiksasi. Dilakukan tindakan aseptis pada lapangan operasi. Kemudian dilakukan insisi tepat pada garis tengah abdomen, memotong mulai dari kulit sampai fascia dibawahnya sepanjang 4 cm.



Gb. 4.5 Setelah dilakukan pencukuran bulu dan desinfeksi lapangan operasi, kelinci ditutup dengan doek lubang steril.

6. Peneliti melakukan reseksi kolon pada bagian 10 cm dari *peritoneal reflection*. Anastomosis *end to end* dilakukan dengan jahitan *interrupted* submukosa menggunakan benang *braided polyglycolic acid* 5-0.



Gb. 4.6 Identifikasi kolon. Setelah dilakukan reseksi, dilakukan *end to end* anastomosis dengan jahitan *interrupted*

7. Paska operasi kedua grup diberikan diet yang sama.
8. Lima hari paska operasi pertama peneliti melakukan operasi laparotomy kedua. Reseksi anastomosis kolon sepanjang 10 cm dengan batas 5 cm proksimal dan distal dari anastomosis.
9. Seluruh kelinci coba dikorbankan setelah operasi yang kedua ini.
10. Peneliti menganalisa kekuatan *bursting pressure* anastomosis. Segment distal dijahit dengan silk 3/0 secara jelujur. Nasogastric tube 12 fr dimasukkan pada segment proximal yang kemudian dijahit tabakzagnat dengan silk 3/0. Nasogastric tube dihubungkan dengan spuit 50 ml yang telah diukur kekuatannya dengan satuan mmHg. Spesimen kolon diletakkan dalam wadah air, diberikan tekanan yang terus ditingkatkan, dan dievaluasi adanya gelembung udara dari tempat anastomosis. Pada saat tampak

gelembung dalam air, kekuatan *bursting pressure* dinilai pada berapa mmHg tekanan yang dapat dikompensasi oleh anastomosis.



Gb. 4.7 Pengukuran *bursting pressure* anastomosis

11. Setelah pengukuran *bursting pressure* selesai dikerjakan, diambil spesimen *fullthickness* anastomosis kolon dengan ukuran 5 x 5 mm untuk pengukuran jumlah sel fibroblast, pembuluh darah, dan sel epitel anastomosis. Spesimen difiksasi dalam formalin 10% dan dikirim ke Laboratorium Patologi dan Anatomi RS Dr Soetomo.
12. Pengukuran jumlah sel fibroblast, pembuluh darah, dan sel epitel anastomosis dilakukan oleh dokter Ahli Patologi Anatomi secara *blind*. Pengecatan menggunakan hematoxylin dan eosin. Melalui mikroskop cahaya akan ditentukan jumlah sel fibroblast, pembuluh darah, dan sel epitel anastomosis. Hasil pemeriksaan akan digradasi 1-3 (1 = *mild*, 1 = *moderate*, 2 = *marked*) menurut gradasi Greenhalgh.^(56,57)
13. Kriteria untuk jumlah sel fibroblast :

<i>Mild</i> (1)	= < 5 sel perlapangan pandang
<i>Moderate</i> (2)	= 6 – 14 perlapangan pandang
<i>Marked</i> (3)	= > 15 sel perlapangan pandang

 Kriteria untuk jumlah pembuluh darah :

Mild (1) = 1 pembuluh darah perlapangan pandang

Moderate (2) = 2 pembuluh darah perlapangan pandang

Marked (3) = > 3 pada 10 perlapangan pandang

Kriteria untuk jumlah sel epitel :

Mild (1) = < 10 sel perlapangan pandang

Moderate (2) = 11 – 49 perlapangan pandang

Marked (3) = > 50 perlapangan pandang

Pemeriksa akan menghitung pada empat lapangan pandang yang berbeda.

Hasil rata-rata dari keempat lapangan pandang tersebut yang akan dimasukkan sebagai hasil penghitungan.

14. Apabila kelinci mati paska laparotomy I , akan dievaluasi apakah terjadi *leakage* anastomosis.

15. Hasil pengukuran *bursting pressure*, jumlah sel fibroblast, pembuluh darah, sel epitel, dan identifikasi *leakage* anastomosis kemudian akan dianalisis untuk menentukan efektivitas penyembuhan anastomosis kolon dengan menggunakan Uji *t* dan Uji Mann Whitney.

4.9. Pengumpulan, Pengolahan, dan Penyajian Data

Pengumpulan data dilaksanakan selama bulan Agustus-Oktober 2008.

Pengelolaan dilakukan dengan manual dan komputer menggunakan uji komparasi. Data disajikan dalam bentuk tabel dan tulisan

4.10. Analisa Data

Membandingkan kesembuhan anastomosis kolon pada grup I dan grup II dengan Uji *t* dan Uji Mann Whitney.

4.11. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya. Rincian waktu penelitian adalah sebagai berikut :

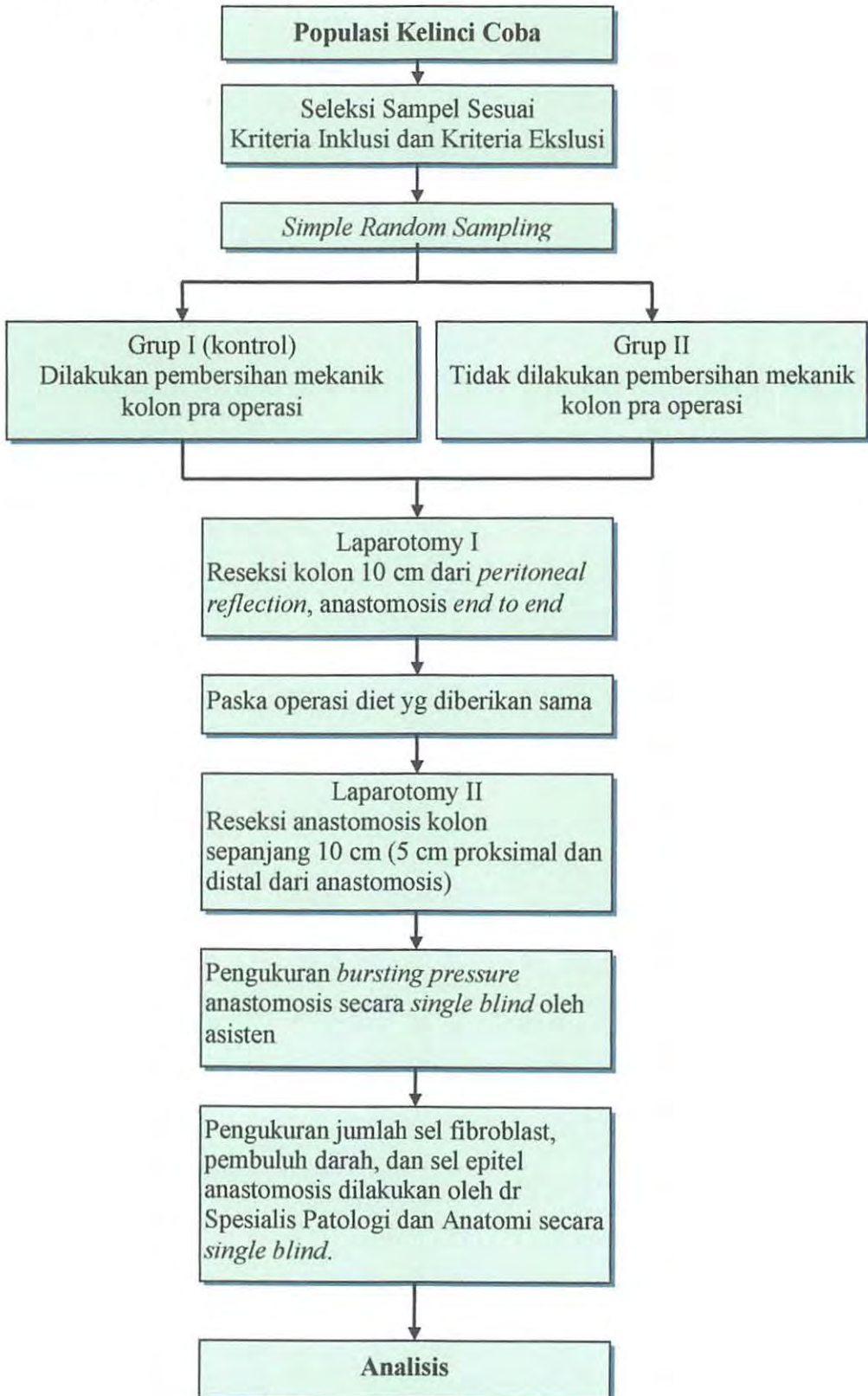
- Persiapan : Juni 2008 – Juli 2008
- Pelaksanaan : Agustus 2008 – Oktober 2008

4.12. Biaya Penelitian

- Kelinci coba = Rp. 500.000
- Perawatan kelinci coba = Rp. 500.000
- Persiapan anastesi = Rp. 250.000
- Persiapan pra operasi = Rp. 250.000
- Instrument dan alat operasi = Rp. 1.000.000
- Penelusuran kepustakaan = Rp. 500.000
- Penyusunan proposal = Rp. 500.000
- Pemeriksaan Patologi = Rp. 500.000
- Analisa statistik = Rp. 500.000
- Penyusunan hasil penelitian = Rp. 1.000.000

 Total biaya penelitian Rp. 5.500.000

4.13. Alur Kerja Penelitian



BAB V
HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

FOTO COPY
AIRLANGGA 1983
(01) 501222

BAB V

HASIL PENELITIAN dan ANALISA DATA

5.1. Data Penelitian

Dilakukan reseksi dan anastomosis kolon dalam dua tahap operasi laparotomy terhadap 32 ekor kelinci yang terbagi dalam 2 grup. Masing-masing grup terdiri dari 16 ekor kelinci. Operasi kedua dilakukan lima hari paska operasi pertama. Spesimen paska operasi dilakukan pengukuran jumlah sel fibroblast, pembuluh darah, sel epitel, *bursting pressure*, dan ada tidaknya kelinci yang mati akibat *leakage* anastomosis. Hasil pengukuran histopatologis, *bursting pressure*, dan evaluasi *leakage* anastomosis antara grup I dan II kemudian dilakukan uji komparasi.

5.2 Karakteristik Sampel

Sampel adalah kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) yang telah memenuhi kriteria inklusi. Kelinci terdiri 16 ekor pada grup I dan 16 ekor pada grup II. Kelinci ini telah diadaptasikan dalam kandang pemeliharaan selama 5 hari.

Tabel 5.1. Distribusi menurut jenis kelamin dan berat badan pada grup I

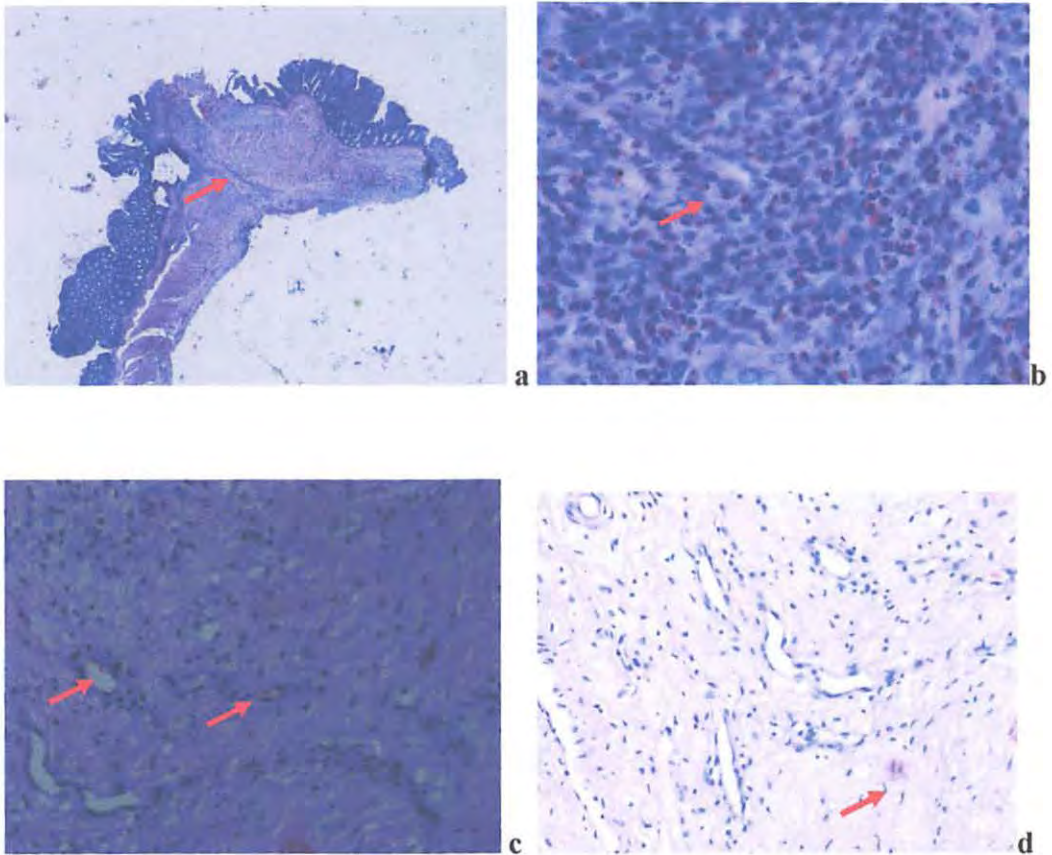
No	Jenis Kelamin	Berat Badan
1	Jantan	3,2 kg
2	Jantan	3,2 kg
3	Jantan	3,1 kg
4	Betina	3,4 kg
5	Jantan	3,4 kg
6	Betina	3,1 kg
7	Betina	3,6 kg
8	Betina	3,4 kg
9	Jantan	3,5 kg
10	Betina	3,2 kg
11	Betina	3,4 kg
12	Betina	3,1 kg
13	Betina	3,7 kg
14	Jantan	3,5 kg
15	Jantan	3,2 kg
16	Jantan	3,1 kg

Tabel 5.2. Distribusi menurut jenis kelamin dan berat badan pada grup II

No	Jenis Kelamin	Berat Badan
1	Betina	3,4 kg
2	Jantan	3,1 kg
3	Jantan	3,6 kg
4	Betina	3,5 kg
5	Jantan	3,2 kg
6	Betina	3,1 kg
7	Betina	3,2 kg
8	Betina	3,1 kg
9	Jantan	3,4 kg
10	Betina	3,4 kg
11	Jantan	3,1 kg
12	Jantan	3,6 kg
13	Jantan	3,5 kg
14	Betina	3,2 kg
15	Betina	3,4 kg
16	Jantan	3,1 kg

5.3. Pengukuran Sel Epitel, Pembuluh Darah, dan Sel Fibroblast

Pengukuran sel epitel, pembuluh darah, dan sel fibroblast pada lapisan submukosa dilakukan dibawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali.



Gb. 5.1 Gambaran histopatologi

- a) tempat anastomosis
- b) sel epitel anastomosis
- c) pembuluh darah
- d) sel fibroblast anastomosis

5.4. Distribusi Jumlah Sel Epitel, Pembuluh Darah, dan Sel Fibroblast

Pengukuran jumlah sel epitel, pembuluh darah dan sel fibroblast pada lapisan submukosa, dilakukan dibawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali. Jumlah yang ada merupakan nilai rata-rata dari penghitungan pada empat lapangan pandang yang berbeda oleh dokter ahli Patologi Anatomi.

Tabel 5.3. Jumlah sel epitel, pembuluh darah, dan sel fibroblast pada anastomosis kolon grup I

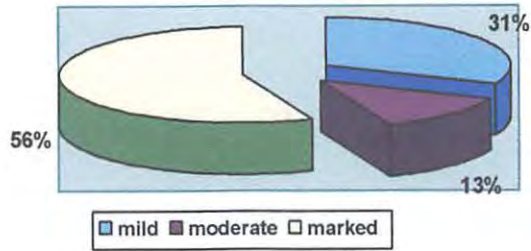
No	Kode	Sel epitel		Pembuluh darah		Sel fibroblast	
		jumlah	grade	jumlah	Grade	jumlah	Grade
1	A1	410	<i>Marked</i>	5	<i>Marked</i>	12	<i>Moderate</i>
2	A2	5	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
3	A3	362	<i>Marked</i>	3	<i>Marked</i>	7	<i>Moderate</i>
4	A4	342	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	6	<i>Moderate</i>
5	A5	7	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
6	A6	97	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	28	<i>Marked</i>
7	A7	125	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	10	<i>Moderate</i>
8	A8	137	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	16	<i>Marked</i>
9	C1	162	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	28	<i>Marked</i>
10	C2	6	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	5	<i>Mild</i>
11	C3	125	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	12	<i>Mild</i>
12	C4	8	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
13	C5	35	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	40	<i>Marked</i>
14	C6	25	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	40	<i>Marked</i>
15	C7	6	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	2	<i>Mild</i>
16	C8	187	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	8	<i>Moderate</i>

Tabel 5.4. Jumlah sel epitel, pembuluh darah, dan sel fibroblast pada anastomosis kolon grup II

No	Kode	Sel epitel		Pembuluh darah		Sel fibroblast	
		jumlah	grade	jumlah	Grade	Jumlah	Grade
1	C1	9	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	5	<i>Mild</i>
2	C2	105	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	18	<i>Marked</i>
3	C3	8	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	3	<i>Mild</i>
4	C4	350	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	10	<i>Moderate</i>
5	C5	27	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	16	<i>Marked</i>
6	C6	53	<i>Marked</i>	1	<i>Mild</i>	6	<i>Moderate</i>
7	C7	56	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	13	<i>Moderate</i>
8	C8	187	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	7	<i>Moderate</i>
9	D1	5	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
10	D2	547	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	8	<i>Moderate</i>
11	D3	8	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	2	<i>Mild</i>
12	D4	7	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	5	<i>Mild</i>
13	D5	30	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	35	<i>Marked</i>
14	D6	71	<i>Marked</i>	1	<i>Mild</i>	7	<i>Moderate</i>
15	D7	10	<i>Moderate</i>	7	<i>Marked</i>	22	<i>Marked</i>
16	D8	55	<i>Marked</i>	10	<i>Marked</i>	40	<i>Marked</i>

Tabel 5.5 Persentasi jumlah sel epitel anastomosis kolon pada grup I

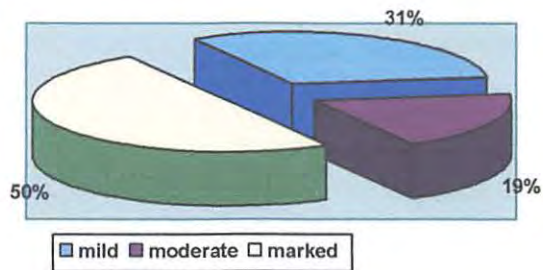
<i>Sel fibroblast</i>	<i>Jumlah</i>	<i>Persentasi</i>
<i>Mild</i>	5	31,25%
<i>Moderate</i>	2	12,50%
<i>Marked</i>	9	56,25%



Grafik 5.1 Distribusi jumlah sel epitel anastomosis kolon pada grup I

Tabel 5.6. Jumlah sel epitel anastomosis kolon pada grup II

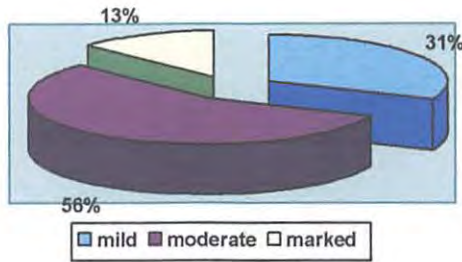
Sel fibroblast	Jumlah	Persentasi
Mild	5	31,25%
Moderate	3	18,75%
Marked	8	50%



Grafik 5.2 Distribusi jumlah sel epitel anastomosis kolon pada grup II

Tabel 5.7 Jumlah pembuluh darah anastomosis kolon pada grup I

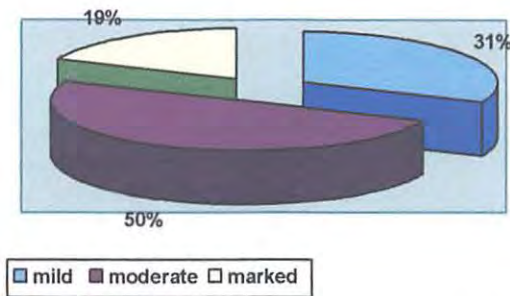
Pembuluh darah	Jumlah	Persentasi
Mild	5	31,25%
Moderate	9	56,25%
Marked	2	12,50%



Grafik 5.3 Jumlah pembuluh darah anastomosis kolon pada grup I

Tabel 5.8. Jumlah pembuluh darah anastomosis kolon pada grup II

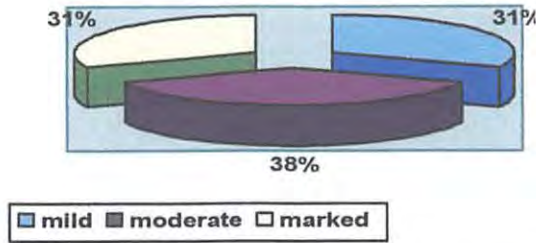
<i>Pembuluh darah</i>	<i>Jumlah</i>	<i>Persentasi</i>
<i>Mild</i>	5	31,25%
<i>Moderate</i>	8	50%
<i>Marked</i>	3	18,75%



Grafik 5.4 Jumlah pembuluh darah anastomosis kolon pada grup I

Tabel 5.9. Jumlah sel fibroblast anastomosis kolon pada grup I

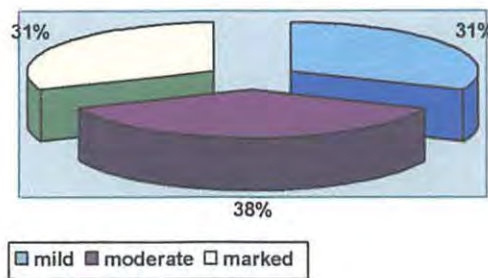
<i>Sel fibroblast</i>	<i>Frekuensi</i>	<i>Persentasi</i>
<i>Mild</i>	5	31,25%
<i>Moderate</i>	6	37,50%
<i>Marked</i>	5	31,25%



Grafik 5.5 Jumlah sel fibroblast anastomosis kolon pada grup I

Tabel 5.10. Jumlah sel fibroblast anastomosis kolon pada grup II

Sel fibroblast	Frekuensi	Persentasi
Mild	5	31,25%
Moderate	6	37,50%
Marked	5	31,25%



Grafik 5.6 Jumlah sel fibroblast anastomosis kolon pada grup II

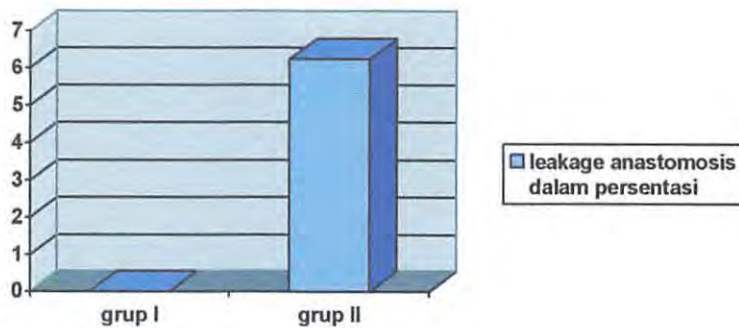
5.5. Distribusi Jumlah Kelinci Mati karena Leakage Anastomosis

Pada penelitian ini didapat 4 ekor kelinci mati paska operasi yang pertama. Dua ekor pada grup I dan dua ekor pada grup II. Dua ekor kelinci pada grup I dan satu ekor kelinci pada grup II mati karena kelebihan dosis ketamin paska pembiusan. Ketiga kelinci ini masuk kriteria putus uji, sehingga harus diganti dengan kelinci yang lain.

Pada grup yang mendapat perlakuan pembersihan mekanik kolon pra operasi, tidak didapatkan kelinci yang mati akibat *leakage* anastomosis. Sedangkan pada kelompok yang tidak mendapatkan pembersihan mekanik kolon pra operasi didapat satu ekor kelinci yang mati akibat *leakage* anastomosis atau 6,25% dari populasi pada grup II. Identifikasi *leakage* anastomosis dilakukan melalui otopsi paska operasi pertama.

Tabel 5.11. Jumlah kelinci mati karena *leakage* anastomosis pada grup I

Kelinci mati karena <i>leakage</i> anastomosis	Jumlah	Persentasi
Grup I	0	0%
Grup II	1	6,25%



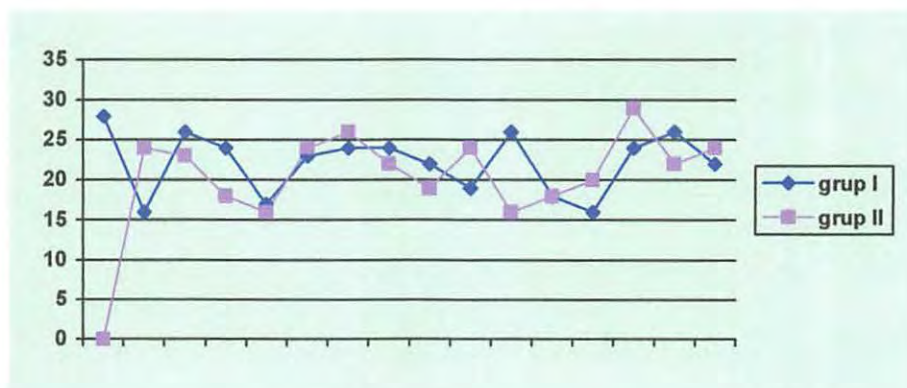
Grafik 5.7 Jumlah kelinci mati karena *leakage* anastomosis pada grup I

5.6. Distribusi Tensile Strength Anastomosis

Pengukuran *tensile strength* pada grup satu paling tinggi adalah 28 mmHg dan paling rendah 16 mmHg. Sedangkan pada grup II paling tinggi adalah 29 mmHg dan *tensile strength* paling rendah adalah 0 mmHg, karena satu ekor kelinci mati karena *leakage* anastomosis.

Tabel 5.12. Pengukuran *tensile strength* anastomosis kolon grup I dan grup II

No	Tensile strength grup I	Tensile strength grup II
1	28 mmHg	0 mmHg
2	16 mmHg	24 mmHg
3	26 mmHg	23 mmHg
4	24 mmHg	18 mmHg
5	17 mmHg	16 mmHg
6	23 mmHg	24 mmHg
7	24 mmHg	26 mmHg
8	24 mmHg	22 mmHg
9	22 mmHg	19 mmHg
10	19 mmHg	24 mmHg
11	26 mmHg	16 mmHg
12	18 mmHg	18 mmHg
13	20 mmHg	20 mmHg
14	21 mmHg	29 mmHg
15	16 mmHg	22 mmHg
16	24 mmHg	24 mmHg



Tensile Strength

Grafik 5.8 Pengukuran *tensile strength* anastomosis kolon grup I dan grup II

5.7. Analisa Data

Penelitian ini menggunakan uji Mann-Whitney untuk menganalisa data jumlah sel epitel, pembuluh darah, sel fibroblast, dan *leakage* anastomosis. Sedangkan untuk melakukan komparasi tensile strength antara kedua grup menggunakan uji *t*.

Tabel 5.13. Uji Mann-Whitney pada jumlah sel epitel anastomosis

	Mann-Whitney U	Asymp. Sig. (2-tailed)
Sel Epitel	122,5	0,819

Pada tes non parametrik Mann-Whitney U, didapatkan hasil skor 122,5 dengan *p* sebesar 0,819. Hal ini berarti tidak ada perbedaan jumlah sel epitel anastomosis antara grup I dan grup II.

Tabel 5.14. Uji Mann-Whitney pada jumlah pembuluh darah anastomosis

	Mann-Whitney U	Asymp. Sig. (2-tailed)
Pembuluh darah	122,5	0,819

Uji statistik perbedaan jumlah pembuluh darah dengan menggunakan uji non parametrik Mann-Whitney didapatkan hasil skor 122,5 dengan *p* sebesar 0,819. Hasil ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara grup I dan grup II.

Tabel 5.15. Uji Mann-Whitney pada *leakage* anastomosis

	Mann-Whitney U	Asymp. Sig. (2-tailed)
<i>Leakage Anastomosis</i>	120	0,317

Pada tes non parametrik Mann-Whitney U, didapatkan hasil skor 120 dengan p sebesar 0,317. Hal ini berarti tidak ada perbedaan *leakage* anastomosis antara grup I dan grup II.

Tabel 5.16. Uji Mann-Whitney pada jumlah sel fibroblast anastomosis

	Mann-Whitney U	Asymp. Sig. (2-tailed)
Sel Fibroblast	128	1

Uji statistik perbedaan jumlah sel fibroblast dengan menggunakan uji non parametrik Mann-Whitney didapatkan hasil skor 128 dengan p sebesar 1. Hasil ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara grup I dan grup II.

Tabel 5.17. Uji *t* pada *bursting pressure* anastomosis

	<i>t</i>	df	Sig (2-tailed)
<i>Bursting Pressure</i>	0,806	30	0,427

Pada tes parametrik uji t, didapatkan hasil skor t sebesar 0,806 dengan p sebesar 0,427. Hal ini berarti tidak ada perbedaan *bursting pressure* anastomosis antara grup I dan grup II.

BAB VI
PEMBAHASAN

FOTO COPY
AIRLANGGA MS
(01) 591223

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada banyak pusat kesehatan pembersihan mekanik kolon sebelum operasi kolon telah diaplikasikan sejak tahun 1950. Prosedur ini semakin luas digunakan sejak Cohn, Nichols, dan Condon mengatakan bahwa pembersihan mekanik kolon merupakan hal yang esensial terhadap keberhasilan operasi di daerah kolon. Tidak adanya paparan feces selama operasi akan menurunkan kontaminasi terhadap cavum peritoneum dan luka operasi yang berdampak terhadap terjadinya infeksi luka operasi dan *leakage* anastomosis. Disamping itu kolon yang bersih akan mengurangi kemungkinan disrupsi mekanik terhadap anastomosis dan memungkinkan *handling* jaringan kolon yang baik pada waktu operasi.

Pemberian antibiotika profilaksis intravena pra operasi kolorektal memegang peranan yang penting dalam mencegah terjadinya *leakage* anastomosis. Garlock dan Seley sejak tahun 1939 membuktikan peranan antibiotika profilaksis dalam mencegah *leakage* anastomosis. ⁽⁵²⁾ Mereka melakukan *clinical trial* selama 15 tahun, dan membuktikan bahwa angka morbiditas dan mortalitas lebih tinggi pada kelompok pasien yang tidak mendapat antibiotika profilaksis.

American College of Surgeon membagi prosedur operasi menjadi operasi bersih, bersih terkontaminasi, dan kontaminasi. Antibiotika profilaksis dijadikan protokol rutin pada prosedur pembedahan bersih terkontaminasi. ⁽¹⁾ Operasi kolon dan anastomosis kolon termasuk dalam kriteria prosedur operasi bersih terkontaminasi, sehingga antibiotika profilaksis merupakan hal yang mutlak. Antibiotika profilaksis yang direkomendasikan untuk prosedur operasi didaerah kolon adalah golongan

sefalosporin atau aminoglikosida. Apabila diperlukan dapat diberikan tambahan metronidazole. Pada penelitian ini digunakan sefalosporin, maka antibiotika ini maksimal diberikan satu setengah jam sebelum operasi. Dosis yang diberikan harus cukup adekuat mempertahankan kadarnya dalam serum darah sehingga *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) tetap terjaga selama prosedur pembedahan dilakukan. Apabila prosedur operasi berlangsung telah berlangsung lebih dari tiga jam maka dosis rumatan harus diberikan durante operasi. Rusca dan kawan-kawan pada tahun 1997 mengatakan bahwa mikroorganisme yang dapat mengakibatkan *leakage* anastomosis harus diketahui terlebih dahulu, sehingga pemberian antibiotika profilaksis yang tepat dapat menurunkan insiden *leakage* anastomosis. Pada penelitian ini kedua grup diberikan antibiotika profilaksis yang membedakan adalah dilakukan atau tidaknya pembersihan mekanik kolon pra operasi. ⁽⁵²⁾

American Society of Colon and Rectum Surgeon melakukan survei pada tahun 2005 mengenai efektivitas pembersihan mekanik kolon pada para ahli bedah di AS. Survey ini mengatakan bahwa 99% ahli bedah masih mempertahankan dogma mengenai pembersihan mekanik kolon, walaupun 10% diantaranya mempertanyakan efektivitasnya.

Pada penelitian ini dilakukan uji komparasi terhadap jumlah sel epitel, pembuluh darah, dan sel fibroblast anastomosis pada grup I dan grup II. Ketiga variabel tersebut merupakan komponen-komponen yang terjadi dalam proses penyembuhan anastomosis. Pada tes non parametrik Mann-Whitney U jumlah sel epitel, didapatkan hasil skor 122,5 dengan p sebesar 0,819. Hal ini berarti tidak ada perbedaan jumlah sel epitel anastomosis antara grup I dan grup II. Uji statistik perbedaan jumlah pembuluh darah dengan menggunakan uji non parametrik Mann-

Whitney didapatkan hasil skor 122,5 dengan p sebesar 0,819. Hasil ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara grup I dan grup II. Sedangkan Uji statistik perbedaan jumlah sel fibroblast dengan menggunakan uji non parametrik Mann-Whitney didapatkan hasil skor 128 dengan p sebesar 1. Hasil ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara grup I dan grup II.

Analisis *univariate* pada ketiga parameter tersebut menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna antara grup I dan grup II. Pada studi yang lain, Bingol dan Coskun mengatakan bahwa didapatkan adanya efek yang merugikan terhadap jaringan kolon tikus coba setelah dilakukan pembersihan kolon mekanik. Kerusakan jaringan kolon ini dapat disebabkan oleh efek langsung maupun tidak langsung. Penelitian yang dilakukan Pockros dan kawan-kawan, melaporkan bahwa pembersihan mekanik kolon sebelum tindakan bedah atau kolonoskopi dapat meningkatkan influx sel-sel eosinophilic dan edema pada lapisan lamina propria kolon.^(49,50) Meisel dan Keefe melaporkan kerusakan mukosa kolon akibat pembersihan mekanik kolon dapat berimbas terhadap insiden misdiagnosis pada pemeriksaan kolonoskopi. Stres oksidatif akibat pergeseran cairan yang masif memicu terjadinya ketidakseimbangan oksidan-antioksidan yang berujung pada kerusakan lapisan jaringan kolon yang lebih profundus.^(49,50)

Reigner melakukan penelitian mengenai efek pembersihan mekanik kolon terhadap jaringan kolon pada operasi kolon (studi komparasi mikroskopik). Penelitian ini menggunakan 5 parameter yaitu kerusakan epitelial (vacuolar, degenerasi, dediferensiasi), kerusakan lamina propria (edema, kongesti, hemoragis), adanya sel polymorphonuclear, sel eosinofil, dan makrofag. Analisis dari semua parameter tersebut menunjukkan hasil yang tidak berbeda secara signifikan. Pada analisis

univariate didapatkan kerusakan lamina propria yang lebih besar pada grup yang mendapat pembersihan mekanik kolon, akan tetapi perbedaan ini tidaklah bermakna. Mekanisme terjadinya kerusakan mukosa ini tidak sepenuhnya dapat dipahami, akan tetapi kerusakan ini dapat disebabkan karena efek langsung dari stres oksidatif. Gangguan keseimbangan oksidan-antioksidan akibat proses inflamasi yang distimuli oleh sel neutrofil yang dapat memproduksi radikal bebas oksigen. .⁽⁵⁸⁾ Hares dan William melakukan *full-thickness* biopsi terhadap jaringan kolon tikus. Tikus dibagi dalam dua kelompok, dimana kelompok pertama dilakukan pembersihan mekanik kolon dan kelompok kedua hanya dipuasakan. Kedua kelompok dilakukan biopsi kolon *fullthickness* untuk menilai kerusakan epitel dan kerusakan lamina propria. Hasil penelitian ini melaporkan tidak perbedaan yang signifikan antara kelompok pertama dan kelompok kedua.⁽⁴⁹⁾

Penelitian-penelitian tersebut melaporkan adanya efek langsung maupun tidak langsung pembersihan mekanik kolon terhadap jaringan kolon, akan tetapi perbedaan yang ada tidaklah signifikan dan mekanisme pengaruh pembersihan mekanik terhadap jaringan kolon dan penyembuhan anastomosis belum sepenuhnya dapat dipahami.

Komparasi pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan mekanik kolon pada *bursting pressure* anastomosis antara grup I dan grup II dengan menggunakan tes parametrik uji *t* didapatkan hasil skor *t* sebesar 0,806 dengan *p* sebesar 0,427. Hal ini berarti tidak ada perbedaan *bursting pressure* anastomosis antara grup I dan grup II. Pada studi yang dilakukan Reigner mengenai efek *polyethylene glycol* dan *butyrate* pada penyembuhan anastomosis kolon tikus, menyimpulkan adanya edema mukosa kolon pada grup yang mendapat pembersihan mekanik kolon, akan tetapi tidak didapatkan perbedaan *bursting pressure* yang bermakna antara grup yang mendapat

pembersihan mekanik kolon dan grup yang tidak mendapat pembersihan mekanik kolon. ^(49,50) Penelitian lain yang dilakukan Mersin, melaporkan tidak ada perbedaan kandungan hydroxyproline content yang bermakna pada tempat anastomosis kolon tikus. Tikus dibagi dalam dua kelompok, dimana kelompok pertama dilakukan pembersihan mekanik kolon dan kelompok kedua hanya dipuasakan. ⁽⁵⁹⁾

Komparasi pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan mekanik kolon pada *leakage* anastomosis antara grup I dan grup II dengan menggunakan tes non parametrik Mann-Whitney U, didapatkan hasil skor 120 dengan *p* sebesar 0,317. Hal ini berarti tidak ada perbedaan *leakage* anastomosis antara grup I dan grup II..

Pembersihan mekanik kolon akan menimbulkan edema pada lapisan lamina propria sehingga terjadi *overgrowth* pertumbuhan bakteri intralumen kolon. Efek hiperosmotik pada beberapa agen akan mengakibatkan kerusakan lapisan epitel superfisial kolon. Beberapa studi lain menunjukkan apabila terjadi pergeseran cairan yang cukup banyak akibat pembersihan mekanik kolon mengakibatkan iskemia dan kerusakan jaringan kolon yang lebih besar. Pembersihan mekanik kolon akan membersihkan lumen kolon dari fecal material. Hal ini akan menurunkan produksi *butyrates* dan *short chain fatty acids* (SCFA) lainnya, yang merupakan sumber nutrisi bagi jaringan kolon. SCFA ini merupakan hasil fermentasi protein, karbohidrat, dan serat yang masih dikandung fecal material di kolon. Hasil fermentasi ini sangat dipengaruhi oleh keberadaan flora norma kolon dan jumlah fecal material yang berada dalam lumen kolon. Produksi SCFA rata-rata per hari adalah 300-400 mmol/hari. ⁽¹⁾

Pada penelitian ini terdapat empat ekor kelinci mati paska operasi pertama. Dua ekor pada grup I dan dua ekor pada grup II. Dua ekor kelinci pada grup I dan satu ekor kelinci pada grup II mati karena kelebihan dosis anestesi dan pada otopsi, tidak

didapatkan *leakage* anastomosis. Satu ekor kelinci pada otopsi didapatkan *leakage* anastomosis yaitu kelinci pada grup yang tidak dilakukan pembersihan mekanik kolon. *Leakage* anastomosis dan infeksi luka operasi pada operasi kolorektal sebagian besar disebabkan oleh karena flora normal kolon. Infeksi yang terjadi akibat adanya kontaminasi *spillage* feces ke dalam cavum peritoneum dan luka operasi. Dalam perkembangannya kontaminasi ini mengakibatkan kegagalan anastomosis dan memicu terjadinya peritonitis. Peritonitis terjadi melalui proses biphasic yaitu simpifikasi dan sinergisasi bakteri. Endotoxin akan mengenerasi *Escherichia coli* dan *Bacteroides fragilis* untuk menyebabkan peritonitis. *Escherichia coli* bertanggung jawab terhadap infeksi akut dan sepsis, sedangkan terbentuknya formasi abses disebabkan karena *Bacteroides fragilis*.⁽¹⁾ Disamping itu *technical error* pada saat melakukan operasi dan kualitas jaringan kolon juga dapat mengakibatkan terjadi *leakage* anastomosis. Walaupun analisis *univariate* pada *leakage* anastomosis penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua grup, akan tetapi insiden *leakage* anastomosis merupakan komplikasi yang berdampak sangat besar bagi penderita. Oleh karena itu hal ini harus diantisipasi dengan pemberian antibiotika profilaksis yang tepat, *handling* jaringan yang baik, tehnik operasi yang baik, mencegah kontaminasi fecal material ke dalam kavum abdomen, dan optimalisasi kondisi preoperative.

BAB VII

RINGKASAN

- Kelinci dibagi dalam dua grup, dimana grup I dilakukan pembersihan mekanik kolon dan grup II tidak dilakukan pembersihan mekanik kolon. Kedua grup ini akan dikomparasikan
- Dilakukan dua kali operasi. Operasi laparotomy I berupa reseksi kolon dan end to end anastomosis. Operasi laparotomy II dilakukan pengambilan spesimen tempat anastomosis.
- Terdapat satu ekor kelinci mati pada grup II yang disebabkan karena *leakage* anastomosis.
- Penghitungan jumlah sel epitel, pembuluh darah, dan sel fibroblast dilakukan oleh Dokter Ahli Patologi Anatomi secara *blind*. Pengukuran *bursting pressure* dilakukan oleh peneliti
- Tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah sel epitel, pembuluh darah, sel fibroblast, *bursting pressure*, dan insiden *leakage* anastomosis antara grup I dan grup II.

BAB VIII**KESIMPULAN**

1. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna jumlah sel fibroblast antara pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan mekanik kolon pada anastomosis kolon paska reseksi kolon kelinci coba antara grup I dan grup II.
2. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna jumlah pembuluh darah antara pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan mekanik kolon pada anastomosis kolon paska reseksi kolon kelinci coba antara grup I dan grup II.
3. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna jumlah sel epitel antara pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan mekanik kolon pada anastomosis kolon paska reseksi kolon kelinci coba antara grup I dan grup II.
4. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna *bursting pressure* antara pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan mekanik kolon pada anastomosis kolon paska reseksi kolon kelinci coba antara grup I dan grup II.
5. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna *leakage* anastomosis antara pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan mekanik kolon pada anastomosis kolon paska reseksi kolon kelinci coba antara grup I dan grup II.
6. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna penyembuhan anastomosis kolon antara pembersihan mekanik kolon dan tanpa pembersihan

REFERENSI

FOTO COPY
AIRLANGGA 1943
(031) 5613222

Referensi

1. Kodner I.J, Fry R.D. Colon, Rectum, and Anus. In : Schwartz SI, Spencer S, editors. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.p. 1265-379.
2. Bazensky I, Moran C. Colorectal cancer: an overview of the epidemiology, risk factors, symptoms, and screening guidelines. Med Surg Nursing. 2007;7-11.
3. Janout V, Kollarova H. Epidemiology of colorectal cancer. IARC Scientific Publication. 1997;143:5-10.
4. Oliviera J, Wexner S.D, Demarta D. Mechanical Bowel Preparation for Elective Colorectal Surgery. J Colon & Rectum. 1998;40:585-91.
5. Gama H, Araujo S. Preoperative Bowel Cleansing for elective colorectal surgery : polyethylene glycol x sodium phosphate. Rev Bras Colopro. 1998;18(2):85-9.
6. Yang P, Pei Z. Bacteria, Inflammation, and Colon Cancer. World J Gastroenterol. 2004;12(42):6741-6.
7. Iqbal P, Saddique M, Islam U. Leakage of colorectal anastomosis : experience at civil hospital, karachi. Pakistan J Surg. 2007; 23: 169-72.
8. McCoubey AS. The use of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery. Ulster Med J. 2007; 76(3): 127-30.
9. A Consensus Document on Bowel Preparation. GIE Journal.2006;63:894-909.
10. Pedersen G.D, Christiansen M. Bowel Cleansing Methods Prior to CT Colonography. Acta Radiologica. 2002;4:306-11.
11. Regnier P. The effect of mechanical bowel preparation with polyethylene glycol on patient well-being. A questionnaire study of patients undergoing elective open colon surgery. Br J Surg. 2005;91:1125-30
12. Lorenz HP, Longaker MT. Wounds: Biology, Pathology, and Management. In Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, (eds). Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York: Springer-Verlag; 2001.p221-39)
13. Bucher P, Gervaz P, Morel P. Mechanical Bowel Preparation for Elective Colorectal Surgery. Arch Surg J. 2004;139:1359-64.
14. Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. BJS. 2005;4(92): 409-14.
15. Garay A, Kulungowski A. Bowel Preparation Prior to Colorectal Surgery : Valuable vs Overrated. Colopro Am J. 2003;56(13):132-9.
16. Ram E, Sherman Ram E, Sherman Y, Weil R. Is Mechanical Bowel Preparation Mandatory for Elective Colon Surgery? Arch Surg J. 2005;140:285-8.
17. Mermillod B, Saravis C. Does Mechanical Bowel Preparation have a role in Preventing Postoperative Complications in Elective Colorectal Surgery? Swiss Med J. 2004;134:69-74.
18. Lassen K, Hannemann P, Fearon K, Ljungqvist K. Patterns in Current Perioperative Practice : Survey of Colorectal Surgeons in Five Northern European Countries. BMJ. 2005;330:1420-2.
19. Romo T. Wound healing.
<http://www.e.medicine/journal/2006/topic477.htm>.

20. Torre J. Wound healing-chronic wound. <http://www.e.medicine/journal/2007/topic13.htm>.
21. Borko G. Copper's role in wound healing. 2004. <http://www.gadi@cupron.com>.
22. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous Wound Healing. NEMJ. 1999; 10(341): 738-46.
23. Wahl S. Cytokines in wound healing. J Exp Med. 2003; 84: 788-9.
24. Peacock JE. Wound Healing. In : Schwartz SI, Spencer S, editors. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.p. 307-30.
25. Zabel DD, Hunt TK, Meuller R. Colon, Rectum, and Anus. In : Way LW, Doherty GM, editors. Current Surgical Diagnosis & Treatment. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.p. 86-99.
26. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. What is new in wound healing? Turk J Med Sci. 2004; 34: 147-60.
27. Basson MD. Gut mucosal healing. Am J Pathol. 2002; 161(4): 1101-5.
28. Abraham C, Cho JH. Inducing Intestinal Growth. NEMJ. 2005; 21(353): 2297-9.
29. Rosenzweig A. Endothelial Progenitor Cells. NEMJ. 2003; 7(348): 581-58.
30. Dardik R, Krapp T, Rosenthal E. Effect of FXIII on monocyte and fibroblast function. Cell Physiol Biochem. 2007; 19:113-120.
31. Chen W, Fu XB, Ge SL, Sun TZ. Acid fibroblast growth factor reduces rat intestinal damage caused by ischemia-reperfusion insult. World J Gastroenterol. 2005; 11(41): 6477-82.
32. Neagos D, Mitran V, Chiracu G, Ciubar R. Skin wound healing a free floating fibroblast populated collagen lattice model. Rom J Biophysy. 2006; 16(3): 157-68.
33. Grotendorst G, Rahmanie H, Duncan M. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. FASEB J. 2004; 18: 469-79.
34. Xiao BF, Yin HY, Tong ZS, Li XJ. Effect of intestinal ischemia-reperfusion on expressions of endogenous basic fibroblast growth factor and transforming growth factor and transforming growth factor β in lung repair and its relation with lung repair. World J Gastroentero.2000;6(3):353-355.
35. Green J, Stockton RA, Johnson C, Jacobson BS. 5-Lipoxygenase and cyclooxygenase regulate wound closure in NIH/3T3 fibroblast monolayers. Am J Physiol Cell Physiol. 2003; 287: 373-83.
36. Huttenlocher A, Horwitz AR. Wound Healing with Electric Potential. NEMJ.2007; 7(356): 303-4.
37. Daniels JT, Cambrey AD, Occlleston NI. Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblast-mediated matrix contraction and collagen production I vitro. IOVS. 2003; 44(3) : 1104-10.
38. Rybarczyk BJ, Lawrence S, Simpson PJ. Matrix-fibrinogen enhances wound closure by increasing both cell proliferation and migration. J Am Soc Hem. 2003; 102(12):4035-43.
39. Johnson LR, McCormack SA. Healing of Gastrointestinal Mucosa: Involvement of Polyamines. News Physiol Sci. 1999;14:12-7.
40. Balkan M, Beyzadeoglu M, Oysul K. Retinoic acid and intestinal wound healing in intra-operatively irradiated rat. Acta Chir Belg. 2006; 106:73-6.

41. Lotz M, Wang H, Song JC, Pories SE. K⁺ channel inhibition accelerates intestinal cell wound healing. *Rep Reg J.* 2004; 12: 565-74.
42. Okada M, Bothin C, Kanazawa K, Midtvedt T. Experimental study of the influence of intestinal flora on the healing of intestinal anastomoses. *Brit J of Surg.* 1999; 86(7): 961-5.
43. Arlein WJ, Shearer C. Continuity between wound macrophage and fibroblast phenotype : analysis of wound fibroblast phagocytosis. *Am J Physiol.* 1998;275: 1041-8..
44. Robbins S, Collin T, Kumar V. *Robbins Pathologic Basis of Disease.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.p. 17-21.
45. Ravitch M, Brolin R, Kolterand J, Yap S. Studies in the healing of intestinal anastomoses. *World J Surg.* 2005;5:627-33.
46. Pessole ML, Simões B; Ossamu S; Kimura L; Martynetz F. Effect of aging on the healing of colonic anastomoses in rats. *Acta Cir. Bras.* 2004;19 (2): 304-9.
47. Padmashree, Patil DY, Rajawad. Healing of Anastomosis in the Gastrointestinal Tract: Retrospective Study of 35 Cases. http://www.bhj.org/journal/2001_4302_apr01/org_269.htm.
48. Mehmet C, Needet O, Taner O. The effect of recombinant growth hormone on intestinal anastomotic wound healing in rats with obstructive jaundice. *Turk J Gastroenterol.* 2002;13(1):17-23
49. Reigner P. Bacteriological results of Abdominal wounds in elective open colon surgery. *Clin Microbiol Inf.* 2005;11:155-7.
50. Reigner P. The effect of mechanical bowel preparation with polyethylene glycol on surgical outcome in elective open colon surgery. *Dis Col Rec.* 2005; 8:1509-16.
51. Smith CP and Taylor V. Environmental Enrichment Information Resources for Laboratory Animals: 1965 - 1995: Birds, Cats, Dogs, Farm Animals, Ferrets, Rabbits, and Rodents. AWIC Resource Series. U.S. Department of Agriculture, Beltsville, MD and Universities Federation for Animal Welfare (UFAW), Potters Bar, Herts, UK. 1995: 127-143.
52. Jhonson CA, Delaney A. Anatomy and physiology of the rabbit and rodent. *Avian J.* 2005;3:9-16.
53. Davies RR, Davies JA. Rabbit gastrointestinal physiology. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2003;6(1):139-53.
54. Gunn D, Morton D. Anatomy and Physiology of Animals. The Gut and Digestion. <http://en.wikibooks.org/wiki/237.htm>
55. Whary M, Peper R, Borkowski G, Lawrence W. The effects of group housing on the research use of the laboratory rabbit. *Laboratory Animals.* 1993; 27:330-341.
56. Greenhalg DG, Sprugel Kh, Murray MJ, Ross R. PDGF and FGF stimulates healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol.* 1990; 13: 1235-46.
57. Hansen S, Myers CA, Charboneau A, Young DM. HoxD3 accelerates wound healing ini diabetic mice. *Am J Pathol.* 2003; 163: 2421-31.
58. Reigner P. The effect of mechanical bowel preparation on human colonic tissue in elective open colon surgery, a microscopic comparative study. *Dis Col & Rec.* 2004; 47:948-9.
59. Mersin H, Bulut H. The effect of mechanical bowel preparation on colonic anastomosis healing. *Acta chir belg.* 2005; 105:59-62.

Lampiran 1. Lembar Pengumpulan Data Histopatologi

LEMBAR PENGUMPULAN DATA HISTOPATOLOGI

Komparasi Antara Pembersihan dan Tanpa Pembersihan Mekanik Kolon Pra Operasi Pada Penyembuhan Anastomosis Paska Reseksi kolon (Studi Eksperimental pada Kelinci)

Dr. Sonny Gunawan, dr Harun Alrasjid SpB(K)BD, dr Troef Soemarno MS SpPA

Pengukuran Jumlah Sel Epitel, Pembuluh Darah, dan Sel Fibroblast pada Submukosa Kolon

Kriteria untuk jumlah sel fibroblast :

- Mild* (1) = < 5 sel perlapangan pandang
Moderate (2) = 6 – 14 perlapangan pandang
Marked (3) = > 15 sel perlapangan pandang

Kriteria untuk jumlah pembuluh darah :

- Mild* (1) = 1 pembuluh darah perlapangan pandang
Moderate (2) = 2 pembuluh darah perlapangan pandang
Marked (3) = > 3 pada 10 perlapangan pandang

Kriteria untuk jumlah sel epitel :

- Mild* (1) = < 10 sel perlapangan pandang
Moderate (2) = 11 – 49 perlapangan pandang
Marked (3) = > 50 perlapangan pandang

**Hasil pengukuran jumlah sel epitel, pembuluh darah, dan sel fibroblast
anastomosis kolon grup I**

<i>No</i>	<i>Kode</i>	<i>Sel epitel</i>		<i>Pembuluh darah</i>		<i>Sel fibroblast</i>	
		<i>jumlah</i>	<i>grade</i>	<i>jumlah</i>	<i>Grade</i>	<i>jumlah</i>	<i>Grade</i>
1	A1	410	<i>Marked</i>	5	<i>Marked</i>	12	<i>Moderate</i>
2	A2	5	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
3	A3	362	<i>Marked</i>	3	<i>Marked</i>	7	<i>Moderate</i>
4	A4	342	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	6	<i>Moderate</i>
5	A5	7	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
6	A6	97	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	28	<i>Marked</i>
7	A7	125	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	10	<i>Moderate</i>
8	A8	137	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	16	<i>Marked</i>
9	C1	162	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	28	<i>Marked</i>
10	C2	6	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	5	<i>Mild</i>
11	C3	125	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	12	<i>Mild</i>
12	C4	8	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
13	C5	35	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	40	<i>Marked</i>
14	C6	25	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	40	<i>Marked</i>
15	C7	6	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	2	<i>Mild</i>
16	C8	187	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	8	<i>Moderate</i>

**Hasil pengukuran jumlah sel epitel, pembuluh darah, dan sel fibroblast
anastomosis kolon grup II**

<i>No</i>	<i>Kode</i>	<i>Sel epitel</i>		<i>Pembuluh darah</i>		<i>Sel fibroblast</i>	
		<i>jumlah</i>	<i>grade</i>	<i>jumlah</i>	<i>Grade</i>	<i>Jumlah</i>	<i>Grade</i>
1	C1	9	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	5	<i>Mild</i>
2	C2	105	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	18	<i>Marked</i>
3	C3	8	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	3	<i>Mild</i>
4	C4	350	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	10	<i>Moderate</i>
5	C5	27	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	16	<i>Marked</i>
6	C6	53	<i>Marked</i>	1	<i>Mild</i>	6	<i>Moderate</i>
7	C7	56	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	13	<i>Moderate</i>
8	C8	187	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	7	<i>Moderate</i>
9	D1	5	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	4	<i>Mild</i>
10	D2	547	<i>Marked</i>	2	<i>Moderate</i>	8	<i>Moderate</i>
11	D3	8	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	2	<i>Mild</i>
12	D4	7	<i>Mild</i>	1	<i>Mild</i>	5	<i>Mild</i>
13	D5	30	<i>Moderate</i>	2	<i>Moderate</i>	35	<i>Marked</i>
14	D6	71	<i>Marked</i>	1	<i>Mild</i>	7	<i>Moderate</i>
15	D7	10	<i>Moderate</i>	7	<i>Marked</i>	22	<i>Marked</i>
16	D8	55	<i>Marked</i>	10	<i>Marked</i>	40	<i>Marked</i>

Lampiran 2. Lembar Pengumpulan Data Bursting Pressure**LEMBAR PENGUMPULAN DATA *BURSTING PRESSURE***

**Komparasi Antara Pembersihan dan Tanpa Pembersihan Mekanik Kolon Pra
Operasi Pada Penyembuhan Anastomosis Paska Reseksi kolon
(Studi Eksperimental pada Kelinci)**

Dr. Sonny Gunawan, dr Harun Alrasjid SpB(K)BD, dr Troef Soemarno MS

Hasil pengukuran *tensile strength* anastomosis kolon grup I dan grup II

No	<i>Tensile strength</i> grup I	<i>Tensile strength</i> grup II
1	28 mmHg	0 mmHg
2	16 mmHg	24 mmHg
3	26 mmHg	23 mmHg
4	24 mmHg	18 mmHg
5	17 mmHg	16 mmHg
6	23 mmHg	24 mmHg
7	24 mmHg	26 mmHg
8	24 mmHg	22 mmHg
9	22 mmHg	19 mmHg
10	19 mmHg	24 mmHg
11	26 mmHg	16 mmHg
12	18 mmHg	18 mmHg
13	20 mmHg	20 mmHg
14	21 mmHg	29 mmHg
15	16 mmHg	22 mmHg
16	24 mmHg	24 mmHg

Lampiran 3. Lembar Pengumpulan Data *Leakage* Anastomosis

LEMBAR PENGUMPULAN DATA LEAKAGE ANASTOMOSIS

**Komparasi Antara Pembersihan dan Tanpa Pembersihan Mekanik Kolon Pra
Operasi Pada Penyembuhan Anastomosis Paska Reseksi kolon
(Studi Eksperimental pada Kelinci)**

Dr. Sonny Gunawan, dr Harun Alrasjid SpB(K)BD, dr Troef Soemarno MS SpPA

Jumlah kelinci mati karena *leakage* anastomosis

	Grup I	Grup II
Kelinci mati karena <i>leakage</i> anastomosis	0	1

Lampiran 4. Uji Statistik

NPAR TESTS

/M-W= Epitel Pembdarah Leakage Fibroblast BY Kelompok(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

NPAr Tests

		Notes	
Output Created			10-Nov-2008 00:12:38
Comments			
Input	Data	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav	
	Active Dataset	DataSet0	
	Filter	<none>	
	Weight	<none>	
	Split File	<none>	
	N of Rows in Working Data File		32
Missing Value Handling	Definition of Missing Cases Used	User-defined missing values are treated as missing. Statistics for each test are based on all cases with valid data for the variable(s) used in that test.	
Syntax		NPAR TESTS <i>/M-W= Epitel Pembdarah Leakage Fibroblast BY Kelompok(1 2)</i> <i>/MISSING ANALYSIS.</i>	
Resources	Processor Time ^a		00:00:00.047
	Elapsed Time		00:00:00.094
	Number of Cases Allowed		78643

a. Based on availability of workspace memory.

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Epitel	1	16	16.84	269.50
	2	16	16.16	258.50
	Total	32		
Pembdarah	1	16	16.16	258.50
	2	16	16.84	269.50
	Total	32		
Leakage	1	16	16.00	256.00
	2	16	17.00	272.00
	Total	32		
Fibroblast	1	16	16.50	264.00
	2	16	16.50	264.00
	Total	32		

Test Statistics ^b				
	Epitel	Pemb. darah	Leakage	Fibroblast
Mann-Whitney U	122.500	122.500	120.000	128.000
Wilcoxon W	258.500	258.500	256.000	264.000
Z	-.229	-.229	-1.000	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.819	.819	.317	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.838 ^a	.838 ^a	.780 ^a	1.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

T-TEST GROUPS=Kelompok(1 2)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=Bursting Pressure

/CRITERIA=CI(.9500).

T-Test

Notes

Output Created		10-Nov-2008 00:12:49
Comments		
Input	Data	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav
	Active Dataset	DataSet0
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	32
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax		T-TEST GROUPS=Kelompok(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=bursting pressure /CRITERIA=CI(.9500).
Resources	Processor Time	00:00:00.062
	Elapsed Time	00:00:00.063

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Bursting Pressure	1	16	21.7500	3.75056	.93764
	2	16	20.2500	6.43428	1.60857

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Bursting Pressure	Equal variances assumed	.913	.347	.806	30	.427	1.50000	1.86190	-2.30250	5.30250
	Equal variances not assumed			.806	24.138	.428	1.50000	1.86190	-2.34161	5.34161

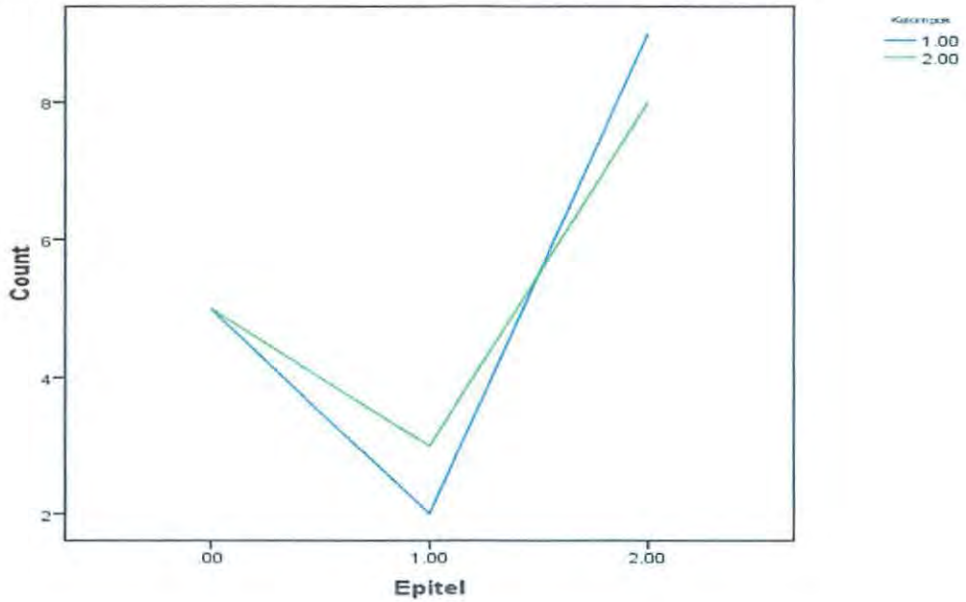
GRAPH

/LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Epitel BY Kelompok.

Graph

Notes		
Output Created		10-Nov-2008 00:14:02
Comments		
Input	Data	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav
	Active Dataset	DataSet0
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	32
Syntax		GRAPH /LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Epitel BY Kelompok.
Resources	Processor Time	00:00:00.907
	Elapsed Time	00:00:02.094

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav



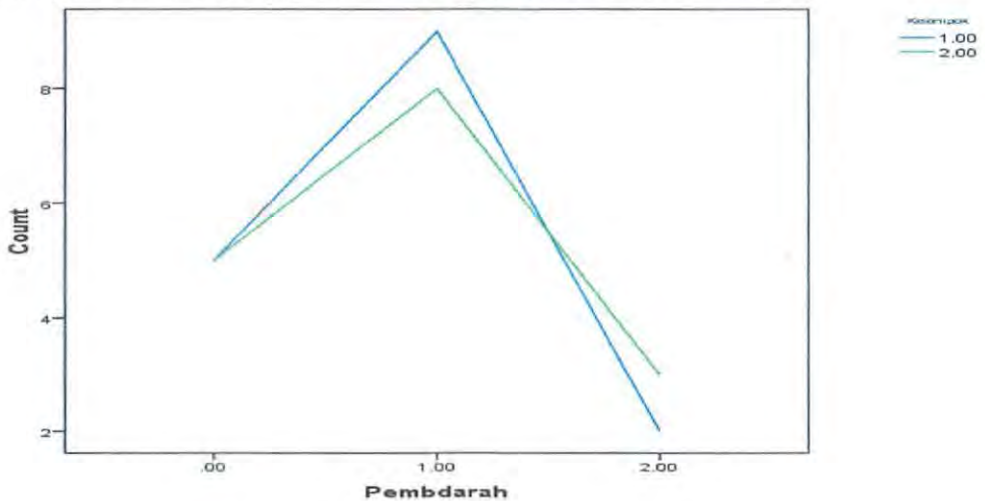
GRAPH

/LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Pembdarah BY Kelompok.

Graph

Notes	
Output Created	10-Nov-2008 00:14:30
Comments	
Input	Data
	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav
	Active Dataset
	DataSet0
	Filter
	<none>
	Weight
	<none>
	Split File
	<none>
	N of Rows in Working Data File
	32
Syntax	GRAPH /LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Pembdarah BY Kelompok.
Resources	Processor Time
	00:00:00.750
	Elapsed Time
	00:00:00.797

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav



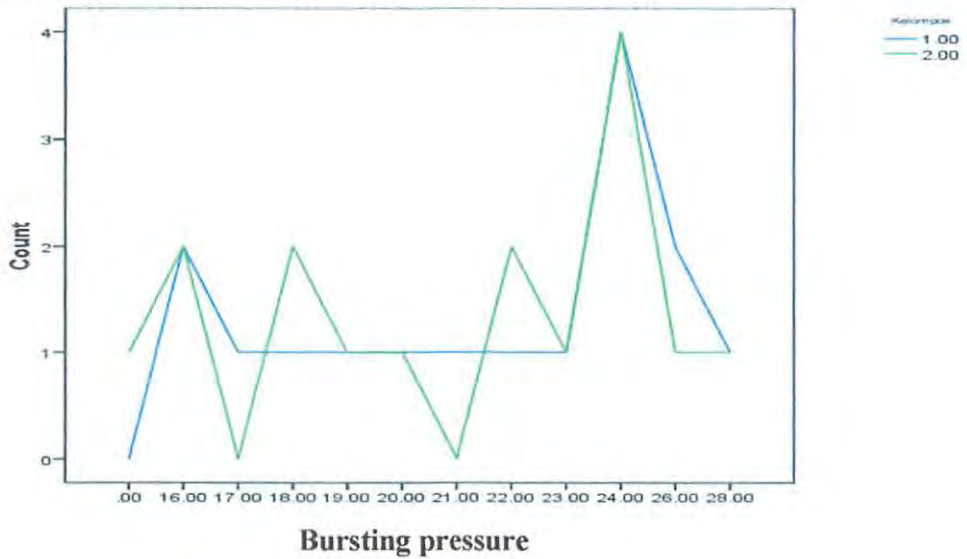
GRAPH

/LINE(MULTIPLE)=COUNT BY fibroblas BY Kelompok.

Graph

Notes	
Output Created	10-Nov-2008 00:14:50
Comments	
Input	Data
	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav
	Active Dataset
	DataSet0
	Filter
	<none>
	Weight
	<none>
	Split File
	<none>
	N of Rows in Working Data File
	32
Syntax	GRAPH /LINE(MULTIPLE)=COUNT BY bursting pressure BY Kelompok.
Resources	Processor Time
	00:00:00.797
	Elapsed Time
	00:00:00.875

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav



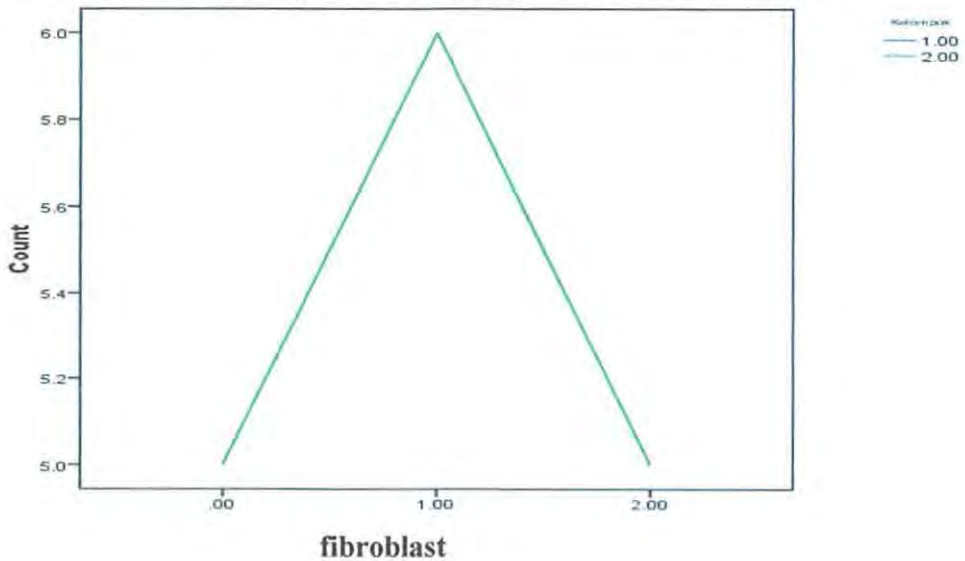
GRAPH

/LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Burstpressure BY Kelompok.

Graph

Notes	
Output Created	10-Nov-2008 00:15:17
Comments	
Input	Data
	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav
	Active Dataset
	DataSet0
	Filter
	<none>
	Weight
	<none>
	Split File
	<none>
	N of Rows in Working Data File
	32
Syntax	GRAPH /LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Fibroblast BY Kelompok.
Resources	Processor Time
	00:00:00.531
	Elapsed Time
	00:00:00.578

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav



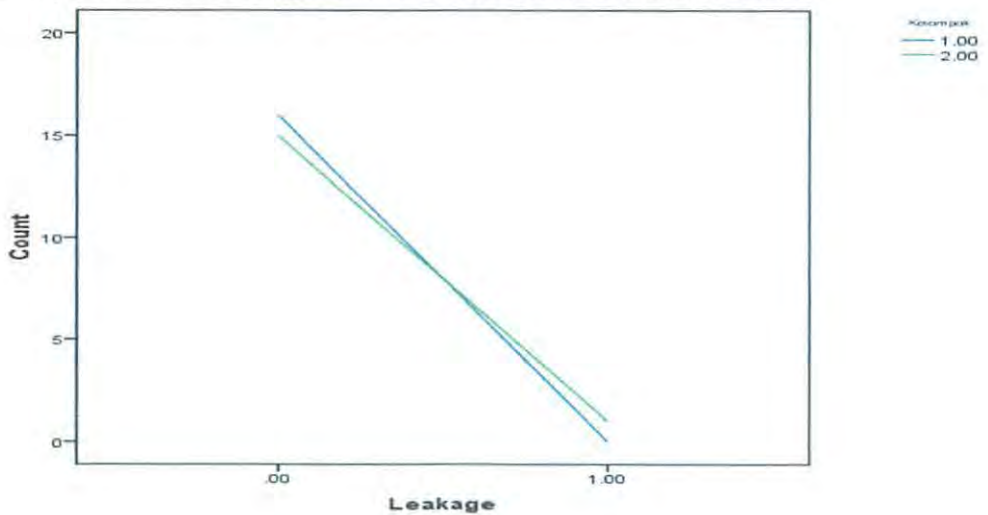
GRAPH

/LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Leakage BY Kelompok.

Graph

Notes		
Output Created		10-Nov-2008 00:15:43
Comments		
Input	Data	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav
	Active Dataset	DataSet0
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	32
Syntax		GRAPH /LINE(MULTIPLE)=COUNT BY Leakage BY Kelompok.
Resources	Processor Time	00:00:00.797
	Elapsed Time	00:00:00.844

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav



DESCRIPTIVES VARIABLES=Epitel Pembdarah fibroblas Burstpressure

/STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.

Descriptives

Notes

Output Created	10-Nov-2008 00:19:25	
Comments		
Input	Data	C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav
	Active Dataset	DataSet0
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	32
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	All non-missing data are used.
Syntax	DESCRIPTIVES VARIABLES=Epitel Pembdarah fibroblas Burstpressure /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.	
Resources	Processor Time	00:00:00.000
	Elapsed Time	00:00:00.000

[DataSet0] C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\Lain-Lain\VIC\Hasil.sav

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Epitel	32	.00	2.00	1.2188	.90641
Pembdarah	32	.00	2.00	.8438	.67725
Burst pressure	32	.00	28.00	21.0000	5.23635
Fibroblast	32	.00	2.00	1.0000	.80322

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Epitel	32	.00	2.00	1.2188	.90841
Pembdarah	32	.00	2.00	.8438	.67725
Burst pressure	32	.00	28.00	21.0000	5.23635
Fibroblast	32	.00	2.00	1.0000	.80322
Valid N (listwise)	32				