

TESIS

**PENURUNAN DERAJAT KERUSAKAN HISTOPATOLOGI PARU
AKIBAT CEDERA ISKEMIA REPERFUSI TUNGKAI BAWAH AKUT
DENGAN TERAPI KOMBINASI PENTOXIFYLLINE DAN VITAMIN C**

**(Penelitian Eksperimental Hewan Coba Tikus
Sprague-Dawley)**



Oleh :

**Maikel Triyudi Tappang
012015653011**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENURUNAN DERAJAT KERUSAKAN HISTOPATOLOGI PARU
AKIBAT CEDERA ISKEMIA REPERFUSI TUNGKAI BAWAH AKUT
DENGAN TERAPI KOMBINASI PENTOXIFYLLINE DAN VITAMIN C**

**(Penelitian Eksperimental Hewan Coba Tikus
Sprague-Dawley)**

Oleh :

Maikel Triyudi Tappang

012015653011

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENURUNAN DERAJAT KERUSAKAN HISTOPATOLOGI PARU
AKIBAT CEDERA ISKEMIA REPERFUSI TUNGKAI BAWAH AKUT
DENGAN TERAPI KOMBINASI PENTOXIFYLLINE DAN VITAMIN C**

**(Penelitian Eksperimental Hewan Coba Tikus
Sprague-Dawley)**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh :

Maikel Triyudi Tappang

012015653011

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Maikel Triyudi Tappang

NIM : 011528236302

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul Tesis : PENURUNAN DERAJAT KERUSAKAN
HISTOPATOLOGI PARU AKIBAT CEDERA ISKEMIA REPERFUSI
TUNGKAI BAWAH AKUT DENGAN TERAPI KOMBINASI
PENTOXIFYLLINE DAN VITAMIN C

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah karya asli (hasil karya sendiri), bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa ada paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 30 Juni 2022


Maikel Triyudi Tappang



HALAMAN PERSETUJUAN
Mengesahkan Tesis yang berjudul:

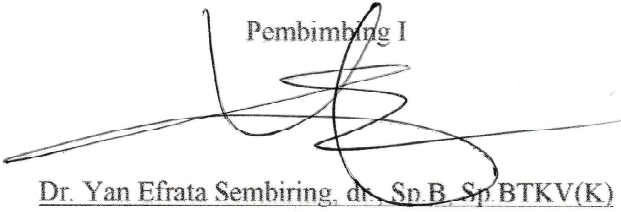
**PENURUNAN DERAJAT KERUSAKAN PARU TIKUS SPRAGUE-
DAWLEY AKIBAT CEDERA ISKEMIA REPERFUSI TUNGKAI BAWAH
AKUT DENGAN DAN TANPA PEMBERIAN TERAPI KOMBINASI
PENTOXIFYLLINE DAN VITAMIN C YANG DIEVALUASI SECARA
HISTOPATOLOGI**

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu
Kedokteran Klinik (M. Ked. Klin) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tesis ini telah disetujui
Tanggal 30 Juni 2022

Oleh:

Pembimbing I



Dr. Yan Efrata Sembiring, dr. Sp.B. Sp.BTKV(K)

NIP. 19750128 200604 1 001

Pembimbing II

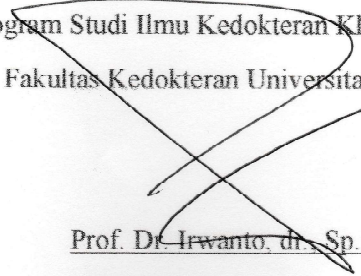


Dr. Willy Sandhika, dr. MSi, SpPA(K)

NIP. 19640314 199002 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr. Sp.A (K)

NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Telah diuji pada

Tanggal: 5 Agustus 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Med. dr. Puruhito, Sp.B, Sp.BTKV(K)

Anggota : dr. Oky Revianto Sediono Pribadi, Sp.BTKV(K)

Dr. dr. Pudji Lestari, M.Kes

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan Tesis dengan judul “Penurunan Derajat Kerusakan Paru Tikus Sprague-Dawley Akibat Cedera Iskemia Reperfusi Tungkai Bawah Akut dengan dan tanpa pemberian terapi kombinasi Pentoxifylline dan Vitamin C yang dievaluasi secara histopatologi.

Dengan selesainya hasil penelitian dalam bentuk Tesis ini, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kedua orang tua saya, Alm. Andarias Tappang (Ayah) dan Martha Lomban (Ibu), yang telah memberikan doa dan dukungan terbaik sejak saya lahir hingga sekarang. Kedua mertua saya, Alm. Robert Mustakim dan Ineke Federick De Keizer atas kesabaran dan Doanya untuk saya.
2. Istri saya, dr. Gabriella Angel Mustakim, Sp. A atas dukungan dan doanya menemani saya dalam menyelesaikan pendidikan ini.
3. Prof. Dr. med. Puruhito, dr., Sp.B, SpBTKV (K), sebagai guru panutan dan inspirasi saya untuk menjadi seorang ahli bedah toraks, kardiak, dan vaskular.
4. Dr. Yan Efrata Sembiring, dr., SpB, SpBTKV (K), sebagai pembimbing tesis saya serta kepala program studi (KPS) Bedah Toraks, Kardiak dan Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membimbing saya menyelesaikan tesis ini, serta mendidik dan membimbing saya dengan sangat baik selama menjalani

Pendidikan di BTKV FK-UA, terutama dalam bidang bedah jantung dewasa.

5. Dr. Willy Sandhika, dr., MSi, Sp.PA(K), sebagai pembimbing penelitian saya, atas segala ilmu dan bantuannya kepada saya menyelesaikan penelitian ini.
6. Dr. Pudji Lestari, dr., MKes, sebagai pembimbing statistik yang telah meluangkan waktu dan memberikan arahan dalam metodologi penelitian sampai penyelesaian analisis data dan interpretasi dari analisis data.
7. dr. Heroe Soebroto, SpB, SpBTKV (K), sebagai Kepala Departemen Bedah Toraks, Kardiak dan Vaskular, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya yang memberikan bimbingan selama pendidikan terutama dalam bidang bedah jantung anak dan kongenital.
8. Alm. dr. Agung Prasmono, SpB, SpBTKV (K), MARS, yang telah memberikan bimbingan terutama dalam bidang bedah toraks, serta senantiasa memberikan nasihat-nasihat selama pendidikan saya.
9. dr. Arief Rahman Hakim, SpBTKV (K), yang telah memberikan bimbingan selama pendidikan terutama dalam bidang bedah jantung anak dan kongenital.
10. dr. Oky Revianto, SpBTKV (K), yang telah memberikan bimbingan selama pendidikan terutama dalam bidang bedah jantung dewasa.
11. dr. Dhihintia Jiwangga, SpBTKV, sebagai sekretaris program studi (SPS) Bedah Toraks, Kardiak dan Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga, RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membimbing saya selama pendidikan terutama dalam bidang bedah toraks.

12. dr. Danang H. Limanto, Sp.BTKV, M.KedKlin, yang telah memberikan bimbingan selama pendidikan terutama dalam bidang bedah jantung dewasa dan bedah vaskular.

13. dr. Erdyanto Akbar, Sp.BTKV, M.KedKlin, yang telah memberikan bimbingan selama pendidikan terutama dalam bidang bedah jantung anak dan kongenital.

14. Kedua teman satu angkatan MKDU saya, angkatan Januari 2016 : dr. Taufik Nur Yahya dan dr. Christian Ibezaro yang saling memberikan dukungan dan saling berdiskusi selama pendidikan. Tanpa kalian, akan lebih sulit melewati ini semua.

15. Ibu Budi Suryamurti, Ibu Yanti, Mbak Tari dan Mbak Debora beserta seluruh staf administrasi dan pendidikan di Bedah Toraks, Kardiak dan Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo Surabaya

16. Semua pihak terkait yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini.

Akhir kata, saya menyadari bahwa Tesis ini masih jauh dari kata sempurna dan sehingga saya terbuka untuk menerima kritik dan saran membangun. Semoga Tesis ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan memberikan sumbangan untuk perkembangan ilmu bedah toraks, kardiak dan vaskular.

Surabaya, 30 Juni 2022

Penulis

RINGKASAN

Iskemias tungkai akut atau *acute limb ischemia* (ALI) terjadi akibat penurunan perfusi ke tungkai yang terjadi secara tiba-tiba dan mengancam viabilitas tungkai dan seringkali membutuhkan tindakan revaskularisasi segera. Reperfusi tungkai yang mengalami iskemias dapat menyelamatkan tungkai dari amputasi, tetapi CIR juga dapat mengakibatkan kerusakan yang bersifat sistemik berupa kerusakan organ-organ tubuh (jaringan paru, hepar, ginjal, jantung dan otak) yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas (Granger and Kvietys, 2015) (Leurcharusmee *et al.*, 2018) (Nemeth *et al.*, 2014).

Kerusakan yang terjadi pada jaringan paru-paru secara mikroskopis berupa adanya edema, kongesti alveoli, perdarahan, infiltrasi atau agregasi neutrofil pada alveoli atau dinding pembuluh darah. Greca dkk membagi kerusakan jaringan paru-paru akibat cedera iskemias reperfusi menjadi beberapa derajat yang dievaluasi secara histopatologis. (Aboyans *et al.*, 2018) (Granger and Kvietys, 2015) (Wu *et al.*, 2018).

Pentoxifylline adalah turunan methylxanthine dengan beberapa sifat hemorheologis. Pentoxifylline khususnya menghambat adhesi neutrofil pada endotel dan mencegah degranulasi leukosit. Penghambatan adhesi neutrofil di jaringan paru akan mengurangi kerusakan sel-sel endotel dan epitel pada parenkim paru yang dapat mengakibatkan edema paru dan gangguan difusi gas pada parenkim paru. Vitamin C adalah antioksidan endogen dengan menangkai ROS sehingga mengurangi radikal bebas. Beberapa studi eksperimental menunjukkan bahwa vitamin antioksidan termasuk asam askorbat menghasilkan efek sitoprotektif dengan melindungi endotel mikrovaskuler terhadap adhesi neutrofil. (Takhtfooladi & Moayer, 2015) (Takhtfooladi *et al.*, 2018) (Leurcharusmee *et al.*, 2018) (Widgerow, 2014).

SUMMARY

Acute limb ischemia (ALI) results from a sudden decrease in leg perfusion that threatens leg viability and often requires immediate revascularization. Reperfusion of ischemic limbs can save limbs from amputation, but CIR can also cause systemic damage in the form of damage to body organs (lung, liver, kidney, heart and brain tissue) which increases morbidity and mortality. (Granger and Kvietys, 2015) (Leurcharusmee *et al.*, 2018) (Nemeth *et al.*, 2014).

Damage that occurs in the lung tissue microscopically in the form of edema, congestion of the alveoli, bleeding, infiltration or aggregation of neutrophil in the alveoli or blood vessel walls. Greca *et al* divided lung tissue damage due to ischemia reperfusion injury into several degrees which were evaluated histopathologically. (Aboyans *et al.*, 2018) (Granger and Kvietys, 2015) (Wu *et al.*, 2018).

Pentoxifylline is a methylxanthine derivative with several hemorheological properties. Pentoxifylline in particular inhibits neutrophil adhesion to the endothelium and prevents leukocyte degranulation. Inhibition of neutrophil adhesion in lung tissue will reduce damage to endothelial and epithelial cells in the lung parenchyma which can lead to pulmonary edema and impaired gas diffusion in the lung parenchyma. Vitamin C is an endogenous antioxidant, by counteracting ROS thereby reducing free radicals. Several experimental studies have shown that antioxidant vitamins, including ascorbic acid, exert a cytoprotective effect by protecting the microvascular endothelium against neutrophil adhesion. (Takhtfooladi & Moayer, 2015) (Takhtfooladi *et al.*, 2018) (Leurcharusmee *et al.*, 2018) (Widgerow, 2014).

ABSTRAK**PENURUNAN DERAJAT KERUSAKAN HISTOPATOLOGI PARU
AKIBAT CEDERA ISKEMIA REPERFUSI TUNGKAI BAWAH AKUT
DENGAN TERAPI KOMBINASI PENTOXIFYLLINE DAN VITAMIN C****Maikel Triyudi Tappang**

Latar Belakang: Beberapa penelitian melaporkan kejadian iskemia tungkai akut sekitar 1,5 kasus per 10.000 orang per tahun. Angka kematian akibat iskemia tungkai akut berkisar antara 15-20% dan angka morbiditas 25% dengan amputasi dan 5-25% dengan fasciotomi. Reperfusi anggota badan iskemik dapat menyelamatkan anggota badan dari amputasi. Namun, cedera reperfusi iskemia juga dapat menyebabkan kerusakan sistemik berupa kerusakan berbagai organ tubuh yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Jaringan paru merupakan organ target yang mudah terkena dan kerusakan akibat cedera reperfusi iskemia dapat menyebabkan cedera paru akut dan sindrom gangguan pernapasan akut. Studi ini bertujuan untuk melihat apakah terapi kombinasi Pentoxifylline dan Vitamin C dalam mengurangi efek cedera reperfusi iskemia pada jaringan paru-paru dan mempunyai efek protektif terhadap kerusakan jaringan paru-paru akibat cedera reperfusi iskemia pada tungkai bawah.

Metode: Pengambilan jaringan paru dilakukan secara sternotomi median, dilakukan pada 2 kelompok model tikus Sprague-Dawley yang telah dilakukan oklusi sementara kedua arteri femoralis. Setiap kelompok terdiri dari 16 tikus, dengan kelompok perlakuan menerima pentoxifylline dan vitamin C, dan kelompok kontrol tidak diberikan terapi. Evaluasi derajat kerusakan paru tikus dilakukan secara histopatologis berdasarkan Derajat Greca.

Hasil: Didapatkan penggunaan terapi kombinasi pentoxifylline dan vitamin C dapat menurunkan derajat kerusakan paru akibat cedera reperfusi iskemia. Pada uji statistik Mann-Whitney diperoleh nilai $p = 0,000$.

Kesimpulan: Penggunaan terapi kombinasi pentoxifylline dan vitamin C dapat menurunkan derajat kerusakan paru pada cedera reperfusi akibat iskemia pada hewan coba. Peneliti mendukung studi lebih lanjut mengenai terapi kombinasi ini, terutama pada populasi hewan coba yang lebih besar.

Kata kunci: Iskemia tungkai akut, cedera reperfusi iskemia pada paru-paru, proteksi paru pada cedera reperfusi, pentoxifylline, vitamin C

ABSTRACT**REDUCTION OF LUNG HISTOPATHOLOGICAL DAMAGE DUE TO ACUTE LOWER LIMB REPERFUSION ISCEMIA WITH COMBINATION THERAPY OF PENTOXIFYLLINE AND VITAMIN C****Maikel Triyudi Tappang**

Background: Several studies report an incidence of acute limb ischemia of approximately 1.5 cases per 10,000 persons per year. Mortality rate from acute limb ischemia ranges from 15-20% and morbidity rate 25% by amputation and 5-25% to fasciotomy. Reperfusion of ischemic limbs may save limbs from amputation. Yet, Ischemia reperfusion injury may also cause systemic damage in the form of damage to various body organs which increases morbidity and mortality rates. Lung tissue is an easily affected target organ and damage from Ischemia reperfusion injury may cause acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. This study aims to prove if the combination therapy Pentoxifylline and Vitamin C can reduce the effect of Ischemia reperfusion injury on lung tissues and have a protective effect of lung tissue damage due to ischemia reperfusion injury in lower limbs.

Methods: Lung was taken by median sternotomy, performed on 2 groups of Sprague-Dawley rat model which had temporary occlusion of both femoral arteries. Each group consisted of 16 rats, with the treatment group receiving pentoxifylline and vitamin C, and the control group receiving no therapy. Evaluation of the degree of lung damage was examined histopathologically using the Greca's score.

Results: It was found that the use of pentoxifylline and vitamin C combination therapy reduced the degree of lung damage due to ischemic reperfusion injury. In the Mann-Whitney statistical test, the value of $p = 0.000$ was obtained.

Conclusions: The use of combination therapy of pentoxifylline and vitamin C may reduce the degree of lung damage in ischemic reperfusion injury in experimental animals. Researchers support further studies of this combination therapy, especially in larger animal populations.

Keywords: *Acute limb Ischemia, Ischemia reperfusion injury in the lung, Lung protective in reperfusion injury, pentoxifylline, vitamin C*

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Persetujuan.....	iv
Halaman Pernyataan Orisinilitas.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
<i>Summary</i>	x
<i>Abstract</i>	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR BAGAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
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	4

1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat klinis	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Iskemia Tungkai Akut.....	5
2.3 Cedera Iskemia Reperfusi	9
2.3 Kerusakan Jaringan Paru Akibat Cedera Iskemia Reperfusi.....	13
2.4 Tatalaksana Pencegahan Cedera Iskemia Reperfusi.....	15
2.5 Terapi Pentoxifylline dan Vitamin C dalam mencegah CIR.....	18
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	20
3.1 Kerangka Konseptual	20
3.2 Hipotesis Penelitian.....	21
BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN.....	22
4.1 Desain Penelitian.....	22
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
4.3 Populasi dan sampel penelitian	23
4.4 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	24
4.5 Variabel penelitian	24
4.6 Prosedur penelitian	24
4.6.1 Tahap pemilihan hewan coba	24
4.6.2 Alat dan bahan penelitian	25
4.6.3 Tahap persiapan hewan coba.....	26
4.6.4 Tahap perlakuan	26

4.6.5 Tahap evaluasi	26
4.7 Alur penelitian	28
4.8 Definisini operasional	29
4.9 Manajemen dan analisis data	29
BAB 5. HASIL PENELITIAN	31
BAB 6. PEMBAHASAN	38
BAB 7. KESIMPULAN dan SARAN	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Waktu kritis iskemik berbagai jaringan yang berbeda.....	11
Tabel 5.2.1 Hasil deskriptif derajat kerusakan jaringan paru kelompok kontrol.....	33
Tabel 5.2.2 Hasil deskriptif derajat kerusakan jaringan paru-paru kelompok perlakuan.....	35
Tabel 5.3 Perbandingan derajat kerusakan jaringan paru-paru antar kelompok.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Patofisiologi CIR.....	12
Gambar 2.1 Gambaran Histopatologi Paru normal dan post CIR	15
Gambar 4.1 Gambaran mikroskopis jaringan paru tikus SD yang mengalami cedera iskemia reperfusi selama 2 jam, 3 jam dan 4 jam	32
Gambar 4.2.1 Gambaran mikroskopik kelompok kontrol.....	34
Gambar 4.2.2 Gambaran mikroskopik kelompok Intervensi.....	36

DAFTAR BAGAN

Bagan 3.1. Kerangka Konseptual.....	20
Bagan 4.1. Desain Penelitian.....	22
Bagan 4.7 Bagan Alur Penelitian.....	28

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosine Diphosphate
ALI	: Acute limb ischemia
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
ATP	: Adenosine Triphosphate
CIR	: Cedera iskemia reperfusi
CTA	: Computed tomography angiography
DAMPs	: Danger-associated molecular patterns
DUS	: Doppler Ultrasound
H ₂ O ₂	: Hidrogen Peroksida
HO•	: Radikal Hidroksil
IL	: Interleukin
LOOH	: Peroksida Lemak
LTB ₄	: Leukotriene B ₄
MODS	: Multiple organ dysfunction syndrome
MRA	: Magnetic resonance angiography
Na ⁺ K ⁺ -ATPASE	: Natrium-kalium adenosine triphosphatase
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NO	: Nitric Oxide
O ₂ •	: Anion Superoksida
ONOO•	: Radikal Peroksinitrit
PMN	: Polymorphonuclear
ROS	: Reactive oxygen species
SD	: Sprague Dawley
SIRS	: Systemic inflammatory response syndrome
SOD	: Superoxide Dismutase
TNF	: Tumor necrosis factor
TXA ₂	: Thromboxane A ₂
XDH	: Xantin Dehidrogenase
XOD	: Xantin Oksidase