

KARYA AKHIR

**APLIKASI *FIBRIN GLUE* TERHADAP PENINGKATAN KEPADATAN
KOLAGEN DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA ANASTOMOSIS KOLON
PRIMER DENGAN KONDISI INFEKSI INTRAPERITONEAL
(STUDI KELINCI *NEW ZEALAND*)
Penelitian Eksperimental Analitik**



Oleh :

R Imam Muhajirin, dr.

NIM. 011318076312

Pembimbing :

Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., SpB-KBD

Ariandi Setiawan, dr Sp. B., Sp. BA

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

2020

LEMBAR PENGESAHAN

Telah menyetujui dan mengesahkan karya ilmiah :

Judul : Aplikasi *Fibrin Glue* Terhadap Peningkatan Kepadatan Kolagen
Dan Jumlah Fibroblas Pada Anastomosis Kolon Primer Dengan
Kondisi Infeksi Intraperitoneal (Studi Kelinci *New Zealand*)

Jenis : Karya Akhir

Penyusun : R Imam Muhajirin, dr.

Disetujui oleh :

Pembimbing I



Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., SpB-KBD

Pembimbing II



Ariandi Setiawan, dr Sp. B., Sp. BA

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Karya Akhir ini diajukan oleh:

Nama : R Imam Muhajirin, dr.

NIM : 011318076312

Program Studi : Ilmu Bedah

Judul : **APLIKASI *FIBRIN GLUE* TERHADAP
PENINGKATAN KEPADATAN KOLAGEN DAN JUMLAH FIBROBLAS
PADA ANASTOMOSIS KOLON PRIMER DENGAN KONDISI INFEKSI
INTRAPERITONEAL (STUDI KELINCI *NEW ZEALAND*)**

Pada tanggal 8 Januari 2020

Panitia penguji:

Tanda tangan

1. Pembimbing I : Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., SpB-KBD

1



2. Pembimbing II : Ariandi Setiawan, dr Sp. B., Sp. BA

2



3. Penguji : Dr. Maryono Dwi Wibowo, dr., Sp.B (K) KL

3



4. Penguji : Joseph Eko Wahono, dr., M.Epid., Sp.S(K)

4



5. Penguji : Tomy Lesmana, dr., Sp.B., KBD

5



Surabaya, 8 Januari 2020

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Bedah

Peneliti



Edwin Danardono, dr., Sp. B-KBD



R Imam Muhajirin, dr.

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : R Imam Muhajirin, dr.

NIM : 011318076312

Program Studi : Ilmu Bedah

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Karya Akhir

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **APLIKASI *FIBRIN GLUE* TERHADAP PENINGKATAN KEPADATAN KOLAGEN DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA ANASTOMOSIS KOLON PRIMER DENGAN KONDISI INFEKSI INTRAPERITONEAL (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.

Surabaya, 8 Januari 2020

A green postage stamp with the text "METERAI TEMPEL" at the top, "6000" in the middle, and "ENAM RIBURUPAH" at the bottom. A black ink signature is written over the stamp.

R Imam Muhajirin, dr.

NIM 011318076312

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan YME yang senantiasa melimpahkan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **APLIKASI *FIBRIN GLUE* TERHADAP PENINGKATAN KEPADATAN KOLAGEN DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA ANASTOMOSIS KOLON PRIMER DENGAN KONDISI INFEKSI INTRAPERITONEAL (STUDI KELINCI *NEW ZEALAND*)**

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu dengan rasa rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini menjadi lebih baik.

Saya pada kesempatan ini, menyatakan rasa terima kasih sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi – tingginya kepada:

1. Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., SpB-KBD, selaku pembimbing utama, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dan bimbingan dalam tesis saya.
2. Ariandi Setiawan, dr Sp. B (K)., BA, selaku pembimbing II, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
3. Dr. Maryono Dwi Wibowo, dr., Sp.B (K) KL, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan masukan dalam tesis saya.
4. Tomy Lesmana, dr., Sp.B., KBD, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis

saya.

5. Joseph Eko Wahono, dr., M. Epid. Sp. S (K), selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan serta koreksi dalam tesis saya.
6. Kedua orangtua saya yang sangat saya cintai atas kasih sayangnya melalui didikan dan pengorbanannya saya bisa berada di sini.
7. Teman – teman seperjuangan selama masa pendidikan dan pihak- pihak lain yang telah membantu terselesaikannya tesis ini

Surabaya, 8 Januari 2020

R Imam Muhajirin, dr.
NIM. 011318076312

APLIKASI FIBRIN GLUE TERHADAP PENINGKATAN KEPADATAN KOLAGEN DAN JUMLAH FIBROBLAS PADA ANASTOMOSIS KOLON PRIMER DENGAN KONDISI INFEKSI INTRAPERITONEAL (STUDI KELINCI NEW ZEALAND)

R. Imam Muhajirin*, Vicky Sumarki Budipramana **, Ariandi Setiawan ***

*PPDS, Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya

** Divisi Bedah Digestif, Departemen Ilmu Bedah Fakultas kedokteran Universitas Airlangga/ Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya

*** Divisi Bedah Anak, Departemen Ilmu Bedah Fakultas kedokteran Universitas Airlangga/ Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Kebocoran anastomosis pada kolon menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada pasien. Angka morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kebocoran anastomosis kolon berkisar 7–39%. Pada pasien dengan peritonitis yang dilakukan reseksi anastomosis pada kolon, angka kebocoran tersebut meningkat sampai 2,5 kali lipat. Penggunaan *fibrin glue* pada beberapa penelitian terbukti mampu memproteksi anastomosis kolon dengan meningkatkan produksi kolagen. Penelitian ini meneliti bagaimana peran fibrin glue dalam produksi kolagen dan fibroblas dalam keadaan infeksi intraperitoneal.

Metode: Penelitian merupakan penelitian experimental. Sebanyak 36 sampel kelinci New Zealand dikelompokkan menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Sampel dilakukan induksi infeksi intraperitoneal dengan injeksi fecal. Kemudian dilakukan pemotongan kolon dan dilakukan anastomose dengan jahitan terputus. Pada kelompok perlakuan, setelah penjahitan anastomose diberikan olesan fibrin glue pada anastomosis kolon, Pada kelompok kontrol luka langsung ditutup setelah anastomose kolon. Sampel jaringan anastomose diambil 7 hari setelah tindakan dan dilakukan pemeriksaan histopatologi kepadatan kolagen dan jumlah fibroblast.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian yaitu kelinci sebanyak 36 ekor. Sebanyak 2 ekor kelinci mati, 1 ekor mati saat tindakan bedah, dan 1 ekor mati 1 hari setelah tindakan pembedahan. Didapatkan kepadatan kolagen 0 pada 4 subyek (23%), skor 1 pada 10 subyek (59%), dan skor 2 pada 3 subyek (18%) tanpa fibrin glue. Kepadatan kolagen skor 1 pada 8 subyek (47%) dan skor 2 pada 9 subyek (53%) dengan fibrin glue. Didapatkan perbedaan signifikan diantara kedua kelompok ($\alpha=0.05$; $p=0.031$) dan OR sebesar 5.250 antara kelompok tanpa fibrin glue terhadap kelompok dengan fibrin glue. Pada jumlah fibroblast, diperoleh rerata 66.3 pada kelompok lem fibrin dan 58 pada kelompok tanpa lem fibrin. Didapatkan perbedaan signifikan diantara keduanya.

Diskusi: Aplikasi fibrin glue pada anastomosis pada keadaan infeksi intraperitoneal memberikan efek proteksi pada anastomosis tersebut, hal ini disebabkan karena sifat mekanis dari fibrin glue yang lengket dan kedap air, hal ini memberikan efek proteksi jaringan anastomosis dari invasi bakteri, sehingga proses pembentukan fibrin dan kolagen berjalan normal.

Kesimpulan: Didapatkan peningkatan kepadatan kolagen dan fibroblas jaringan anastomosis kolon pada keadaan infeksi intraperitoneal pada kelompok anastomose dengan aplikasi fibrin glue.

Keywords: lem fibrin, kolagen, fibroblas, anastomosis, infeksi intra peritoneal

APPLICATION OF FIBRIN GLUE ON INCREASING COLLAGEN DENSITY AND AMOUNT OF FIBROBLAST ON PRIMARY COLON ANASTOMOSIS WITH INTRAPERITONEAL INFECTION CONDITIONS (NEW ZEALAND RABBIT STUDY)

R. Imam Muhajirin *, Vicky Sumarki Budipramana **, Ariandi Setiawan ** *

* *Resident, Department of Surgery Faculty of Medicine Airlangga University / Dr. Soetomo General Hospital Surabaya*

** *Digestive Surgery Division, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Airlangga University / Dr. Soetomo General Hospital Surabaya*

*** *Pediatric Surgery Division, Department of Surgery Faculty of Medicine, Airlangga University / Dr. Soetomo General Hospital Surabaya*

ABSTRACT

Background: Leakage anastomosis of the colon become one of the causes of morbidity and mortality in patients. The morbidity and mortality rates in patients with colonic anastomosis leakage ranged from 7 to 39%. In patients with peritonitis with anastomosis of the colon after resection, the leakage rate increased to 2.5 times. From several studies the application of fibrin glue in anastomose colon under conditions of intra peritoneal infection can increase the number of fibroblasts and collagen density, but in other studies mentioned there is no significant difference in the application of fibrin glue & without fibrin glue in increasing number of fibroblasts & collagen density. The study is examining the role of fibrin glue in the production of collagen and fibroblasts in a state of intraperitoneal infection.

Method: The research is experimental. A total of 36 New Zealand rabbit samples were grouped into 2 groups, namely the treatment group and the control group. Samples were performed intraperitoneal infection induction with fecal injection. Then the colon was incised and anastomosed with interrupted sutures. In the fibrin glue group, after suturing, the anastomosis was given a smear of fibrin glue. In the group control of the wound immediately closed after anastomosis of the colon. Samples of anastomosis tissue were taken 7 days after the action and carried out for histopathology examination of collagen density and the number of fibroblasts.

Results: In this study, subjects were 36 rabbits. Two rabbits died, 1 died during surgery, and 1 died 1 day after surgery. The obtained density of collagen 0 in 4 subjects (23%), a score of 1 in 10 subjects (59%), and a score of 2 on 3 subjects (18%) without fibrin glue. The collagen density was a score of 1 in 8 subjects (47%) and a score of 2 in 9 subjects (53%) with fibrin glue. Significant differences were obtained between the two groups ($\alpha = 0.05$; $p = 0.031$) and OR of 5,250 between the groups without fibrin glue to the group with fibrin glue. On the number of fibroblasts, obtained an average of 66.3 in the group glue fibrin and 58 in the group without glue fibrin. It was obtained a significant difference between the two.

Discussion: Application of fibrin glue in the anastomosis on the state of infection intraperitoneal give effective protection on the anastomosis which is caused by the mechanical properties of fibrin glue that is sticky and impermeable to water, these features give protection of anastomosis tissue from invasion of bacteria so that the process of fibrin formation and collagen run normally.

Conclusion: It was found an increase in the density of collagen and fibroblasts tissue anastomosis of the colon on the state of intraperitoneal infection in groups with the application of fibrin glue.

Keywords: fibrin glue, collagen, fibroblasts, anastomosis, intraperitoneal infection

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.1.2 Tujuan Khusus.....	4
1.3.2 Manfaat Penelitian.....	5
1.3.2.1 Manfaat Praktis.....	5
1.3.2.2 Manfaat Teoritis	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Anatomi usus	6
2.2 Anastomosis	7
2.2.1 Definisi Anastomosis	7
2.2.2 Persiapan Anastomosis.....	9
2.2.2.1 Persiapan Usus	9
2.2.2.2 Antibiotik Profilaksis	10
2.2.3 Teknik Anastomosis.....	10
2.3 Proses Penyembuhan Luka	13
2.3.1 Fase Inflamasi	13
2.3.1.1 Hemostasis.....	13
2.3.1.2 Inflamasi.....	14
2.3.2 Fase Proliferasi.....	15
2.3.2.1 Angiogenesis	16
2.3.2.2 Fibroplasia dan Pembentukan Jaringan Granulasi	17
2.3.2.3 Pengendapan Kolagen	18
2.3.2.4 Re-epitelisasi	19
2.3.3 Fase Pematangan dan <i>Remodeling</i>	19
2.4 Penyembuhan Anastomosis Usus	20
2.5 Faktor yang Berperan Pada Penyembuhan Anastomosis Usus.....	24
2.5.1 Faktor Operatif	24
2.5.2 Faktor Sistemik	25
2.5.3 Faktor Jaringan Sekitar.....	26
2.6 <i>Fibrin Glue</i>	26

2.7 Fibroblas.....	28
2.8 Kolagen	30
2.9 Benang <i>Silk Braided</i> (Silkam).....	32
2.10 Parameter Histologi	33
2.11 Infeksi Intraperitoneal dan Model Hewan Coba untuk Infeksi	
Intraperitoneal	34
2.11.1 Infeksi Intraperitoneal	34
2.11.2 Model Hewan Coba Lipopolisakarida.....	36
2.11.3 Model Hewan Coba Pil Feses	37
2.11.4 Model Hewan Coba Inokulum Bakteri	38
2.11.5 Model Hewan Coba Kontaminasi Feses Endogen	39
2.11.5.1 <i>Caecal Ligation Puncture</i> (CLP)	39
2.11.5.2 <i>Faecal Induced Peritonitis</i> (FIP).....	41
2.12 Kelinci <i>New Zealand</i>	42
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	44
3.1 Kerangka Konseptual	44
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual.....	45
3.3 Hipotesis.....	45
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN.....	46
4.1 Desain Penelitian.....	46
4.2 Populasi dan Besar Sampel Penelitian	47
4.2.1 Sampel Penelitian.....	47
4.2.2 Kriteria Inklusi	47
4.2.3 Kriteria Eksklusi.....	48

4.2.4	Kriteria Drop Out	48
4.2.5	Besar Sampel.....	48
4.3	Variabel Penelitian	49
4.3.1	Variabel Bebas	49
4.3.2	Variabel Tergantung.....	49
4.4	Definisi Operasional.....	49
4.4.1	Peritonitis	49
4.4.2	Anastomosis Kolon	49
4.4.3	<i>Fibrin Glue</i>	49
4.4.4	Kepadatan Kolagen	49
4.4.5	Jumlah Fibroblas	50
4.4.6	Kelinci Coba.....	51
4.4.7	Benang.....	51
4.4.8	Jahitan Terputus dan <i>Fibrin Glue</i>	51
4.4.9	Jahitan Terputus (<i>Interrupted Suture</i>) Saja	52
4.4.10	<i>Faecal Induced Peritonitis</i>	53
4.5	Alat dan Bahan Penelitian.....	53
4.6	Prosedur Penelitian.....	54
4.7	Pengumpulan dan Analisis Data	56
4.8	Kerangka Operasional.....	57
4.9	Jadwal Penelitian.....	58
4.10	Biaya Penelitian	59
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....		60
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	61

5.2 Hasil Kepadatan Kolagen pada Jaringan Anastomose.....	61
5.3 Rerata Jumlah Fibroblas pada Jaringan Anastomose.....	63
BAB 6 PEMBAHASAN	64
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	69
7.1 Kesimpulan	69
7.2 Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	78

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Jadwal Penelitian.....	58
Tabel 5.1 Data Demografik Subjek Penelitian.....	61
Tabel 5.2 Skor Kepadatan Kolagen.....	62
Tabel 5.3 Kelompok Kepadatan Kolagen	62
Tabel 5.4 Rerata Jumlah Fibroblas.....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi dinding saluran gastrointestinal.....	6
Gambar 2.2 Skema Penyembuhan Luka	20
Gambar 2.3 Kontribusi sintesis dan lisis kolagen anastomosis terhadap kekuatan anastomosis secara keseluruhan	23
Gambar 2.4 Proses Aplikasi Fibrin Glue pada Anastomosis Colon	28
Gambar 2.5 Anatomi Saluran Cerna Kelinci <i>New Zealand</i>	43
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	44
Gambar 4.1 Kerangka Operasional	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Patologi Anatomi	78
Lampiran 2 Uji Statistik	82
Lampiran 3 Surat Laik Etik	86