

TESIS

**EFEK SUPLEMENTASI ZINC DAN VITAMIN C PASCAOPERASI
ANASTOMOSIS KOLON PRIMER PADA KONDISI PERITONITIS
(STUDI KELINCI *NEW ZEALAND*)
(Penelitian Eksperimental Analitik)**



Oleh:

Luh Putu Neolita Pradnya Wineni

012015653064

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

TESIS

**EFEK SUPLEMENTASI ZINC DAN VITAMIN C PASCAOPERASI
ANASTOMOSIS KOLON PRIMER PADA KONDISI PERITONITIS
(STUDI KELINCI *NEW ZEALAND*)
(Penelitian Eksperimental Analitik)**

Tesis

Untuk memperoleh Gelar Magister

Dalam Program Studi Pascasarjana

Pada Jenjang Magister, Fakultas Kedokteran Universitas airlangga

Disusun oleh:

Luh Putu Neolita Pradnya Wineni

012015653064

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK

JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

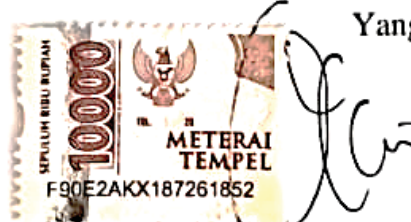
Nama : Luh Putu Neolita Pradnya Wineni, dr.

NIM : 012015653064

Tanggal : 30 November 2022

Dibuat di Surabaya, 30 November 2022

Yang menyatakan,



Luh Putu Neolita Pradnya Wineni

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah mengesahkan Tesis yang berjudul :

**“EFEK SUPLEMENTASI ZINC DAN VITAMIN C PASCAOPERASI
ANASTOMOSIS KOLON PRIMER PADA KONDISI PERITONITIS
(STUDI KELINCI *NEW ZEALAND*)
(Penelitian Eksperimental Analitik)”**

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran
Klinik Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik - Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga

Tesis ini telah disetujui pada tanggal 30 November 2022

Pembimbing 1



Dr. dr. IGB Adria Hariastawa, Sp.B, Sp. BA (K)

NIP 19570709 201601 6 101

Pembimbing 2



dr. Ariandi Setiawan, Sp.B., Sp.BA(K)

NIP: 19730610 200801 1 015

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



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

NIP 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Luh Putu Neolita Pradnya Wineni

NIM : 012015653064

Program Studi : Ilmu Bedah

Judul : Efek Suplementasi Zinc dan Vitamin C Pasca Operasi

Anastomosis Kolon Primer Pada Kondisi Peritonitis (Studi
Kelinci New Zealand)

Tesis ini diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

Universitas Airlangga

Tanggal 30 November 2022

Panitia Penguji :

1	Ketua Sidang (Penguji I)	Dr. Marjono Dwi Wibowo, dr. Sp.B (K) KL
2	Anggota	Dr. I.G.B. Adria Hariastawa, dr. Sp.B.,Sp.BA(K)
3	Anggota	dr. Ariandi Setiawan, Sp.B., Sp.BA(K)
4	Penguji II	dr. Iskandar Ali, Sp.B (K) Onk
5	Penguji III	dr. Edwin Danardono, Sp.B-KBD

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan :

Nama : Luh Putu Neolita Pradnya Wineni

NIM : 012015653064

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik

Departemen : Ilmu Bedah Anak

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Tesis

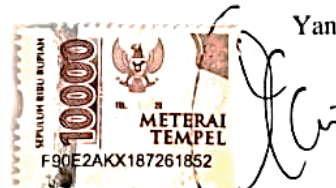
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non-exclusive Royalty- Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Efek Suplementasi Zinc dan Vitamin C Pasca Operasi Anastomosis Kolon Primer Pada Kondisi Peritonitis (Studi Kelinci New Zealand)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya, 30 November 2022

Yang menyatakan,



Luh Putu Neolita Pradnya Wineni

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan laporan tesis yang berjudul **“Efek Suplementasi Zinc dan Vitamin C Pasca Operasi Anastomosis Kolon Primer Pada Kondisi Peritonitis (Studi Kelinci New Zealand)”**.

Kebocoran anastomosis pada usus sampai saat ini masih menyebabkan tingginya pembiayaan, morbiditas, maupun mortalitas. Dari segi pembiayaan, kebocoran anastomosis menimbulkan pengeluaran 2,5 kali lipat lebih banyak dibandingkan yang tidak bocor. Dari segi lokasi kebocoran, anastomosis area kolon menempati prevalensi kebocoran tertinggi yaitu 40% dari organ pencernaan. Kebocoran anastomosis pada kolon ini menimbulkan angka mortalitas dan morbiditas sekitar 7-39%. Berbagai upaya untuk menghentikan kebocoran telah diteliti dan dilakukan termasuk penggunaan berbagai material seperti benang berkualitas tinggi, penggunaan stapler, kontrol sepsis dengan persiapan usus sebelum pembedahan, penggunaan nutrisi parenteral, penggunaan berbagai macam *sealant*, *fibrin-collagen patch* dan Teknik *oversewing* tidak terbukti banyak mengurangi resiko kebocoran, dengan perkiraan 30% kasus masih mengalami kebocoran. Saat ini diketahui bahwa mineral Zinc berperan dalam penyembuhan luka. Dalam penelitian ini, Zinc sebagai zat yang mudah kita temui dalam keseharian ini terbukti secara bermakna mendukung penyembuhan luka anastomosis kolon dalam kondisi peritonitis.

Dengan segenap kerendahan hati, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya penelitian ini baik secara langsung maupun tidak langsung, yaitu:

1. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan kepercayaan pada saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Bedah Anak

2. Dr. Sahudi, dr., SpB(K)KL, selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah FK Unair/RSU Dr. Soetomo Surabaya atas segala fasilitas, dukungan dan doa yang senantiasa diberikan kepada saya selama masa pendidikan,
3. Dr. IGB Adria Hariastawa, dr., SpB, Sp.BA(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Anak serta pembimbing penelitian. Terima kasih atas segala bimbingan, bantuan, dan pengertian serta nasihatnya selama saya menempuh pendidikan,
4. Barmadisatrio, dr., SpB, Sp.BA(K), selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Anak. Terima kasih atas segala bimbingan dan bantuannya selama saya menempuh masa pendidikan,
5. dr. Ariandi Setiawan, Sp.B., Sp.BA(K), sebagai dosen pembimbing dan juga dosen wali saya. Terima kasih atas ketekunan, kesabaran, ketelitian dan motivasi yang dokter berikan dalam penyelesaian tesis ini,
6. Dr. Marjono Dwi Wibowo, dr. Sp.B (K) KL, selaku penguji, yang dengan penuh kesabaran membantu saya dalam penyusunan laporan tesis dan atas saran-sarannya yang membangun,
7. dr. Iskandar Ali, Sp.B (K) Onk sebagai dosen penguji. Terima kasih atas segala bimbingan, arahan dan nasihatnya selama saya menjalani pendidikan dan atas segala bantuannya sehingga tesis ini dapat diselesaikan,
8. dr. Edwin Danardono, Sp.B-KBD sebagai dosen penguji. Terima kasih atas segala bimbingan, arahan dan nasihatnya selama saya menjalani pendidikan dan atas segala bantuannya sehingga tesis ini dapat diselesaikan
9. Seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar, sekretariat, dan administrasi SMF/ Departemen Ilmu Bedah khususnya Bedah Anak yang telah memfasilitasi dan memberikan bantuan selama saya menjalani pendidikan ini,
10. dr. Poerwadi, Sp.B, Sp.BA(K); dr. Kustiyo Gunawan, Sp.B, Sp.BA(K); dr. Fendy Matulatan, Sp.B, Sp.BA(K); dr. Purnawirawanto, Sp.B, Sp.BA(K); dr. Fransiska Kusumo Widagdo, Sp.BA; dr. Sapta Prihartono, Sp.B, Sp.BA(K) sebagai dosen kami yang selalu mengajari maupun mengevaluasi hasil pendidikan yang sudah ada.

11. Seluruh rekan sejawat PPDS I Ilmu Bedah Anak dan khususnya seluruh anggota keluarga ROPES Surabaya. Terima kasih atas kerja samanya selama pendidikan ini

Akhir kata, saya menyadari sepenuhnya dalam penyusunan tesis ini mungkin terdapat berbagai kekurangan. Untuk itu, saya berharap adanya kritik dan saran untuk perbaikan. Saya berharap agar penelitian ini dapat bermanfaat dalam mengembangkan ilmu dan pelayanan yang senantiasa mengutamakan keselamatan pasien.

Surabaya, 30 November 2022

Luh Putu Neolita Pradnya Wineni, dr

**EFEK SUPLEMENTASI ZINC DAN VITAMIN C PASCAOPERASI
ANASTOMOSIS KOLON PRIMER PADA KONDISI PERITONITIS
(STUDI KELINCI *NEW ZEALAND*)
(Penelitian Eksperimental Analitik)**

Luh Putu Neolita Pradnya Wineni*, Ariandi Setiawan**, IGB Adria
Hariastawa**

ABSTRAK

Latar Belakang dan Tujuan: Kolon memiliki resiko kebocoran anastomosis tertinggi (40%) dan meningkat 2.5 kali lipat dalam kondisi peritonitis. Dalam upaya mencegah kebocoran anastomosis kolon tersebut, diperlukan modalitas yang mendukung kualitas penyembuhan luka lebih baik. Mineral zinc memiliki fungsi menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien sepsis serta penyembuhan luka anastomosis usus, begitu pula vitamin c dimana fungsinya berkaitan dengan proses penyembuhan luka dan menghasilkan integritas vaskular. Penelitian ini meneliti efek pemberian suplementasi zinc dan vitamin c harian terhadap kelinci kondisi peritonitis yang dilakukan anastomosis kolon.

Metodologi Penelitian: Sebanyak 36 kelinci New Zealand dilakukan induksi peritonitis, 5 jam setelahnya dilaparotomi cuci cavum abdomen dan anastomosis kolon. Kemudian kelinci di bagi menjadi 2 kelompok, 18 kelinci diberikan sirup Zinc dan vitamin C setiap hari dan 18 kelinci lain diberikan normal saline (tanpa Zinc dan vitamin C). Pada hari ke-6 pasca operasi, kelinci diterminasi dan kemudian diambil jaringan pada anastomosis kolon untuk diperiksa skor histologi penyembuhan luka anastomosis (kepadatan kolagen, neovaskularisasi, dan fibroblas).

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna penyembuhan anastomosis dipandang dari pemeriksaan skor histologis (kepadatan kolagen $\alpha = 0.00$, $p < 0.05$; Neovascularisation $\alpha = 0.00$, $p < 0.05$; Fibroblas, $\alpha = 0.00$, $p < 0.05$). Secara umum studi ini menjelaskan adanya hubungan antara pemberian zinc dan vitamin c dengan penyembuhan luka anastomosis kolon dalam kondisi peritonitis.

Kesimpulan dan Saran: Terdapat perbedaan bermakna pada skor penyembuhan luka secara histologis (kepadatan kolagen, neovaskularisasi, fibroblas) pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

Kata Kunci: Kolon, Anastomosis, Peritonitis, Zinc, Vitamin C.

**POSTOPERATIVE SUPPLEMENTATION EFFECT OF ZINC AND
VITAMIN C IN PRIMARY COLONIC ANASTOMOSIS ON
PERITONITIS CONDITION: A STUDY ON NEW ZEALAND RABBIT**

Luh Putu Neolita Pradnya Wineni*, Ariandi Setiawan**, IGB Adria
Hariastawa**

ABSTRACT

Background and Aims: Colon has the highest risk of anastomotic leakage and increases 2.5 fold in peritonitis. An effort to prevent leakage of the colonic anastomosis, there's some modalities to upgrade quality of wound healing. Mineral zinc has good to heal intestinal anastomotic wounds, as well as vitamin C whose function is related to the process of wound healing and maintaining vascular integrity. This study investigated the effect of daily supplementation of zinc and vitamin C on rabbits with peritonitis whom underwent colonic anastomosis.

Materials and methods: 36 New Zealand rabbits underwent peritonitis, 5 hours after they continue with a laparotomy to wash the abdominal cavity and colonic anastomosis. The rabbits then divided into 2 groups, group one were given zinc and vitamin C syrup and group two were given normal saline without zinc and vitamin C. On the 6 day postoperative, the rabbits were terminated and tissue was collected at the colonic anastomosis to examine the histological score of anastomotic wound healing.

Results: Significant differences in anastomotic healing in terms of histological scores (collagen density $\alpha = 0.00$, $p < 0.05$; Neovascularisation $\alpha = 0.00$, $p < 0.05$; Fibroblasts, $\alpha = 0.00$, $p < 0.05$). In general, this study explains the relationship between zinc and vitamin C administration with colonic anastomosis wound healing in peritonitis conditions.

Conclusion and Suggestion: There were significant differences in histological wound healing scores (collagen density, neovascularization, fibroblasts) in the treatment group compared to the control group.

Keywords: Colon, Anastomotic, Peritonitis, Zinc, Vitamin C

DAFTAR ISI

TESIS.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat teoritis	4
1.4.2. Manfaat praktis	4
1.4.2.1. Bagi peneliti.....	4
1.4.2.2. Bagi institusi	4
1.4.2.3. Bagi masyarakat.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Kolon	6
2.1.1. Anatomi Kolon	6
2.1.2. Histologi Kolon	7
2.1.3. Fisiologi Kolon	9
2.2. Anatomi Kolon Kelinci	9
2.3. Anastomosis Usus	11
2.3.1. Definisi Anastomosis.....	11
2.3.2. Indikasi Anastomosis.....	12

2.3.3. Kontraindikasi Anastomosis.....	14
2.3.4. Teknik Anastomosis	14
2.3.5. Kebocoran Anastomosis Kolon	15
2.4. Penyembuhan Luka	17
2.4.1. Fase Inflamasi	21
2.4.2. Fase Proliferasi	25
2.4.3. Fase Pematangan dan Remodeling	29
2.4.4. Faktor Penyembuhan Luka	30
2.4.4.1. Faktor Lokal	31
2.4.4.2. Faktor Sistemik.....	35
2.5. Vitamin C	46
2.5.1. Absorpsi Vitamin C.....	48
2.5.2. Distribusi Vitamin C	50
2.5.3. Metabolisme Vitamin C	50
2.5.4. Ekskresi Vitamin C	51
2.5.5. Peran Vitamin C pada Penyembuhan Luka.....	52
2.6. Zinc.....	56
2.6.1. Absorpsi Zinc	58
2.6.2. Zinc Transporter (ZnT).....	59
2.6.3. Metabolisme Zinc.....	62
2.6.4. Ekskresi Zinc.....	63
2.6.5. Peran Zinc pada Penyembuhan Luka	64
2.7. Peritonitis	68
2.7.1. Definisi Peritonitis.....	68
2.7.2. Patofisiologi Peritonitis	69
2.7.3. Diagnosis Peritonitis	72
2.7.4. Tatalaksana Peritonitis	74
2.8. Model peritonitis pada kelinci	78
2.9. Kolagen	79
2.8.1. Sintesis Kolagen Intraseluler	81
2.8.2. Sintesis Kolagen Ekstraseluler.....	82
2.8.3. Remodelling dan Degradasi Kolagen	82

2.9. Fibroblas dan Neovaskularisasi.....	86
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	94
3.1. Kerangka Konsep	94
3.1.1. Kerangka Konsep Penelitian	94
3.1.2. Penjelasan Kerangka Konseptual	95
3.2. Hipotesis	96
BAB 4 METODELOGI PENELITIAN.....	97
4.1. Desain Penelitian.....	97
4.2. Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	98
4.2.1. Sampel Penelitian.....	98
4.2.2. Besar Sampel.....	99
4.2.3. Teknik Pengambilan Sampel.....	101
4.3. Variabel Penelitian	101
4.4. Definisi Operasional Variabel	102
4.4.1. Hewan coba	102
4.4.2. Zinc.....	102
4.4.3. Vitamin C	103
4.4.4. Peritonitis	103
4.4.5. Anastomosis Kolon	104
4.4.6. Penilaian Penyembuhan Anastomosis Kolon Secara Histologis	105
4.4.6.1. Kepadatan Kolagen	105
4.4.6.2. Skor Histopatologis Fibroblas dan Neovaskularisasi	106
4.5. Bahan dan Alat penelitian	108
4.6. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	108
4.7. Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	109
4.7.1. Persiapan Hewan Coba.....	110
4.7.2. Pembagian kelompok dan Perlakuan pada sampel	110
4.7.3. Pemberian zinc dan vitamin C pada hewan coba	112
4.7.4. Pengambilan jaringan pada hewan coba	112
4.7.5. Prosedur pewarnaan <i>Haematoxylin-Eosin</i> (HE)	112
4.7.6. Prosedur pewarnaan <i>Masson's Trichom</i>	113
4.8. Bagan Kerangka Operasional.....	113

4.9 . Cara Pengolahan dan Analisis Data	114
4.9.1 Pengolahan data.....	114
4.9.2. Analisis data	115
4.10. Persetujuan Etik.....	115
4.10.1. <i>Replacement</i>	116
4.10.2. <i>Reduction</i>	116
4.10.3. <i>Refinement</i>	116
4.11. Jadwal Penelitian.....	118
4.12. Biaya Penelitian.....	119
BAB 5 HASIL PENELITIAN	120
5.1. Karakteristik Sampel Penelitian	120
5.2. Hasil Kepadatan Kolagen pada Jaringan Anastomose	123
5.3. Hasil Neovaskularisasi pada Jaringan Anastomose	125
5.4. Hasil Fibroblas pada Jaringan Anastomose.....	127
BAB 6 PEMBAHASAN	130
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	141
7.1 Kesimpulan.....	141
7.2 Saran.....	141
DAFTAR PUSTAKA	142
LAMPIRAN	142

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Kolon (Netter, 2014)	6
Gambar 2.2 Gambaran Histologi Kolon (Eroschenko, 2013).....	8
Gambar 2.3 Anatomi Kolon Kelinci (Carolina, 2012).....	11
Gambar 2.4 Proses Penyembuhan Luka (Gonzalez al, 2016).....	20
Gambar 2.5 Penumpukan Fibrin (tanda bintang).....	21
Gambar 2.6 Elektromiografi Leukosit	22
Gambar 2.7 Elektromiografi Menampilkan bagian Sitoplasma.....	27
Gambar 2.8 Neoangiogenesis.....	28
Gambar 2.9 Area Fibroplasia	29
Gambar 2.10 Struktur Kimia Asam Askorbat	48
Gambar 2.11 Vitamin dan Efeknya pada fase penyembuhan luka	55
Gambar 2.12 Fungsi Zinc dalam dalam berbagai tahap penyembuhan luka	67
Gambar 2.13 Skoring Kepadatan Kolagen.....	86
Gambar 2.14 Histologi Fibroblas.....	87
Gambar 2.15 Diferensiasi sel mesenkimal menjadi fibroblast.....	87
Gambar 2.16 Pewamaan H & E pada Fibroblas	91
Gambar 2.17 Pengecatan H&E pada Fibroblas.....	91
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	94
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	97