

**PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN
LUKA PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK
(Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen)
Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar yang Ditatalaksana
Menggunakan Teknik Jahitan *Interrupted***

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Dimas Irfan Nabih

30101700051

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2021

SKRIPSI

**PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN
LUKA PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK
(Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen)
Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar yang Ditatalaksana
Menggunakan Teknik Jahitan *Interrupted***

Telah diajukan oleh:

Dimas Irfan Nabih

30101700051

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal, 11 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji



dr. Eko Setiawan Sp.B

dr. Bambang Sugeng Sp.B

Pembimbing II



dr. H. Moch. Agus Suprijono M.Kes

dr. Afridatul Luailiyah, MHPE

Semarang, Agustus 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dehan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dimas Irfan Nabih

Nim : 30101700051

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi saya yang berjudul:

**“PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN
LUKA PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK (Jumlah
Fibroblas dan Kepadatan Kolagen) (Studi Eksperimental pada Tikus Galur
Wistar yang Ditatalaksana Menggunakan Teknik Jahitan Interrupted)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 12 Agustus 2021



Dimas Irfan Nabih

PRAKATA

Assalamu 'alaikum wr. wb.

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK (Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen) Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar yang Ditatalaksana Menggunakan Teknik Jahitan Interrupted”** dengan baik. Karya tulis ilmiah ini dibuat dalam rangka memenuhi salah satu syarat kelulusan untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik tidak lepas dari doa, dukungan, bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Bersama ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Eko Setiawan Sp. B dan dr. H. Moch. Agus Suprijono, M.Kes selaku Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II yang telah membimbing dan mengajarkan saya dengan penuh kesabaran dan keikhlasan meluangkan waktu dan tenaga guna memberikan bimbingan, saran dan motivasi sehingga penyusunan skripsi dapat selesai.

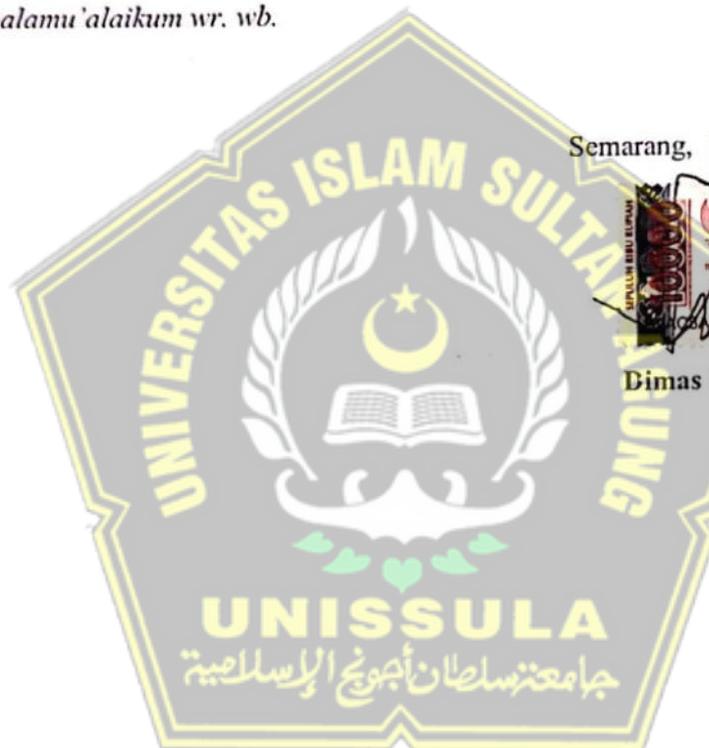
3. dr. Bambang Sugeng, Sp. B dan dr. Afridatul Luailiyah, MHPE, selaku Dosen Penguji yang telah berkenan meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan saran dan masukan dalam perbaikan skripsi ini kepada penulis.
4. Semua pihak yang sudah membantu dan mendukung penyelesaian skripsi ini hingga selesai.

Wassalamu 'alaikum wr. wb.

Semarang, 12 Agustus 2021



Dimas Irfan Nabih



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI	xiii
BAB I 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	3
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	3
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Duodenum.....	5
2.1.1. Anatomi Duodenum.....	5
2.1.2. Histologi Duodenum	7
2.1.3. Fisiologi Duodenum.....	10
2.2. Perforasi Duodenum.....	11
2.2.1. Definisi.....	11
2.2.2. Epidemiologi Perforasi Duodenum Akibat Trauma	12
2.2.3. Etiologi perforasi duodenum.....	13
2.2.4. Klasifikasi dan Letak Trauma Duodenum	15

2.2.5.	Manifestasi Klinis	17
2.2.6.	Diagnosis Perforasi Duodenum.....	17
2.2.7.	Tatalaksana Perforasi Duodenum Akibat Trauma	19
2.2.8.	Komplikasi	25
2.2.9.	Prognosis	26
2.3.	Penyembuhan Luka.....	27
2.3.1.	Proses Penyembuhan Luka	27
2.3.2.	Proses Penyembuhan Luka Pada Gastrointestinal	39
2.4.	Teknik Penjahitan <i>Interrupted</i>	43
2.5.	Pengaruh Derajat Trauma Terhadap Penyembuhan Luka Perforasi Duodenum Secara Mikroskopik (Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen).....	44
2.6.	Kerangka Teori.....	47
2.7.	Kerangka Konsep.....	48
2.8.	Hipotesis.....	48
BAB III METODE PENELITIAN.....		49
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	49
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	49
3.2.1.	Variabel Penelitian	49
3.2.2.	Definisi Operasional.....	49
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	51
3.3.1.	Populasi	51
3.3.2.	Sampel.....	51
3.3.3.	Besar Sampel.....	52
3.3.4.	Pemilihan Sampel	52
3.4.	Instrumen dan Bahan.....	53
3.4.1.	Instrumen	53
3.4.2.	Bahan	53
3.4.3.	Alat dan Bahan Pembuatan Preparat Histologi.....	53
3.5.	Cara Penelitian	54
3.5.1.	Prosedur Penelitian	54

3.5.2. Pembuatan Preparat Histologi.....	57
3.5.3. Cara Pengumpulan Data.....	59
3.6. Alur Penelitian	60
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	61
3.7.1. Tempat Penelitian.....	61
3.7.2. Waktu Penelitian	61
3.8. Analisis Hasil	61
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	62
4.1. Hasil Penelitian	62
4.2. Pembahasan.....	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	70
5.1. Kesimpulan	70
5.2. Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA.....	72
LAMPIRAN.....	76



DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosine Diphosphate
BNF	: Neutral Buffered Formalin
Ct-scan	: Computed tomografi scan
EGF	: Epithelial Growth Factor
ERCP	: Retrograde Endoskopi Cholangiopancreatography
ESGE	: European Society of Gastrointestinal Endoscopy
IFN	: Interferon
IGF	: Insulin-Like Growth Factor
IL-1	: Interleukin-1
MMPs	: Matrix Metalloproteinases
NaHCO ₃	: Natrium Bikarbonat
NGT	: Nasogastric Tube
NPO	: Nil Per Os
OTSC	: Over the Scope Clips
PAF	: Platelet Activating factor
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PGA	: Polyglycolic Acid (PGA)
PMN	: Polimorf nuklear
PPI	: Proton Pump Inhibitor
SEMS	: Self-Expandable Metal Stents
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TTSC	: Through-the-scope clips
UPTH	: Universitas Port Harcourt
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

DAFTAR GAMBAR

Gamabr 2.1.	Duodenum Potongan Longitudinal.....	9
Gamabr 2.2.	Duodenum Potongan Longitudinal.....	10
Gamabr 2.3.	Pembagian lokasi D1-D2-D3-D4 pada duodenum.....	16
Gamabr 2.4.	Perforasi pada intestinum yang disebabkan oleh trauma tumpul. Gambaran transversa Ct-scan memperlihatkan gelembung udara disekitar organ yang mengalami perforasi	18
Gamabr 2.5.	Gambaran udara bebas di area retroperitoenal dalam kejadian trauma tumpul pada duodenum	19
Gamabr 2.6.	Udara pada intraperitoneal dan retroperitoneal. Chest X-ray (a) dan Ct-scan perut (b). Gas intraperitoneal (panah putih) dan gas retroperitoneal (panah hitam). Pasien mengalami perforasi duodenum akibat sphincterotomy endoskopi	19
Gamabr 2.7.	Fase seluler, biokimia, dan mekanik dari penyembuhan luka epitelisasi	38
Gamabr 2.8.	Konsep dari penyembuhan luka pada organ gastrointestinal adalah keseimbangan antara sintesis kolagen dan kolagenolisis....	41
Gamabr 2.9.	Teknik penjahitan <i>interrupted</i>	44
Gamabr 2.10.	Teknik penjahitan <i>interrupted</i> , prosedur penempatan jahitan.....	44
Gamabr 2.11.	Kerangka Teori.....	47
Gamabr 2.12.	Kerangka Konsep	48
Gambar 3.1.	Ilustrasi Prosedur Penelitian	57
Gambar 3.2.	Alur Penelitian.....	60
Gambar 4.1.	Gambaran Duodenum Normal	63
Gambar 4.2.	Rerata Jumlah Fibroblas	63
Gambar 4.3.	Rerata Kepadatan Kolagen	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Pengklasifikasian derajat trauma pada duodenum menurut <i>AAST-OIS</i> . Keterangan; D1-Portio pertama dari duodenum; D2-Portio kedua dari duodenum; D3-Portio ketiga dari duodenum; D4-Portio keempat dari duodenum(Moore et al., 1990).....	16
Tabel 2.2.	Tabel perbedaan penyembuhan luka antara traktus gastrointestinal dengan kulit (Barbul et al., 2015).....	42
Tabel 4.1.	Jumlah Fibroblas Tiap Kelompok.....	63
Tabel 4.2.	Kepadatan Kolagen Tiap Kelompok.....	64
Tabel 4.3.	Hasil analisis perbedaan jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan I dan perlakuan II	65



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Penelitian	76
Lampiran 2. Hasil Pembacaan Jumlah Fibroblas Dan Skor Kepadatan Kolagen .	76
Lampiran 3. Ethical Clearance	82
Lampiran 4. Surat ijin penelitian.....	83
Lampiran 5. Surat Keterangan Pembelian Hewan Penelitian	84
Lampiran 6. Surat Keterangan Tikus Sehat	85
Lampiran 7. Data Hasil Uji Deskriptif (Fibroblas)	86
Lampiran 8. Hasil Uji Normalitas (fibroblas)	87
Lampiran 9. Hasil Uji Homegenitas Dan Uji T (fibroblas)	87
Lampiran 10. Hasil Uji Deskriptif (kolagen)	87
Lampiran 11. Hasil Uji Normalitas (Kolagen).....	88
Lampiran 12. Hasil Uji Homogenitas Dan Uji T (kolagen).....	89
Lampiran 13. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	89
Lampiran 14. Surat Keterangan Keterlibatan Penelitian.....	90
Lampiran 15. Surat Keterangan Bebas Pinjam Laboratorium	91
Lampiran 16. Surat Undangan Ujian Hasil.....	92



INTISARI

Latar belakang: Perforasi duodenum timbul sebagai dampak kerusakan dinding duodenum yang menyebabkan berpindahnya isi intraluminal menuju rongga peritoneal. Perforasi duodenum akibat trauma menyumbang 4,3% dari seluruh kasus trauma abdomen. Trauma duodenum memiliki angka mortalitas sebesar 5,3%-30%. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui pengaruh derajat trauma terhadap penyembuhan luka perforasi duodenum yang ditatalaksana dengan jahitan interrupted secara mikroskopik pada tikus galur wistar.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental laboratorik, dengan pendekatan post test control design. Uji coba dilakukan menggunakan 18 tikus galur wistar yang acak secara random kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu R0 sebagai kelompok SHAM, R1 sebagai kelompok perlakuan I (trauma derajat 2), dan R2 sebagai perlakuan II (trauma derajat 3). Setelah dilakukan proses adaptasi dilakukan laparotomi dan proses perlakuan sesuai kelompok, kemudian luka ditutup dengan teknik jahitan interrupted. Terminasi dilakukan pada hari ke 7 pasca penjahitan. Duodenum kemudian diproses guna pembuatan preparat yang selanjutnya dilakukan pembacaan serta penilaian jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen. Analisa hasil dilakukan menggunakan uji t-test.

Hasil : Hasil uji t-test didapatkan sebesar ($p = 0,00$), menunjukkan nilai p kurang dari 0,05 yang berarti terdapat perbedaan secara bermakna antara jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen dari kelompok trauma duodenum derajat 2 dengan kelompok trauma duodenum derajat 3.

Kesimpulan : Terdapat pengaruh derajat trauma terhadap penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik. Jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen pada kelompok trauma duodenum derajat 2 ditemukan lebih tinggi dari kelompok trauma duodenum derajat 3.

Kata Kunci: Perforasi Duodenum, Trauma Duodenum, Derajat 2, Derajat 3

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Perforasi timbul sebagai dampak kerusakan dinding gastrointestinal yang menyebabkan berpindahya isi intraluminal menuju rongga peritoneal. Perforasi dapat terjadi pada berbagai organ pencernaan, dimulai dari usus halus, lambung, kolon hingga duodenum (Shin et al., 2020). Trauma duodenum sering terjadi meskipun duodenum termasuk organ retroperitoneal yang terlindungi dengan baik. Total 75% dari trauma duodenum merupakan trauma yang diakibatkan tusukan benda tajam, sedangkan 25% penyebab lain adalah trauma tumpul akibat benturan ke epigastrium (Pandey et al., 2011). Tatalaksana yang digunakan untuk sebagian besar trauma duodenum adalah perbaikan primer dengan teknik jahitan *interrupted* (Weale et al., 2019). Kegagalan tatalaksana trauma duodenum memiliki konsekuensi yang sangat berbahaya, karena letak duodenum pada struktur vaskular utama dapat mengakibatkan syok hemoragik pada kejadian trauma (Moore et al., 1990). Perforasi duodenum juga menunjukkan kejadian kegagalan perbaikan yang lebih tinggi dibandingkan bagian usus lainnya (Malhotra et al., 2015).

Perforasi duodenum akibat trauma menyumbang 4,3% dari seluruh kasus trauma abdomen (Castillo et al., 2019). Meski terdapat penurunan kasus, perforasi duodenum tetap merupakan sebuah keadaan serius yang sering diperlukan adanya tindakan pembedahan, terutama karena mortalitas

yang tinggi pada usia lanjut (Canoy et al., 2002). Angka mortalitas trauma duodenum secara umum sebesar 5,3%-30%, sedangkan angka mortalitas berdasarkan derajat trauma dari *American Association for the Surgery of Trauma - Organ Injury Scale* (AAST-OIS); derajat 1 dengan angka mortalitas 8,3%; derajat 2 sebanyak 18,7%; derajat 3 sebanyak 27,6%; derajat 4 sebanyak 30,8%; dan derajat 5 dengan angka mortalitas tertinggi yaitu sebanyak 58,8% (Santos Esther Garcí'a et al, 2015).

Angka mortalitas akibat trauma duodenum sangat dipengaruhi oleh kejadian kebocoran ulang trauma duodenum pasca operasi (Weale et al., 2019). Kejadian kebocoran ulang trauma duodenum semakin sering terjadi pada trauma duodenum derajat tinggi karena proses penyembuhan yang lebih sulit (Govindarajan et al., 2002). Fungsi fibroblas dan kolagen dalam rekonstruksi jaringan pada luka sangat berpengaruh pada proses penyembuhan, sehingga jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen dapat menjadi indikator keberhasilan proses penyembuhan luka secara mikroskopik (Sumbayak, 2015).

Berbagai penelitian mengenai perforasi duodenum yang disebabkan oleh trauma duodenum telah dijalankan, namun belum ada penelitian mengenai penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik yang dipengaruhi oleh derajat traumanya, sehingga masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan hasil yang spesifik dalam mengetahui adanya pengaruh derajat trauma terhadap proses penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik.

1.2. Rumusan masalah

Apakah terdapat pengaruh derajat trauma terhadap penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh derajat trauma terhadap penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui perbedaan jumlah fibroblas antara kelompok perlakuan I dibandingkan kelompok perlakuan II pada penyembuhan perforasi duodenum secara mikroskopik.

1.3.2.2. Mengetahui perbedaan kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan I dibandingkan kelompok perlakuan II pada penyembuhan perforasi duodenum secara mikroskopik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui prognosis dari kejadian trauma duodenum dalam penyembuhan luka perforasi duodenum.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini harapannya dapat menjadi pertimbangan untuk dokter spesialis bedah dalam memberikan tatalaksana operatif untuk kejadian perforasi pada duodenum yang diakibatkan oleh trauma.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Duodenum

2.1.1. Anatomi Duodenum

Duodenum merupakan organ pencernaan yang termasuk bagian pertama dari usus halus. Duodenum berbentuk seperti huruf C dengan panjang sekitar 25 cm yang melengkung disekitar caput pankreas. Duodenum bermula dari sphincter pylorus gastric dan berlanjut sebagai duodenum, sehingga disini duodenum menyambungkan gaster dengan jejunum. Pinggir bawah bagian pertama duodenum dilekati oleh omentum mayus, sedangkan bagian atasnya dilekati oleh omentum minus. Sisanya duodenum terletak pada retroperitoneal (Snell, 2012).

Duodenum dibagi menjadi 4 bagian:

1. Bagian pertama duodenum (pars superior)

Bagian ini bermula dari pylorus dan berjalan ke atas serta ke belakang pada planum transpyloricum setinggi vertebra lumbal pertama. Batas-batas dari bagian pertama duodenum: bagian anterior berbatasan dengan lobus quadratus hepar serta vesical fellea; bagian posterior berbatasan dengan bursa omentalis (hanya 2,5 cm pertama), duktus choledocus, arteri gastrodudinalis, vena cava inferior dan vena porta; bagian

superior berbatasan dengan foramen epiploicum Winslow; bagian inferior berbatasan dengan caput pankreas (Snell, 2012).

2. Bagian kedua duodenum (pars descendens)

Bagian kedua ini berjalan kebawah, pada dinding medial duodenum ditembus oleh duktus choledochus dan duktus pankreaticus mayor yang bergabung membentuk ampulla hingga bermuara pada papilla duodeni mayor. Duktus pankreaticus accesorius (duktus ini tidak semua orang memiliki) bermuara pada papilla duodeni minor, diatas dari papilla duodeni mayor sekitar 1,9 cm. Batas-batas dari bagian kedua duodenum: bagian anterior berbatasan dengan fundus vesicae felleae, lobus kanan hati, colon transversum, dan lekukan-lekukan usus halus; bagian posterior berbatasan dengan hilus renalis kanan dan ureter kanan; bagian lateral berbatasan dengan colon ascendens, flexura coli dekstra, dan lobus kanan hati; bagian inferior berbatasan dengan caput pankreas (Snell, 2012).

3. Bagian ketiga duodenum (pars horizontalis)

Bagian ini berjalan horizontal kearah kiri di depan columna vertebralis. Pada anteriornya disilangi oleh radix mesenterium intestinum tenue dan vasa mesenterica inferior. Batas-batas dari bagian ketiga duodenum: bagian anterior berbatasan dengan pangkal mesenterium usus halus, vasa mesenterica superior yang terdapat di dalamnya, dan lekukan-lekukan jejunum; bagian

posterior berbatasan dengan ureter kanan, musculus psoas kanan, vena cava superior dan aorta; bagian superior berbatasan dengan caput pankreas; bagian inferior berbatasan dengan lekukan-lekukan jejunum (Snell, 2012).

4. Bagian keempat duodenum (pars ascenden)

Bagian ini berjalan ke atas dan ke kiri menuju flexura duodenojejunalis. Terlihat lipatan peritoneum yang disebut ligamentum treitz yang memfiksasi flexura tersebut ke sebelah kanan crus diaphragma. Batas-batas dari bagian ketiga duodenum: bagian anterior berbatasan dengan bagian proksimal mesenterium serta lekukan-lekukan jejunum; bagian posterior berbatasan dengan pinggir kiri aorta serta pinggir medial musculus psoas kiri (Snell, 2012).

2.1.2. Histologi Duodenum

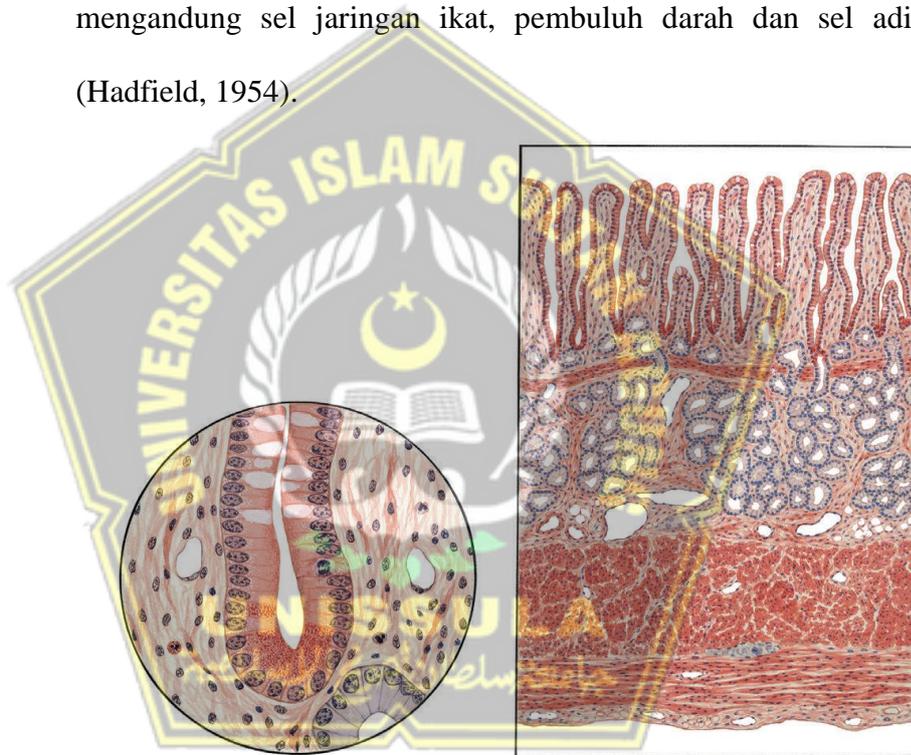
Duodenum merupakan bagian pertama sekaligus terpendek dari intestinum tenue atau usus halus. Vili pada duodenum lebar, tinggi, banyak, dan terdapat sel goblet dengan jumlah sedikit di epitel. Pada duodenum terdapat glandula brunner sebagai penghasil mukus. Dinding duodenum terdiri dari 4 lapisan yang saling menyatu: lapisan pertama adalah tunika mukosa yang terdiri dari epitel, lamina propia dan mukosa muskularis; lapisan kedua merupakan tunika submucosa, lapisan ini berupa jaringan ikat dan terdapat kelenjar duodenal (glandula brunner); lapisan ketiga merupakan tunika

muskularis yang terdiri dari dua lapis otot polos; lapisan keempat adalah tunika serosa yang melanjut menjadi peritoneum visceral (Hadfield, 1954).

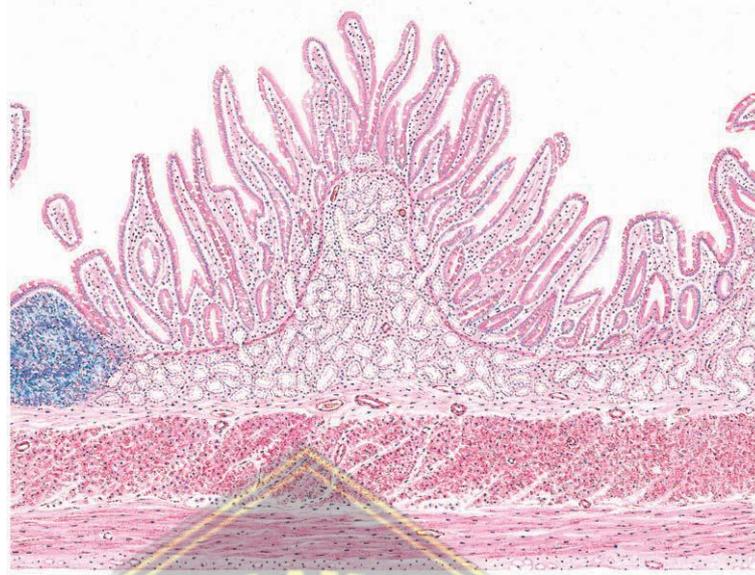
Usus halus khas dengan: vili (tunggal: vilus), yaitu tonjolan yang banyak pada usus halus; epitel sel kolumnar yang memiliki mikrovili membentuk limbus striatus; sel goblet dengan pewarnaan akan terpulas lebih pucat; kelenjar intestinal atau kriptus lieberkhun di lamina propia. Glandula brunner atau kelenjar duodenal yang terletak di tunika submukosa merupakan ciri khas pada duodenum. Kelenjar ini tidak dimiliki oleh bagian usus lain (Hadfield, 1954).

Tunika Mukosa dari intestinum tenue mengalami modifikasi sehingga terbentuk vili. Ruang diantara vili disebut ruang intervalus. Diatas vilus dan kelenjar intestinal, terdapat epitel yang melapisi. Dibawah dari vili terdapat lamina propia pada bagian tengah dan berkas otot polos yang terletak dibawahnya lagi meluas hingga mukosa muskularis dan terdapat pembuluh limfe yang disebut *lacteal* pada lamina propia. Hasil kelenjar intestinal yang berada di lamina propia akan bermuara ke ruang intervalus. Pada lamina propia juga terdapat serat jaringan ikat halus dengan sel retikuler, nodus limfoid dan jaringan limfoid difus. Tunika submukosa duodenum terdapat banyak kelenjar duodenal (glandula brunner) yang akan mensekresikan hasilnya melalui kelenjar intestinal. Guna melindungi mukosa duodenum dari carian lambung yang bersifat korosif,

glandula brunner mensekresi mucus dan ion bikarbonat yang bersifat basa. Pada bagian dalam tunika muskularis terdapat lapisan sirkular otot polos dan pada bagian luar terdapat lapisan longitudinal otot polos. Diantara lapisan otot tersebut terdapat pleksus saraf myenterikus (*auebach*). Tunika serosa berlajut menjadi peritoneum visceral yang merupakan lapisan terluar dari duodenum, mengandung sel jaringan ikat, pembuluh darah dan sel adiposa (Hadfield, 1954).



Gamabr 2.1. Duodenum Potongan Longitudinal
(Floch, 2014)



Gamabr 2.2. Duodenum Potongan Longitudinal
(Hadfield, 1954).

2.1.3. Fisiologi Duodenum

Duodenum secara fisiologis akan meneruskan fungsi pencernaan dari organ pencernaan sebelumnya. Duodenum memiliki pengaruh dalam pengosongan lambung, dengan empat factor yaitu adanya asam, lemak, peregangan dan hipertonisitas. Jika salah satu dari faktor tersebut menstimulasi duodenum, saraf atau hormon yang memperlambat peristaltik antrum akan terpicu untuk memperlambat pengosongan lambung. Garam empedu dibutuhkan untuk mengemulsi lemak sehingga lemak dapat diabsorpsi. Ketika kimus yang mengandung lemak, berasal dari lambung mengenai mukosa duodenum, hormone kolesistokinin akan disekresikan hingga memicu keluarnya garam empedu. Bertemuinya kimus dari lambung dengan mukosa duodenum akan merangsang juga pankreas untuk mengeluarkan enzim proteolitik, lipase pankreas dan amilase

pankreas. Selain itu duodenum akan mengalami proses penyerapan glukosa dan asam amino hasil pencernaan enzim pankreas tersebut. Pankreas juga akan mensekresikan natrium bikarbonat (NaHCO_3) menuju bagian dalam lumen duodenum guna menetralkan kimus yang memiliki sifat asam dari lambung. Duodenum juga akan melindungi mukosanya dari asam lambung yang korosif dengan mengeluarkan ion bikarbonat yang bersifat basa, yang dikeluarkan oleh kelenjar brunner pada lapisan submukosa duodenum (Sherwood, 2013).

2.2. Perforasi Duodenum

2.2.1. Definisi

Perforasi merupakan rusaknya dinding gastrointestinal yang mengakibatkan berpindahnya isi intraluminal ke rongga peritoneal. Beberapa penyebab perforasi antara lain trauma, neoplasma, proses infeksi, inflamasi, iskemik, dan iatrogenik (Shin et al., 2020). Peritonitis, inflamasi, abses, fistula, perdarahan dan obstruksi dapat disebabkan karena perforasi pada saluran pencernaan. Perforasi saluran pencernaan dapat menyebabkan kematian, dimana sebagian besar karena sepsis (Kim et al., 2013). Perforasi duodenum dijelaskan sebagai cedera transmural pada dinding duodenum, yang dapat disebabkan oleh laserasi yang berkembang dari waktu ke waktu. Perforasi dapat menyebabkan nyeri akut, sementara gejala

yang tidak terkait dengan mekanisme akut dapat terjadi karena abses atau pembentukan fistula (Ansari et al., 2019).

Struktur anatomi duodenum yang terlindung dengan baik diantara beberapa struktur vascular besar mengakibatkan timbulnya akibat yang sangat buruk seperti syok hemoragik apabila terjadi trauma hingga perforasi. Struktur duodenum yang dekat dengan pankreas mengakibatkan infeksi hingga peritonitis serta nekrosis jaringan akibat enzim pencernaan kuat pankreas yang akan keluar dari tempatnya ketika terjadi trauma duodenum. Penyembuhan dari perbaikan duodenum juga memiliki angka kegagalan tinggi dibandingkan bagian usus lainnya. Kegagalan perbaikan perforasi duodenum akibat trauma dapat menyebabkan kebocoran hingga 6 liter cairan gabungan dari cairan pankreas, empedu dan lambung yang dapat menyebabkan gangguan cairan-elektrolit serta pengurangan nutrisi yang parah (Malhotra et al., 2015).

2.2.2. Epidemiologi Perforasi Duodenum Akibat Trauma

Belum ditemukan adanya data relevan mengenai persebaran perforasi duodenum khususnya di Indonesia meski masih banyak kasus perforasi yang dilaporkan. Berdasarkan penelitian di Norfolk, Inggris pada 1 Januari 1996 - 31 Desember 1998 di temukan kasus perforasi duodenum sebanyak 68 kasus dengan jumlah laki laki 36 (52,9%) pasien dan perempuan 32 (47,1%) pasien, dengan tingkat kejadian 3,77 per 100.000 populasi pertahun (Canoy et al., 2002).

Sedangkan studi di Hyderabad India sejak 2014 sampai 2016, didapatkan 50 pasien dilakukan operasi gastrointestinal, dengan presentase penyebab perforasi rifoid (22%), Tuberculosis (18%), Obstruksi (10%) dan perforasi duodenum (20%) (Bhanbhro et al., 2018). Pada Rumah Sakit Pendidikan Universitas Port Harcourt (UPTH), Port Harcourt, Rivers State, Nigeria) 36 pasien peptic ulcer disease antara januari 2006 sampai dengan desember 2014, dalam 26 (72,2%) pasien mengalami perforasi di duodenum dan 10 (27,8%) pasien mengalami perforasi di gaster (Pn and Vc, 2015).

Berdasarkan studi retrospektif pada rumah sakit di wuhan dari januari 2013 – desember 2016 menunjukkan perforasi duodenum yang dialami anak-anak. Sebanyak 20 pasien dengan usia 3 bulan – 14 tahun terdaftar dalam penelitian ini, 11 pasien mengalami perforasi duodenum dan 9 pasien mengalami perforasi gaster (Yan et al., 2019). Kasus perforasi duodenum pada anak juga pernah dilaporkan yaitu pada anak perempuan usia 6 tahun di korea, perforasi duodenum tersebut disebabkan karena trauma batang lollipop yang tertelan (Kim et al., 2013).

2.2.3. Etiologi perforasi duodenum

Penyebab perforasi duodenum antara lain ;

1. Infeksi dan inflamasi

Infeksi dan inflamasi yang mengakibatkan perforasi duodenum merupakan ulkus peptikum. Penggunaan obat anti

inflamasi yang berlebih serta usia tua merupakan hal yang mendasari berkembangnya *Helicobacter pylori*, agen penyebab ulkus peptikum (Søreide et al., 2015).

2. Iatrogenik

Penggunaan prosedur endoskopi, seperti *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) merupakan salah satu penyebab perforasi duodenum iatrogenic (Ansari et al., 2019). European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) mengusulkan klasifikasi perforasi yang disebabkan oleh tindakan ERCP menjadi: tipe I, perforasi di dinding medial atau lateral duodenum; tipe II, cedera perivaterian; tipe III, cedera bagian distal saluran empedu; tipe IV, retroperitoneal (Stapfer et al., 2000).

Sebagian besar perforasi duodenum yang dibagian ductal atau periampula yang berkaitan dengan ERCP dapat dilakukan tatalaksana secara non-bedah. Indikasi dilakukan pembedahan pada perforasi duodenum antarlain: kebocoran media kontras, sepsis berat meski diberikan manajemen non operatif, peritonitis parah, serta pengumpulan atau akumulasi cairan yang tidak dapat ditangani secara non-bedah (Paspatis et al., 2014).

3. Trauma

Kurang dari 2% dari semua cedera perut merupakan trauma duodenum. Sebagian besar trauma disebabkan oleh penetrasi

mekanik langsung, sehingga luka di duodenum disertai dengan luka pada organ sekitarnya (Ansari et al., 2019). Trauma mekanik dapat berupa tusukan benda tajam dan trauma benda tumpul pada perut, terutama bagian epigastrium. (Pandey et al., 2011).

4. Benda asing

Prevalensi tertelannya benda asing dalam saluran pencernaan yang menyebabkan perforasi adalah sebanyak kurang dari 1% kejadian, biasanya adanya benda asing ini tidak menyebabkan komplikasi (Ansari et al., 2019). Contoh Kasus perforasi duodenum yang disebabkan oleh benda asing terjadi pada anak perempuan usia 6 tahun di Korea karena batang lollipop yang tertelan hingga menembus duodenum dan menyebabkan perforasi (Kim et al., 2013).

5. Tumor

Nekrosis tumor di duodenum dapat menyebabkan adanya perforasi pada duodenum (Nirula, 2014).

6. Perforasi spontan

Perforasi spontan duodenum dapat terjadi pada neotus, namun belum diketahui penyebab pastinya (Ansari et al., 2019).

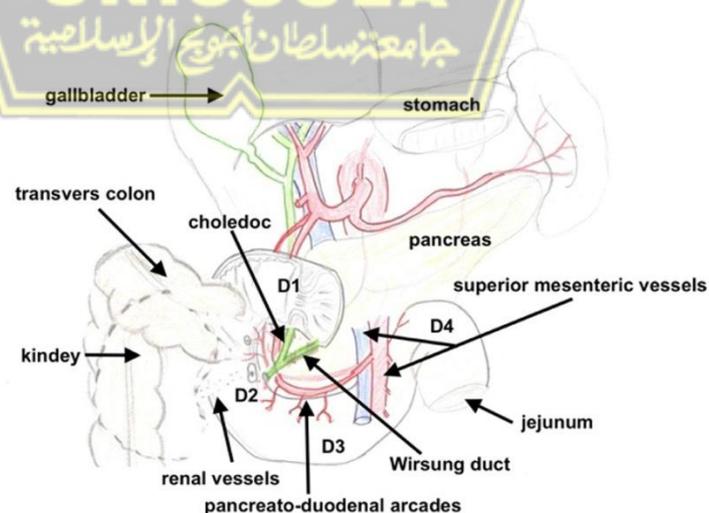
2.2.4. Klasifikasi dan Letak Trauma Duodenum

Derajat trauma duodenum diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahannya dalam beberapa kelompok oleh AAST-OIS sebagai berikut pada **Tabel 2.1:**

Tabel 2.1. Pengklasifikasian derajat trauma pada duodenum menurut AAST-OIS. Keterangan; D1-Portio pertama dari duodenum; D2-Portio kedua dari duodenum; D3-Portio ketiga dari duodenum; D4-Portio keempat dari duodenum(Moore et al., 1990).

Derajat	Tipe Trauma	Deskripsi
I	Hematoma	Melibatkan satu bagian dari portio duodenum
	Laserasi	Laserasi parsial tanpa adanya perforasi
II	Hematoma	Melibatkan lebih dari satu bagian portio duodenum
	Laserasi	Gangguan <50% pada sirkumferensia duodenum
III	Laserasi	Gangguan 50%-75% pada sirkumferensia D2
		Gangguan 50%-100% pada sirkumferensia D1, D3, D4
IV	Laserasi	Gangguan >75% pada sirkumferensia D2 melibatkan ampulla atau portio pada bagian distal dari ductus biliaris
V	Laserasi	Gangguan masif pada duodenopancreatic system
	Vaskular	Devaskularisasi duodenum

Guna memudahkan analisa, ilustrasi letak dan posisi duodenum dapat dilihat pada **Gambar 2.3:**



Gamabr 2.3. Pembagian lokasi D1-D2-D3-D4 pada duodenum (Bartoş Adrian, Breazu Caius, 2017).

2.2.5. Manifestasi Klinis

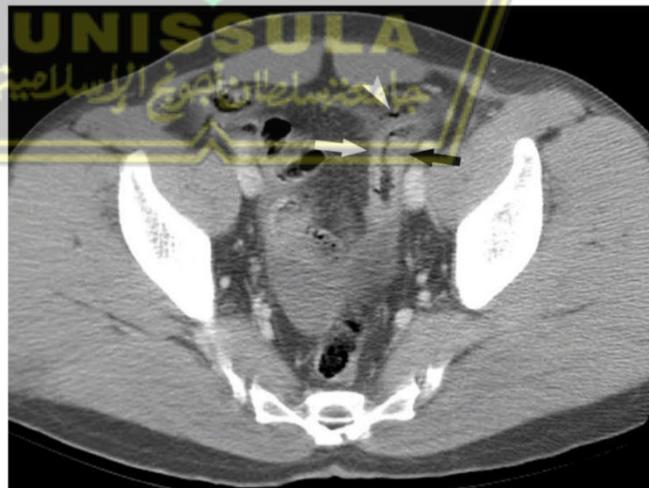
Gejala yang tampak pada pasien yang memiliki perforasi organ pencernaan atas adalah nyeri perut hebat tiba-tiba yang bertambah parah ketika bernafas dan bergerak. Nyeri yang dirasakan dapat menjalar ke bahu atau punggung pasien. Selain itu, pasien dengan perforasi organ pencernaan bagian atas memiliki tanda demam ringan, takikardi, wajah pucat dan hipotensi. Ketika iritan asam lambung mengenai peritoneum dan terjadi peritonitis akibat perforasi, kekakuan perut seperti papan akan terjadi (Challenor, 2010).

2.2.6. Diagnosis Perforasi Duodenum

Perforasi duodenum merupakan rusaknya dinding duodenum sehingga cairan keluar menuju rongga peritoneum. Pasien yang mengalami perforasi duodenum akan merasakan gejala nyeri akut abdomen (Ansari et al., 2019). X-ray dada posisi erect dan x-ray perut posisi supine merupakan investigasi awal yang dilakukan pada nyeri akut abdomen. Selain itu, USG (Ultrasonografi) dan Ct-scan juga berkembang guna investigasi awal nyeri akut abdomen. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa USG meningkatkan tingkat diagnosis dari 70% menjadi 80%. Ct-scan (Computed tomografi scan) juga sangat berguna pada pasien dengan kondisi stabil dan dalam penelitian terbukti bahwa Ct-scan rutin pada awal pemeriksaan dapat mengidentifikasi kondisi yang tidak terduga dan mengurangi lama

perawatan di rumah sakit serta kematian secara keseluruhan pada pasien yang mengalami nyeri akut abdomen dengan etiologi yang tidak diketahui. Penggunaan awal Ct-scan telah meningkatkan ketepatan diagnosis pada nyeri akut abdomen dari 50% menjadi 70% (Muthusamy Raman et al., 2015).

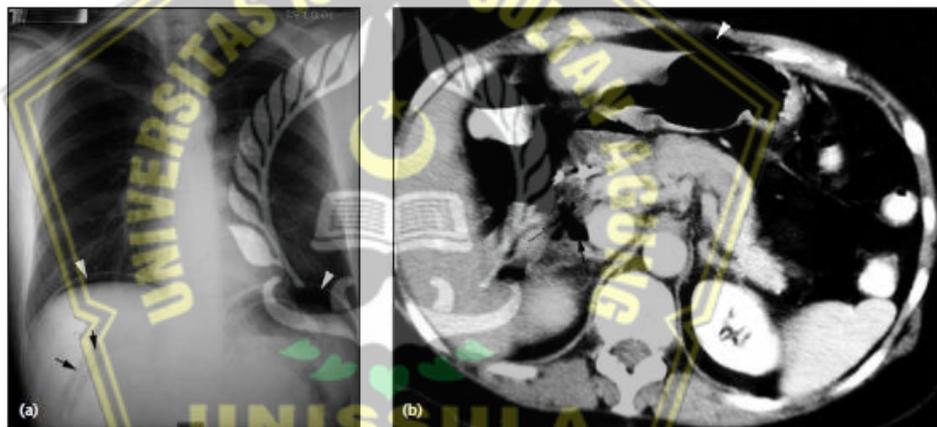
CT scan *double-contrast* merupakan pemeriksaan penunjang yang terbaik dalam mendiagnosis perforasi duodenum. Setiap ada kecurigaan pasien terdapat perforasi duodenum, Ct-scan dilakukan. Gambaran yang sering muncul pada pasien dengan perforasi adalah diskontinuitas dinding duodenum dan terdapatnya udara ekstra luminal atau kontras oral yang terekstrasvasasi. Penumpukan lemak, akumulasi cairan periduodenal dan penebalan dinding duodenum merupakan gambaran Ct-scan lain yang dapat terlihat (Ansari et al., 2019).



Gamabr 2.4. Perforasi pada intestinum yang disebabkan oleh trauma tumpul. Gambaran transversa Ct-scan memperlihatkan gelembung udara disekitar organ yang mengalami perforasi (Kim et al, 2009).



Gamabr 2.5. Gambaran udara bebas di area retroperitoenal dalam kejadian trauma tumpul pada duodenum (Bekker *et al.*, 2018).



Gamabr 2.6. Udara pada intraperitoneal dan retroperitoneal. Chest X-ray (a) dan Ct-scan perut (b). Gas intraperitoneal (panah putih) dan gas retroperitoneal (panah hitam). Pasien mengalami perforasi duodenum akibat sphincterotomy endoskopi (Lobo, 2012)

2.2.7. Tatalaksana Perforasi Duodenum Akibat Trauma

Tatalaksana yang dilakukan dalam penanganan perforasi duodenum antara lain pembedahan, konservatif dan endoskopik. Tatalaksana ini bertujuan untuk dukungan nutrisi, resusitasi, pemulihan saluran pencernaan dan pengendalian infeksi (Ansari *et al.*, 2019).

1. Tatalaksana Bedah

Tatalaksana bedah dilaksanakan dengan mempertimbangkan ukuran, etiologi yang mendasari, kontaminasi dan lokasi perforasi (Ansari et al., 2019). Metode yang dilakukan dalam tatalaksana bedah antara lain:

a. Perbaikan Bedah Sederhana (*Simple Repair*)

Tatalaksana perforasi duodenum utama merupakan perbaikan bedah sederhana di lokasi terjadinya perforasi. Teknik omental patch, teknik cellean-jones atau graham patch merupakan teknik yang sering digunakan dalam perbaikan bedah sederhana. Penambahan lem fibrin atau spons gelatin untuk penutupan perforasi merupakan variasi tambahan dalam teknik ini. Berdasarkan penelitian sebelumnya, penutupan primer, omentopeksi atau tegmentasi (tanpa menggunakan penutup) dengan metode konvensional serta laparoscopi tidak menunjukkan perbedaan morbiditas dan mortalitas signifikan (Ansari et al., 2019). Perforasi berukuran kurang dari 1cm bisa diberikan penutupan primer dengan ditopang omentum yang mendapatkan vaskularisasi bagus. Teknik penjahitan graham patch dapat dilakukan untuk perforasi dengan tepi fibrosis yang tidak bisa diberikan intervensi jahit secara langsung. Teknik jahitan multiple dilaksanakan untuk jaringan sehat pada bagian proksimal dan

distal perforasi, kemudian omentum diletakkan dibawah jahitan tersebut yang kemudian difiksasi guna menutup perforasi. Perforasi yang berukuran lebih dari 3 cm memerlukan tatalaksana yang lebih rumit. Tatalaksana dalam bentuk penutupan menggunakan jaringan yang sehat seperti omentum atau jejunal patch serosa . Teknik penjahitan juga dapat dilakukan tanpa omental patch dengan tingkat kebocoran yang sama (Lo et al., 2011).

b. Drainase Abdomen

Drainase abdomen bertujuan guna mengurangi angka kejadian infeksi yang disebabkan oleh perforasi duodenum, namun penatalaksanaan drainase abdomen setelah terapi bedah masih dalam penelitian. Beberapa penelitian tidak menunjukkan adanya manfaat diberikannya drainase abses atau cairan setelah tatalaksana bedah (Ansari et al., 2019).

c. Pembedahan Rekonstruksi

Rekonstruksi perlu dilakukan pada beberapa kasus perforasi duodenum. Perforasi duodenum yang berukuran besar mungkin dapat dilakukan duodenostomy. Apabila perforasi terjadi pada duodenum pars pertama atau bagian proksimal dari pars kedua, dapat dilakukan operasi BILOROTH II. Perforasi duodenum yang melibatkan rusaknya

caput pankreas dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pancreaticoduodenectomy (Ansari et al., 2019).

d. Pyloric Exclusion

Metode pyloric exclusion tatalaksana yang meliputi duodenum, gastrotomi dan penutupan pylorus sehingga membentuk gastrojejunostomy. Tatalaksana ini bertujuan untuk mengalihkan sekresi gaster dan saluran empedu dari duodenum. Metode ini masih belum diketahui manfaatnya, namun kekurangan dari metode ini sudah tampak, yaitu adanya komplikasi setelah operasi yang relatif tinggi serta perawatan yang lebih lama di rumah sakit (Ansari et al., 2019).

e. Tube Duodenostomy

Apabila metode lain belum berhasil menangani perforasi duodenum akibat keparahan rusaknya dinding duodenum, ketidakstabilan kondisi haemodinamik pasien, ukuran perforasi maupun factor keahlian dokter bedah dalam rekontruksi, maka metode tube duodenostomy dapat menjadi pilihan.

Luka perforasi dijahit di sekitar kateter yang dimasukkan kedalam lumen sehingga dapat mengarahkan peningkatan fistula pada daerah yang terjadi perforasi. Kateter tersebut dikeluarkan setelah 6 minggu, kemudian

dapat dilakukan tindakan jejunostomy guna memberikan dukungan nutrisi enteral. (Ansari et al., 2019)

2. Terapi Endoskopi

Endoskopi dengan sifat invasive minimalnya merupakan penanganan perforasi duodenum yang baik. Penggunaan endoskopi guna penutupan perforasi dalam waktu kurang dari 24 jam setelah kejadian dirasa lebih memudahkan secara teknis dikarenakan minimalnya proses inflamasi. Beberapa hal seperti ukuran, jenis perforasi dan keahlian tenaga perlu diperhatikan dalam penggunaan metode endoskopi. ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) menyarankan rekomendasi lanjutan manajemen setelah dilakukan endoskopi pada perforasi duodenum harus berdasarkan kondisi klinis pasien dan perkiraan kesuksesan dari endoskopi yang dilakukan.

Apabila pada manajemen endoskopi terjadi kegagalan maupun kondisi pasien memburuk, rawat inap dan konsultasi bedah sangat direkomendasikan (Paspatis et al., 2014). Metode terapi endoskopi antara lain:

a. TTSC

Through the scope clips (TTSC) adalah metode yang digunakan untuk menangani perforasi duodenum yang berukuran kurang dari 1 cm. Selain pada duodenum, TTSC bisa digunakan pada seluruh organ gastrointestinal yang

mengalami perforasi. Ukuran alat TTSC yang kecil mengakibatkan metode ini terbatas dalam menangani perforasi dengan ukuran kecil. Selain itu, TTSC juga tidak bisa melakukan estimasi sudah terjadinya fibrosis atau belum pada tepi luka perforasi (Jung, 2017).

b. OTSC

Over the Scope Clips (OTSC) adalah metode yang digunakan untuk tatalaksana perforasi duodenum dengan ukuran yang lebih besar yaitu 1-3 cm. OTSC berbentuk menyerupai perangkap beruang sehingga memungkinkannya menutup luka dengan ketebalan penuh. Pada ulkus peptikum, penggunaan OTSC terbukti mengakibatkan komplikasi yang sedikit. Selain itu, OTSC juga dapat lebih banyak mengompresi jumlah jaringan dibandingkan klip endoskopi (Wei et al., 2019).

c. SEMS

Self-expandable metal stents (SEMS) merupakan metode alternatif terapi endoskopik yang digunakan dalam tatalaksana perforasi duodenum. SEMS termasuk relatif aman, efektif dan mudah dilepas setelah 1 sampai 3 minggu pasca pemasangan. Selain pada duodenum, SEMS juga sering dilakukan dalam tatalaksana perforasi saluran pencernaan bagian atas. SEMS juga diterapkan untuk terapi paliatif pada

neoplasma gastrointestinal bagian atas. SEMS bukan merupakan pilihan utama dalam tatalaksana perforasi karena risikonya untuk menimbulkan hiperplasia jaringan pada kedua ujung stent yang mengakibatkan alat SEMS sulit diambil (Swinnen et al, 2011).

3. Terapi Konservatif

Diperkirakan 50-70% pasien yang mengalami perforasi ulkus peptikum merespon pada terapi konservatif non-operatif (Ansari et al., 2019). Segera setelah terapi konservatif, gastroduodenogram dilakukan untuk melihat ekstrasvasasi kontras. Ketika pada gastroduodenogram tidak terdapat gambaran self healing, maka terapi konservatif dinyatakan berhasil. Terapi operatif direkomendasikan dan dilakukan apabila terdapat kebocoran kontras maupun terlihat adanya tanda sepsis intraabdominal. Drainase perkutan dapat dilakukan pada manajemen konservatif dengan pasien resiko tinggi yang tidak dapat dilakukan terapi operatif (Saber et al, 2012).

2.2.8. Komplikasi

Komplikasi duodenum dimana cairan iritan asam lambung keluar dari lubang perforasi dan mengakibatkan peradangan peritoneum disebut dengan peritonitis. Kekakuan perut seperti papan, dan penurunan pergerakan pasien yang diakibatkan oleh rasa sakit merupakan tanda terjadinya peritonitis. Ketika kondisi ini terjadi,

operasi harus segera dilakukan untuk perburukan kondisi menjadi peritonitis septik (Underwood dan Primrose, 2011).

Sebuah penelitian oleh Department of General Surgery of Maharishi Markandeshwar Institute of Medical Sciences and Research, menunjukkan terdapatnya 8 pasien yang mengalami perforasi pada duodenum dari keseluruhan 40 pasien yang mengalami perforasi organ pencernaan.

Pasca operasi, terjadi infeksi local pada 14, 6 pasien terdapat perlengketan luka, serta 2 pasien mengalami burst abdomen. Komplikasi yang sering terjadi pasca operasi berbentuk komplikasi sistemik, dengan jumlah terbanyak yaitu komplikasi pernafasan dengan 12 pasien, komplikasi ginjal sebanyak 5 pasien, komplikasi jantung sebanyak 8 pasien dan delirium sebanyak 4 pasien (Utaal *et al.*, 2017).

2.2.9. Prognosis

Prognosis perforasi duodenum sangat dipengaruhi oleh kecepatan penanganan setelah terjadinya perforasi. Kematian akibat perforasi duodenum meningkat ketika perawatan tertunda lebih dari 24 jam. Faktor lain yang mempengaruhi prognosis duodenum adalah tanda klinis sepsis, seperti peningkatan fisiologi akut dan evaluasi kesehatan kronis II (APACHE II). Selain tanda klinis sepsis, usia lanjut dan penyakit penyerta adalah faktor prognosis yang kuat (Ansari *et al.*, 2019). Faktor-faktor yang meningkatkan kematian

akibat perforasi antara lain usia, malnutrisi, penyakit penyerta, sifat penyebab utama perforasi usus serta penampilan komplikasi (Azimi et al., 1976).

2.3. Penyembuhan Luka

2.3.1. Proses Penyembuhan Luka

Secara normal penyembuhan luka memiliki fase yang tumpang tindih pada tingkat seluler dan aktivitas biokimia antar lain: (a) hemostasis dan inflamasi, (b) proliferasi, dan (c) maturasi dan remodeling. Mekanisme tersebut tumpang tindih dan terjadi sejak awal luka sampai luka tersebut sembuh. Semua luka melewati fase tersebut agar bisa membentuk kembali integritas jaringan. (Barbul *et al.*, 2015).

2.3.1.1. Hemostasis Dan Inflamasi

Hemostasis mengawali proses peradangan dan melepaskan faktor kemotaksis dari tempat luka. Definisi dari luka adalah rusaknya integritas jaringan yang mengarah kepada kerusakan pembuluh darah dan terpaparnya trombosit oleh matriks ekstraseluler. Paparan kolagen subendotelial terhadap trombosit menghasilkan agregasi platelet, degranulasi, dan aktivasi kaskade koagulasi. Substansi aktif penyembuhan luka seperti transforming growth factor- β (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF), platelet activating factor (PAF), fibronectin, dan

serotonin dilepaskan oleh granula platelet α . Untuk mencapai hemostasis, bekuan fibrin memicu migrasi leukosit polimorfonuklear (PMN, neutrophil) dan monosit (Barbul *et al.*, 2015).

Setelah cedera terjadi, infiltrasi seluler pertama adalah PMN yang memasuki lokasi luka yang kadarnya memuncak pada 24 hingga 48 jam. Stimulasi migrasi neutrophil memicu peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pelepasan prostaglandin lokal, dan adanya substansi kemotaksis seperti faktor komplemen, interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), TGF- β , PF 4 (*platelet factor 4*), dan substansi produk dari bakteri (Barbul *et al.*, 2015).

Neutrophil memiliki peran utama yaitu fagosit bakteri dan debris jaringan. Sel PMN juga merupakan sumber utama dari sitokin saat awal proses inflamasi, terutama TNF- α yang mungkin memiliki pengaruh signifikan pada angiogenesis berikutnya dan sintesis dari kolagen. Selain itu sel PMN juga melepaskan protease berupa kolagenase yang berkontribusi dalam degradasi matriks dan substansi dasar penyusun pada fase awal penyembuhan luka. Lain dari pada peran sel PMN untuk menurunkan infeksi, sel sel ini nampaknya tidak berperan dalam pembentukan

kekuatan luka dan deposisi kolagen. Disisi lain, faktor neutrofil terlibat dalam menunda penutupan luka epitel (Adrian Barbul, David T. Efron, 2015)(Barbul *et al.*, 2015).

Makrofag merupakan sel inflamasi lain yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Makrofag berasal dari monosit yang bersirkulasi, dalam waktu 48 jam sampai 96 jam jumlah makrofag paska cedera meningkat signifikan dan menetap sampai luka sembuh. Makrofag seperti neutrophil yang berfungsi dalam debridement luka melalui fagositosis dan berkontribusi pada stasis mikroba melalui sintesis radikal oksigen dan sintesis nitrit oksida. Fungsi utama makrofag yang paling penting adalah aktivasi dan rekrutmen sel-sel lain melalui mediator seperti sitokin dan factor pertumbuhan atau growth factor, interaksi antara sel-sel dan *intercellular adhesion molecule* (ICAM). Pelepasan mediator seperti TGF- β , *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *epithelial growth factor* (EGF) dan laktat mengakibatkan makrofag dapat mengatur proliferasi sel, sintesis matriks, angiogenesis, deposisi matriks dan remodeling (Barbul *et al.*, 2015).

Limfosit T adalah sel sistem imun yang rutin menuju tempat terjadinya luka. Jumlah dari limfosit T tidak sebanyak makrofag, jumlahnya mencapai puncak sekitar 1

minggu setelah cedera dan menjadi penghubung dari fase inflamasi menuju ke fase proliferasi penyembuhan. Meskipun limfosit T penting dalam penyembuhan luka, tetapi tidak terlalu berperan. sejumlah hipotesis yang didukung oleh data menyatakan bahwa limfosit T berperan aktif dalam modulasi dari lingkungan luka (*wound environment*) (Barbul *et al.*, 2015).

Bagian luka yang menipis dikarenakan limfosit T yang menurunkan kekuatan luka dan jumlah kolagen. Subset dari limfosit T berupa penurunan selektif suppressor CD8⁺ meningkatkan penyembuhan luka, namun tidak terlalu berpengaruh. Limfosit juga meningkatkan efek *down regulating* dari sintesis kolagen fibroblas oleh *cell-associated interferon* (IFN)- γ , TNF- α , and IL-1. Efek ini tidak terjadi jika sel-sel terpisah secara fisik, hal ini menunjukkan bahwa sintesis matriks ekstraseluler diatur tidak hanya melalui *soluble factor* tetapi juga melalui kontak langsung sel-sel antara limfosit dan fibroblas (Barbul *et al.*, 2015).

2.3.1.2. Proliferasi

Fase kedua setelah hemostasis dan inflamasi adalah fase proliferasi, fase ini berkisar dari hari ke 4 sampai ke 12. Selama fase ini kontinuitas jaringan disusun kembali.

Fibroblas dan sel endotel adalah populasi sel terakhir yang menginfiltrasi daerah luka dalam penyembuhan luka, dan PDGF (*Platelet-derived growth factor*) yang merupakan faktor kemotaktik terkuat fibroblas. Sebelum menuju lokasi luka, fibroblas mengalami proliferasi kemudian teraktivasi untuk sintesis dan remodeling matriks. Aktivitas ini dimediasi oleh sitokin dan *growth factor* yang dilepaskan makrofag (Barbul *et al.*, 2015).

Fibroblas merupakan sel yang paling melimpah di jaringan ikat, berkontribusi terutama pada sekresi bahan profilaksis-matriks ekstra renal untuk menjaga integritas struktural jaringan ikat. Fibroblas pada lokasi luka mensintesis banyak kolagen dan aktif melakukan kontraksi matriks, laktak pada lokasi luka sebagai regulator sintesis kolagen melalui mekanisme yang melibatkan adenosine diphosphate (ADP)-ribosylation. Sel endotel juga berproliferasi secara luas selama fase penyembuhan ini. Sel ini berpartisipasi dalam angiogenesis, yang penting untuk keberhasilan penyembuhan luka. Sel-sel endotel bermigrasi dari venula yang intak yang dekat dengan luka. Migrasi, replikasi, dan pembentukan kapiler baru berada di bawah pengaruh sitokin tersebut dan faktor pertumbuhan seperti $TNF-\alpha$, $TGF-\beta$, dan VEGF. Meskipun banyak sel

memproduksi VEGF, makrofag merupakan produsen utama yang berpengaruh dalam penyembuhan luka, dan reseptor VEGF secara spesifik pada sel endotel (Barbul *et al.*, 2015). Pada proliferasi terjadi mekanisme sebagai berikut:

1. Sintesis Matriks (Biokimia Kolagen)

Kolagen merupakan protein yang paling melimpah dalam matriks ekstraseluler, sebuah elemen struktural utama dari semua jaringan ikat yang berkontribusi pada stabilitas dan integritas jaringan. Kolagen memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka, terutama kolagen tipe I dan III. Kolagen tipe I adalah komponen utama matriks ekstraseluler dari kulit, kolagen tipe III juga terdapat di kulit dan perannya sangat penting selama proses penyembuhan luka (Barbul *et al.*, 2015).

Dari segi biokimia, dari satu triplet, setiap rantai kolagen terdiri dari residu glisin di setiap posisi ketiga. Pada posisi kedua di triplet tersusun atas prolin atau lisin selama proses penerjemahan. mRNA menerjemahkan rantai polipeptida yang mengandung 1000 residu asam amino yang disebut protocollagen. Protocollagen dilepaskan ke dalam retikulum endoplasma dan mengubah hidroksilasi prolin menjadi hidroksiprolin, lisin diubah oleh hidroksilase spesifik menjadi

hidroksilysin. Prolyl hidroksilase membutuhkan oksigen dan zat besi sebagai kofaktor, α -ketoglutarate sebagai co-substrat, dan asam askorbat (vitamin C) sebagai donor elektron. Dalam retikulum endoplasma, rantai protocollagen mengalami glikolisasi karena terhubungnya galaktosa dan glukosa pada residu hidroksilysin spesifik. Langkah-langkah dari hidroksilasi dan glikosilasi mengubah kekuatan ikatan hydrogen dalam rantai tersebut, memicu perubahan sterik rantai protocollagen untuk konfigurasi α -heliks. Tiga rantai heliks α menyatu membentuk suatu ikatan super helical yang disebut prokolagen. Di kedua ujungnya, struktur ini berisi domain peptida nonhelical yang disebut *registration peptides*. Meskipun pada awalnya bergabung dengan ikatan ionik yang lemah, namun molekul prokolagen menjadi lebih kuat oleh ikatan silang kovalen residu lisin (Barbul *et al.*, 2015)

Dari segi ekstraseluler. Peptidase prokolagen membelah peptide nonhelical, selanjutnya terjadi polimerasi dan ikatan silang. Kolagen monomer yang dihasilkan mengalami polimerisasi dan terjadi cross-link oleh pembentukan formasi ikatan kovalen intramolekul dan intermolekul. Factor sistemik seperti oksigen, nutrisi

berupa asam amino dan karbohidrat, kofaktor berupa vitamin dan zat besi, serta lingkungan local pada luka sangat berpengaruh terhadap sintesis dan deposisi kolagen (Barbul *et al.*, 2015).

2. Sintesis Proteoglikan

Glikosaminoglikan terdiri sebagian besar zat dasar yang membentuk jaringan granulasi. Glikosaminoglikan berikatan dengan protein untuk membentuk proteoglikan. Rantai polisakarida tersusun dari disakarida yang terbuat dari glukuronat atau iduronate dan heksosamin. Komposisi disakarida dari proteoglikan bervariasi, mulai dari sekitar 10 unit dalam bentuk heparan sulfat sampai 2000 unit dalam bentuk asam hialuronat. Glikosaminoglikan pada lokasi luka mengandung kondritin sulfat dan dermatan. Senyawa tersebut disintesis oleh fibroblas, sehingga kadarnya menetap selama 3 minggu pertama penyembuhan (Barbul *et al.*, 2015).

2.3.1.3. Maturasi Dan Remodeling

Maturasi dan remodeling dimulai selama fase fibroplastik ditandai dengan penyusunan kembali kolagen yang sudah disintesis sebelumnya. matrix metalloproteinases (MMPs) berfungsi untuk memecah

kolagen atau kolagenolisis. Konsentrasi jaringan kolagen pada lokasi luka adalah hasil dari keseimbangan antara proses kolagenolisis dan sintesis kolagen. Pembentukan kembali matriks ekstraseluler dari sintesis kolagen sehingga tinggi kolagen. (Barbul *et al.*, 2015).

Kuantitas dan kualitas deposit kolagen mempengaruhi kekuatan dan integritas luka. Deposisi matriks pada luka dipengaruhi oleh, yang pertama fibronektin dan kolagen tipe III merupakan penyusun matriks awal, kedua yaitu glikosaminoglikan dan proteoglikan yang mewakili komponen matriks signifikan dan ketiga yaitu kolagen tipe I sebagai matriks terakhir. Setelah beberapa minggu pasca luka, kadar kolagen mencapai puncaknya tetapi daya ikatnya terus meningkat beberapa bulan berikutnya. Pembentukan fibril dan ikatan silang fibril (cross-link) mengakibatkan kelarutan kolagen menurun, peningkatan kekuatan, dan peningkatan resistensi terhadap degradasi enzimatik oleh matriks kolagen. Fibroblas menghasilkan fibrilin berupa glikoprotein yang berfungsi penting dalam pembentukan serat elastis di jaringan ikat. Remodeling jaringan luka (skar) berlanjut selama 6 sampai 12 bulan pasca cedera, berangsur-angsur menghasilkan jaringan skar yang matur, avaskuler dan aseluler. Kekuatan mekanis

jaringan yang sembuh dari luka tidak sebaik jaringan yang sehat.

Terjadi pergantian kolagen yang konstan pada matriks ekstraseluler, baik pada saat penyembuhan luka maupun selama homeostasis jaringan normal. Aktivitas kolagenase menghasilkan collagenolysis yang merupakan MMP dan dapat bekerja jika diaktivasi. Sitokin dan growth factor mengontrol sintesis dan lisisnya kolagen. Terdapat faktor yang mempengaruhi kedua aspek remodeling kolagen. contoh, TGF- β meningkatkan transkripsi kolagen baru dan juga mengurangi kerusakan kolagen dengan cara merangsang sintesis jaringan inhibitor metalloproteinase. Keseimbangan deposisi dan degradasi kolagen adalah penentu utama kekuatan luka dan integritas luka (Barbul *et al.*, 2015). Pada proses proliferasi ini terjadi mekanisme sebagai berikut:

1. Epitelisasi

Disaat integritas dan kekuatan jaringan diperbaiki kembali, barier eksternal juga harus dikembalikan seperti semula. Proses ini yang menonjol adalah proliferasi dan migrasi sel-sel epitel disekitar lokasi luka. proses tersebut dimulai selama sehari setelah cedera dan ditandai dengan adanya penebalan epidermis pada tepi

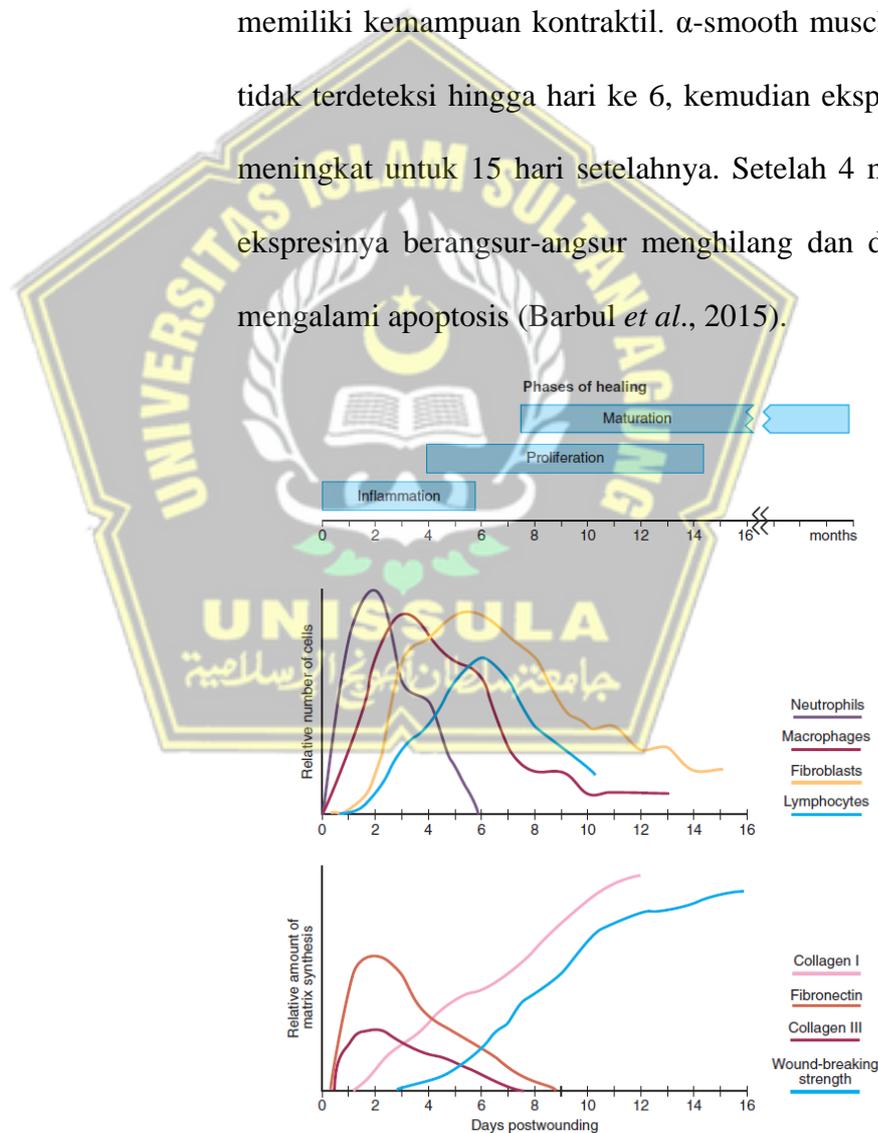
luka. sel basal marginal pada tepi luka kehilangan perlekatannya pada dermis, membesar, dan mulai bermigrasi melintasi permukaan matriks. Sel basal pada tepi luka yang sudah diperbaiki, perlahan akan bermigrasi untuk menutupi luka (Barbul *et al.*, 2015).

Setelah luka tertutup, terjadi perubahan bentuk sel epitel yang semula berbentuk gepeng menjadi berbentuk kolumnar, dan peningkatan aktivitas mitosis. Lapisan epitel di bentuk kembali, dan lapisan permukaan mengalami keratinisasi. Re-epitelisasi selesai dalam waktu kurang dari 48 jam pada luka sayat atau iris, waktu tersebut lebih lama jika ukuran luka lebih besar dan terjadi defek pada kulit. Stimulus re-epitelisasi belum diketahui secara jelas, namun proses tersebut dimediasi oleh kombinasi dari hilangnya kontak inhibisi, paparan konstituen matriks ekstraseluler, khususnya fibronektin; dan sitokin yang diproduksi oleh sel imun mononuklear. Khususnya EGF, TGF- β , fibroblas growth factor (FGF), PDGF, dan IGF-1 telah terbukti mempromosikan epitelisasi (Barbul *et al.*, 2015)

2. Kontraksi Luka

Setiap luka pasti mengalami kontraksi. Luka dapat ditutup dengan intervensi bedah. Penutupan luka dengan

intervensi bedah menghasilkan kontraktur karena pemendekkan bekas luka. Myofibroblas adalah sel utama yang berperan dalam kontraksi karena memiliki struktur sitoskeletal. Sel ini mengandung α -smooth muscle actin yang ikatannya tebal yang disebut sebagai stress fiber, kandungan tersebut membuat myofibroblas memiliki kemampuan kontraktile. α -smooth muscle actin tidak terdeteksi hingga hari ke 6, kemudian ekspresinya meningkat untuk 15 hari setelahnya. Setelah 4 minggu, ekspresinya berangsur-angsur menghilang dan diyakini mengalami apoptosis (Barbul *et al.*, 2015).



Gamabr 2.7. Fase seluler, biokimia, dan mekanik dari penyembuhan luka epitelisasi (Barbul *et al.*, 2015)

2.3.2. Proses Penyembuhan Luka Pada Gastrointestinal

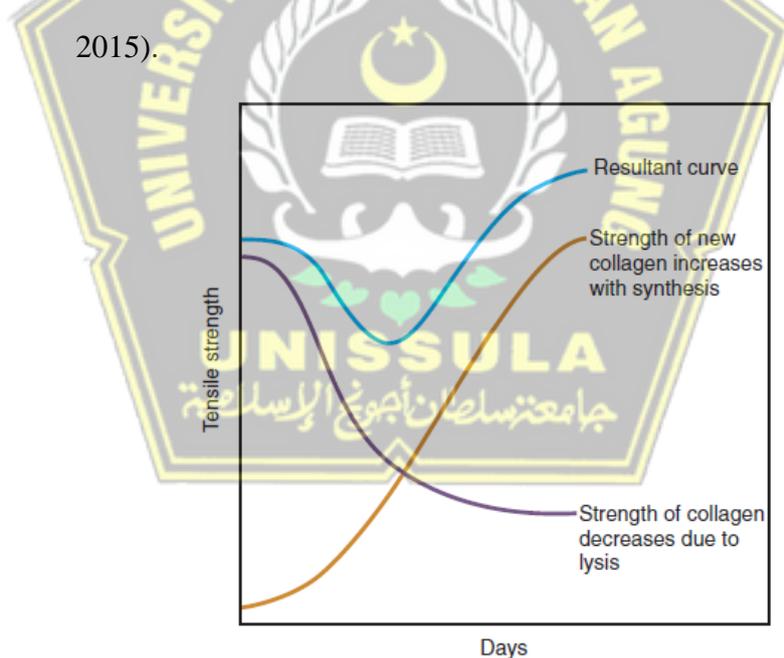
Penyembuhan luka ketebalan penuh (sampai menimbulkan perforasi) saluran gastrointestinal masih menjadi masalah klinis yang belum terselesaikan. Penyembuhan dengan ketebalan penuh luka gastrointestinal dimulai dengan pembedahan atau reposisi mekanik dari ujung usus, merupakan langkah awal yang paling sering dalam proses perbaikan. Jahitan atau staples pada prinsipnya digunakan, meskipun berbagai cara lain seperti teknik kancing, tabung plastik dan berbagai macam bahan pembungkus yang telah dicoba dengan keberhasilan variable. Kegagalan penyembuhan menghasilkan dehiscence, kebocoran, fistula, yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sebaliknya, penyembuhan yang berlebih juga dapat menyulitkan, menghasilkan pembentukan striktur dan stenosis lumen. Perbaikan saluran gastrointestinal sangat penting untuk memulihkan integritas struktur luminal dan dimulainya kembali system motoric, daya serap dan fungsi pertahanan (Barbul *et al.*, 2015).

Gambaran anatomi saluran gastrointestinal sangat luar biasa konstan. Di dalam lumen, epitel gastrointestinal didukung oleh lamina propia dan mukosa muskularis pada bagian dasar. Lapisan submucosa terletak secara radial dan melingkar diluar lapisan ini, terdiri dari banyak kolagen dan serat elastis dan mendukung struktur saraf dan pembuluh darah. Submucosa adalah lapisan yang memberi

kekuatan tarik terbesar dan kapasitas penahan jahitan terbesar, suatu karakteristik yang harus diingat dalam operasi gastrointestinal. Penyembuhan lapisan terluar yaitu lapisan serosa sangat penting agar sisi luminal usus kedap air. Untuk lapisan serosa yang sedikit contohnya seperti pada organ ekstrapertoneal yaitu esophagus dan rectum yang memiliki lapisan serosa yang tipis memiliki tingkat kegagalan anastomosis yang signifikan. (Barbul *et al.*, 2015).

Cedera pada semua bagian saluran gastrointestinal mengalami urutan yang sama dengan penyembuhan luka pada kulit. Namun ada beberapa perbedaan. Mesothelial (serosa) dan penyembuhan mukosa dapat terjadi tanpa jaringan parut. Integritas awal anastomosis tergantung pada pembentukan formasi fibrin di sisi serosal, sehingga dapat kedap air dan kemampuan untuk menahan jahitan pada dinding intestinum terutama pada lapisan submucosa. Ada penurunan kekuatan pada bagian tepi yang signifikan selama minggu pertama karena kolagenolisis secara cepat. Aktivitas kolagenase terjadi pada proses penyembuhan, terjadi selama 3 sampai 5 hari pertama, kerusakan kolagen jauh melebihi sintesis kolagen. Integritas anastomosis mewakili keseimbangan antara lisis kolagen, yang terjadi lebih awal dan kolagen sintesis, yang membutuhkan beberapa hari untuk memulai. Kolagenase diekspresikan setelah cedera terjadi di semua segmen gastrointestinal, tetapi jauh lebih ditandai di usus besar dibanding dengan usus kecil. Sintesis kolagen dalam saluran

gastrointestinal dilakukan oleh fibroblas dan sel otot polos. Fibroblas usus besar menghasilkan kolagen yang lebih besar dari pada fibroblas kulit, sehingga mencerminkan fitur fenotipik yang berbeda, serta respon yang berbeda untuk sitokin dan factor pertumbuhan diantara populasi fibroblas tersebut. Kekuatan utama anastomosis tidak selalu terkait dengan jumlah kolagen tetapi juga pada pengaturan matriks kolagen mungkin lebih penting. Dalam teori konvensional menyatakan bahwa dalam mencapai anastomosis tanpa komplikasi harus bebas ketegangan, memiliki suplai darah yang cukup, menerima cukup nutrisi dan bebas dari sepsis (Barbul *et al.*, 2015).



Gamabr 2.8. Konsep dari penyembuhan luka pada organ gastrointestinal adalah keseimbangan antara sintesis kolagen dan kolagenolisis (Barbul *et al.*, 2015)

Dalam menentukan metode yang tepat untuk penanganan luka pada gastrointestinal masih dalam penelitian lebih lanjut oleh para

ahli. Penentuan metode penjahitan masih diperdebatkan terkait dengan keunggulan dan efektifitas tekniknya. Berbagai teknik penjahitan memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing seperti teknik staples, teknik penjahitan continuous (running suture) atau teknik penjahitan satu-satu (interrupted suture), jahitan absorbable atau nonabsorbable, singel layer atau dual layer closure. (Barbul *et al.*, 2015).

Tabel 2.2. Tabel perbedaan penyembuhan luka antara traktus gastrointestinal dengan kulit (Barbul et al., 2015).

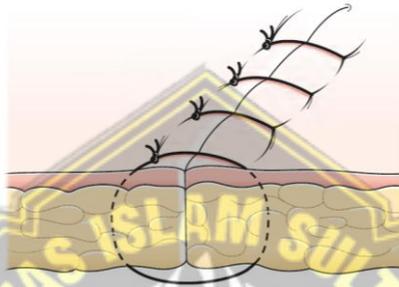
		Traktus Gastrointestinal	Kulit
Lingkungan Luka	pH	Memiliki berbagai variasi di sepanjang traktus GI tergantung dari sekresi lokal	Biasanya konstan kecuali jika terdapat sepsis atau infeksi lokal
	Mikroorganisme	Aerob dan anaerob, terutama di kolon dan rectum dan dapat menjadi masalah jika mengkontaminasi kavum peritoneal	Bakteri komensalis kulit jarang menyebabkan masalah; infeksi biasanya dikarenakan kontaminasi bakteri eksogen atau penyebaran secara hematogen
	Shear stress	Transit intraluminal dan aktivitas peristaltik mengganggu pada anastomosis	Pergerakan rangka dapat memberikan tekanan pada garis jahitan, rasa sakit bertindak sebagai mekanisme pelindung untuk mencegah gerakan yang berlebihan
	Oksigenasi jaringan	Tergantung pada suplai vascular yang intak dan formasi neovaskularisasi	Transpor sirkulasi oksigen dan difusi

Sintesis kolagen	Tipe sel	Fibroblas dan sel otot fibroblas
	lathyrogens	halus d-Penicillamine tidak memiliki efek terhadap cross-linking kolagen
	Steroid	Inhibisi cross-linking dengan berkurangnya kekuatan luka Penurunan signifikan akumulasi kolagen Terdapat bukti kontraindikasi mengenai efek negatif pada penyembuhan GI; memainkan peran penting dalam menyebabkan peningkatan abses di garis anastomosis
Aktivitas kolagenase		Meningkat di seluruh saluran GI setelah tindakan transeksi dan reanastomosis; selama sepsis, kelebihan enzim kolagenase dapat meningkatkan dehiscence dengan mengurangi kapasitas jaringan jahitan
Kekuatan luka (<i>wound strength</i>)		Tidak ada peran dan pengaruh signifikan terhadap luka cutaneous Pemulihan cepat seperti pada level sebelum operasi. Kurang cepat dibanding jaringan GI
Formasi jaringan parut (<i>scar</i>)		Biasanya sembuh tanpa formasi scar pada fetus Pada luka fetal, pasti terdapat bekas luka di lokasi luka

2.4. Teknik Penjahitan *Interrupted*

Teknik jahitan *interrupted* merupakan sebuah metode penjahitan yang prinsipnya mengharuskan jarum dimasukkan pada sudut kanan dari sayatan kemudian melewati kedua aspek garis jahitan dan keluar lagi pada sudut kontralateralnya. Pada teknik ini jarum harus diputar melalui jaringan bukan diseret untuk menghindari pembesaran lubang jarum yang tidak perlu. Sebagai panduan, jarak dari titik masuknya jarum ke tepi luka harus sama

dengan kedalaman jaringan yang akan dijahit, dan pada setiap jahitan proses penempatannya hendaknya berurutan. Untuk luka linier, terkadang lebih mudah untuk memasukkan jahitan dari bagian tengah terlebih dahulu kemudian dilanjutkan penyelesaiannya secara berturut-turut (Coleman M.G, 2018)



Gamabr 2.9. Teknik penjahitan *interrupted* (Coleman M.G, 2018).



Gamabr 2.10. Teknik penjahitan *interrupted*, prosedur penempatan jahitan (Coleman M.G, 2018).

2.5. Pengaruh Derajat Trauma Terhadap Penyembuhan Luka Perforasi Duodenum Secara Mikroskopik (Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen)

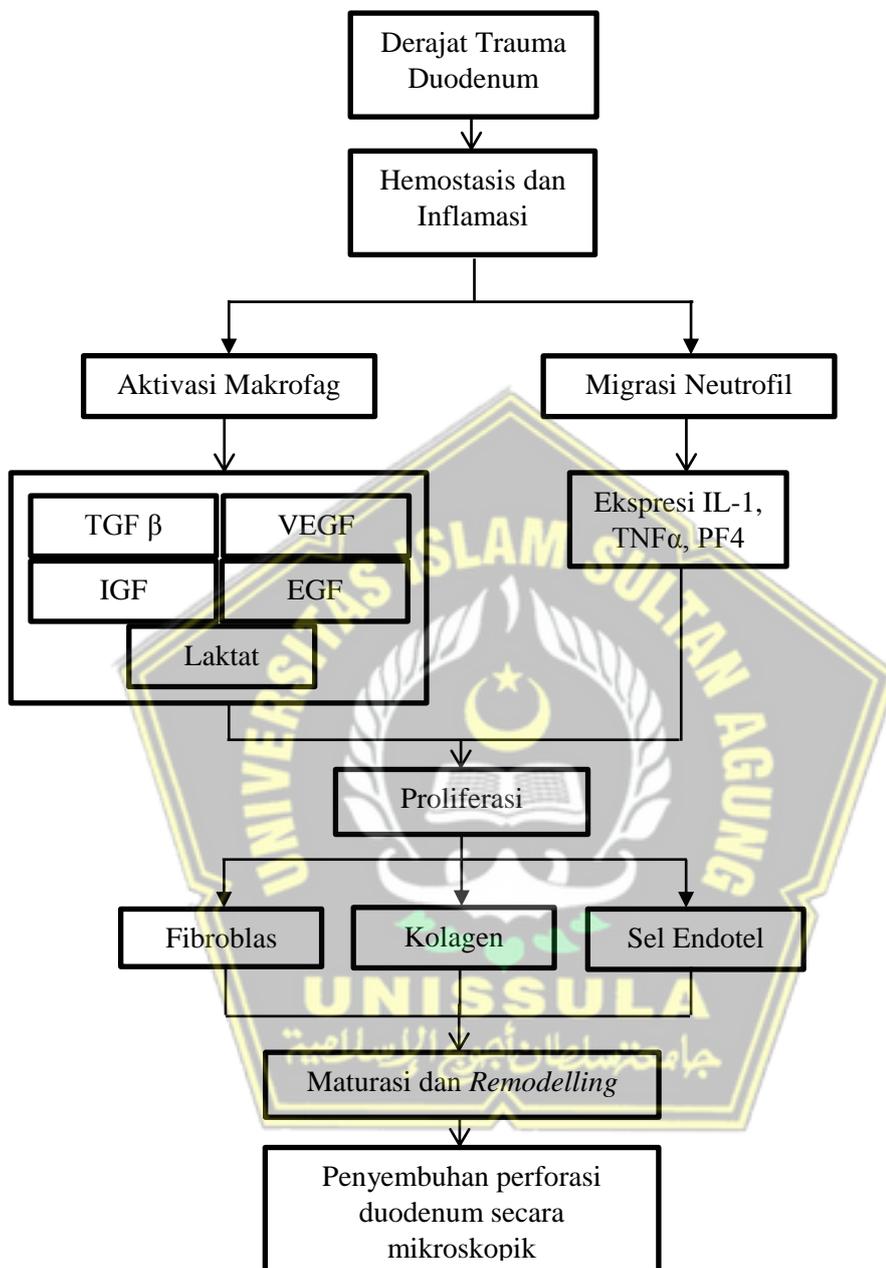
Derajat trauma duodenum menurut AAST-OIS berpengaruh terhadap prevalensi kematian akibat trauma duodenum, dimana derajat 1 memiliki angka mortalitas terendah yaitu 8,3%; derajat 2 sebanyak 18,7%; derajat 3

sebanyak 27,6%; derajat 4 sebanyak 30,8%; dan derajat 5 dengan angka mortalitas tertinggi yaitu sebanyak 58,8% (Santos Esther Garcí'a et al, 2015). Mortalitas pada trauma duodenum sangat dipengaruhi oleh komplikasi dan kegagalan penyembuhan luka (Yoshino et al., 2013). Secara normal penyembuhan luka memiliki fase yang tumpang tindih pada tingkat seluler dan aktivitas biokimia antara lain: (a) hemostasis dan inflamasi, (b) proliferasi, dan (c) maturasi dan *remodeling*. Fase hemostasis dan inflamasi ditandai dengan adanya migrasi neutrofil dan aktivasi makrofag. Migrasi neutrophil memicu peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pelepasan prostaglandin lokal dan adanya substansi kemotaksis seperti faktor komplemen, interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), TGF- β dan PF 4 (*platelet factor 4*). Aktivasi makrofag selanjutnya akan melepaskan mediator seperti TGF- β , *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *epithelial growth factor* (EGF) dan laktat yang akan mengatur proliferasi sel, sintesis matriks, angiogenesis, deposisi matriks dan *remodeling* (Barbul et al., 2015). Fibroblas dan kolagen memiliki fungsi yang sangat penting dalam penyembuhan luka pada fase proliferasi yang terjadi pada hari ke 5-7. Pada fase proliferasi, fibroblas akan memproduksi bahan dasar serat kolagen yang akan berfungsi untuk menyambungkan tepi luka. Fibroblas kemudian juga akan membentuk jaringan ikat baru serta memberi integritas pada luka guna memperoleh proses penyembuhan luka yang baik. Jumlah sel fibroblas yang meningkat

akan meningkatkan kepadatan kolagen yang akan mempercepat proses penyembuhan luka (Sumbayak, 2015).

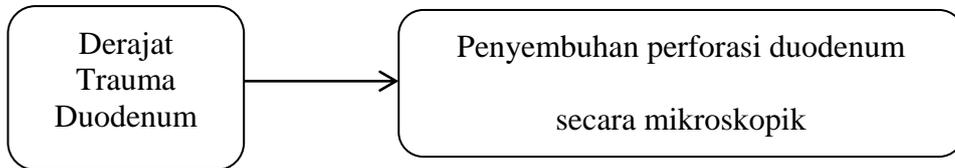


2.6. Kerangka Teori



Gamabr 2.11. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gamabr 2.12. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Terdapat pengaruh derajat trauma terhadap penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *post test control group design*. Hewan uji coba dalam penelitian ini merupakan tikus galur wistar, dengan pengambilan sampel melalui metode *simple random sampling*.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Derajat Trauma duodenum.

3.2.1.2. Variabel Terikat

Penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik:

a. Jumlah Fibroblas

b. Kepadatan Kolagen

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.1.3. Derajat Trauma Duodenum

Derajat trauma duodenum merupakan tingkat keparahan cedera transmural pada dinding duodenum yang diklasifikasikan menjadi 5 tingkatan oleh AAST - OIS (*American Association for the Surgery of Trauma - Organ*

Injury Scale). Derajat trauma duodenum yang digunakan pada penelitian ini merupakan derajat 2 dan derajat 3. Kelompok perlakuan I diberikan trauma duodenum derajat 2, yaitu perforasi pada <50% sirkumferensia duodenum. Kelompok perlakuan II diberikan trauma duodenum derajat 3 dengan cara dilakukan perforasi pada 50-75% sirkumferensia duodenum dan dilakukan penjepitan pada tepi luka dengan pinset anatomis.

Skala: Ordinal

3.2.1.4. Jumlah Fibroblas

Jumlah fibroblas merupakan rata-rata banyaknya sel fibroblas yang ditemukan dari 5 lapang pandang pada luka yang diamati dengan mikroskop perbesaran 400x.

Satuan : Sel fibroblas

Skala : Rasio

3.2.1.5. Kepadatan Kolagen

Kepadatan kolagen merupakan rata-rata persentase kerapatan serat kolagen yang ditemukan dari 5 lapang pandang pada luka yang diamati dengan mikroskop perbesaran 400x.

Satuan : Persen (0 - 100%)

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Penelitian menggunakan tikus wistar jantan dengan rentang usia 2-3 bulan dan memiliki berat 200-250 gram. Tidak terdapat adanya perlukaan atau trauma pada daerah abdomen sebelum perlakuan, atau terdapat infeksi intraabdomen. Dipilih tikus wistar jantan untuk menghindari pengaruh hormonal seperti pada tikus betina. Beberapa penelitian sebelumnya juga menggunakan kriteria yang sama.

3.3.2. Sampel

Hewan coba adalah tikus wistar yang diperoleh dari laboratorium biologi hewan Universitas Negeri Semarang

3.2.1.6. Kriteria inklusi:

1. Tikus jantan sehat, gerak aktif.
2. Tikus berumur 2-3 bulan.
3. Berat badan tikus 200-250 gram.
4. Belum digunakan dalam penelitian sebelumnya.

3.2.1.7. Kriteria Drop out

1. Tikus mati selama adaptasi dan perlakuan.

3.3.3. Besar Sampel

Penelitian ini menggunakan perhitungan besar sampel dengan rumus:

$$\text{Sampel} = 10/k + 1$$

$$\text{Sampel} = 10/3 + 1$$

$$\text{Sampel} = 3.33 + 1$$

$$\text{Sampel} = 4.33$$

Keterangan:

K = jumlah kelompok

Berdasarkan rumus tersebut, hewan uji coba minimal pada setiap kelompok berjumlah 5 ekor tikus dan tambahan 1 ekor untuk menghindari adanya *lost of follow* (Arifin and Zahiruddin, 2017).

3.3.4. Pemilihan Sampel

Sebelum dilakukannya penelitian, 18 ekor tikus dilakukan proses adaptasi selama 7 hari. Selama proses adaptasi tikus diberi pakan dan minum secara *ad libitum*. Tikus dibedakan menurut berat badan dan dikelompokkan menurut beratnya untuk menghindari bias sebelum perlakuan. Selanjutnya tikus wistar dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing 6 ekor:

Kelompok R0 : 6 ekor → kelompok sham

Kelompok R1 : 6 ekor → kelompok perlakuan I

Kelompok R2 : 6 ekor → kelompok perlakuan II

3.4. Instrumen dan Bahan

3.4.1. Instrumen

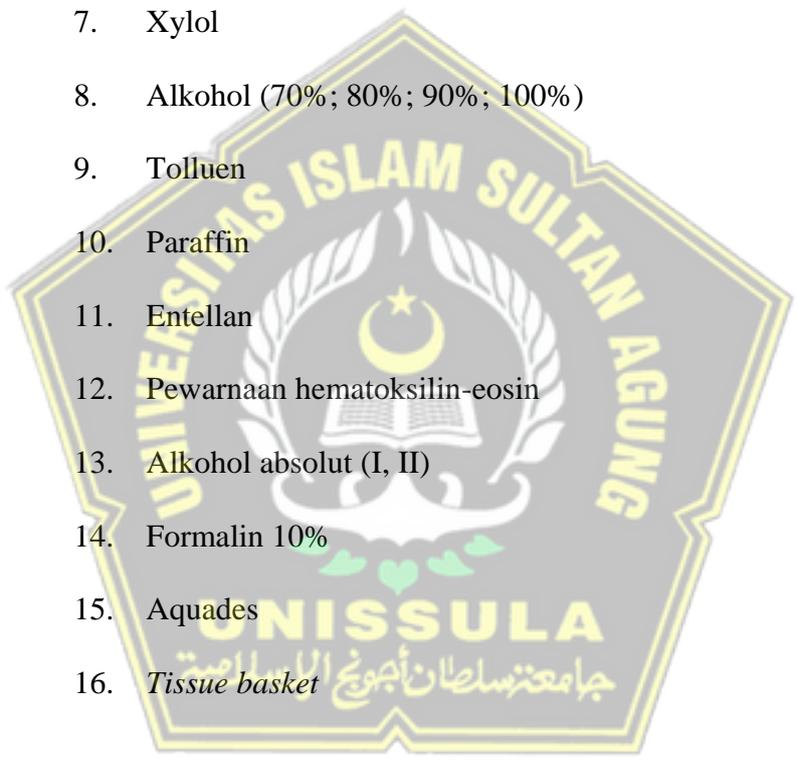
1. Sarung tangan
2. Masker
3. Timbangan tikus
4. Pisau bisturi nomor 11 dan 15
5. Scapel nomor 3
6. Benang *vicryl* ukuran 4.0
7. Benang *prolene* ukuran 6.0
8. Benang *silk* ukuran 3.0
9. Kapas
10. Gunting bedah
11. Pinset

3.4.2. Bahan

1. NaCl 0.9 %
2. Alkohol 70 %
3. Ketamin 35 mg/kgBB sebagai bahan untuk anastesi.
4. Spidol
5. Kloroform

3.4.3. Alat dan Bahan Pembuatan Preparat Histologi

Berikut alat dan bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan preparat histologi:

1. Mikrotom
 2. *Object glass*
 3. *Deck glass*
 4. *Water bath* atau inkubator
 5. Mikroskop
 6. *Neutral buffer formalin* 10%
 7. Xylol
 8. Alkohol (70%; 80%; 90%; 100%)
 9. Toluena
 10. Paraffin
 11. Entellan
 12. Pewarnaan hematoksilin-eosin
 13. Alkohol absolut (I, II)
 14. Formalin 10%
 15. Aquades
 16. *Tissue basket*
- 

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Prosedur Penelitian

1. Tikus wistar yang digunakan sebanyak 18 ekor diadaptasi dan diberi perlakuan secara normal dalam kandang, diberi pakan dan diberi perawatan yang cukup selama 7 hari sebelum dilakukan perlakuan.
2. Tikus dipuasakan selama 12 jam sebelum perlakuan.

3. Pembedusan dengan ketamin 35mg/kgBB. Tindakan dilakukan secara aseptik dengan menggunakan alat steril.

4. Proses laparotomi

a. Bersihkan bulu pada area perut dengan alat cukur, kemudian diberikan disinfektan dengan *povidone iodine*. Lakukan insisi secara vertikal sepanjang 5 cm pada linea mediana anterior abdomen dengan pisau bedah ukuran 15. Setelah itu buka peritoneum, kemudian identifikasi gaster dan duodenum. Lakukan perforasi duodenum dengan panjang 1 cm pada D1 dengan pisau bedah ukuran 11.

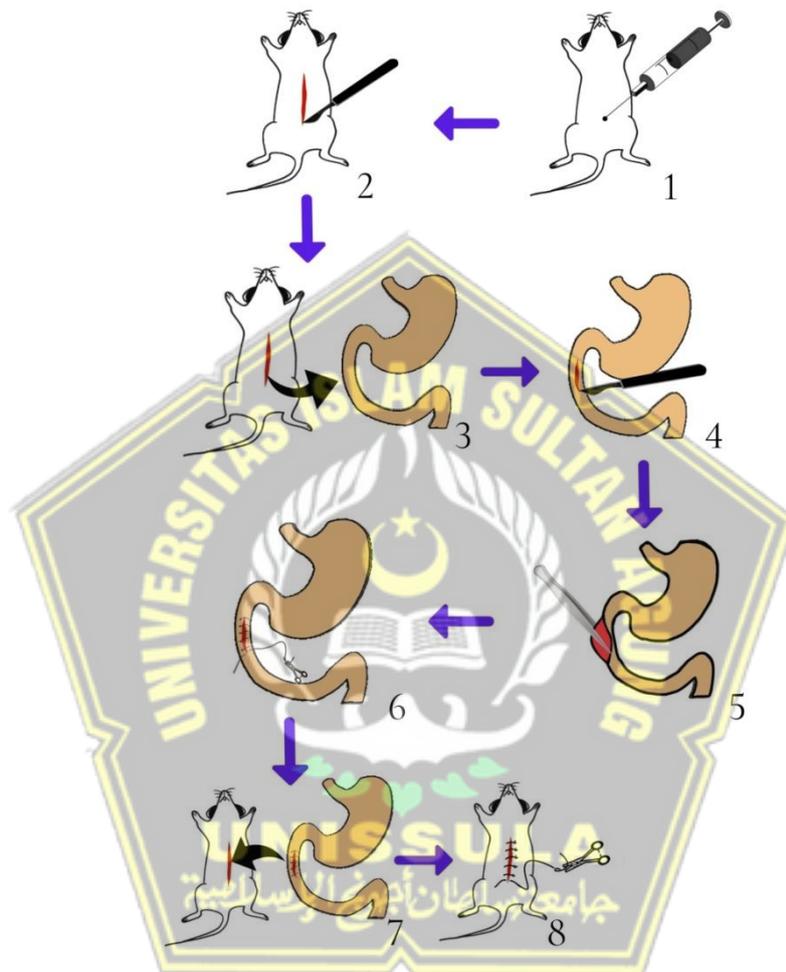
b. Beri perlakuan sesuai kelompok masing-masing.

1) Kelompok *sham*, tikus wistar yang dilakukan laparotomi tidak dilakukan perlakuan perforasi, gunanya kelompok ini sebagai *baseline* data normal.

2) Kelompok perlakuan I, tikus wistar yang telah dilakukan sayatan (trauma tajam) dengan menggunakan skapel pada dinding duodenum D1 selanjutnya tidak diberi perlakuan apa-apa, karena bertujuan untuk memberikan efek perforasi yang diakibatkan oleh trauma derajat 2 (laserasi <50%). Setelah dilakukan sayatan, luka kemudian ditutup menggunakan teknik penjahitan *interrupted* menggunakan benang *non-absorbable Prolene 6.0*.

- 3) Kelompok perlakuan II, tikus wistar yang telah dilakukan sayatan (trauma tajam) pada dinding duodenum D1 menggunakan skapel, selanjutnya tepi dari sayatan dilakukan penjepitan dengan menggunakan pinset anatomi untuk memberikan efek trauma lanjut berupa trauma tumpul/mechanik yang bertujuan untuk menciptakan efek perforasi yang diakibatkan oleh trauma derajat 3 (laserasi 50-75%). Setelah dilakukan sayatan dan pemberian perlakuan trauma lanjut, luka dijahit menggunakan teknik penjahitan *interrupted* menggunakan benang *non-absorbable Prolene* 6.0.
- c. Penutupan laparotomi pada peritoneum dan otot abdomen dengan benang *vicryl* ukuran 4.0 dan kulit dengan benang *silk* ukuran 3.0.
5. Setelah operasi tikus dipuasakan selama 12 jam dan dirawat pada kandang yang sudah disiapkan serta diberi pakan *ad libitum*.
6. Terminasi dilakukan pada hari ke 7 setelah diberikan perlakuan. Tikus dimatikan dengan dimasukkan ke dalam wadah yang didalamnya sudah terdapat kapas yang dituangkan kloroform, sehingga uap kloroform akan membunuh tikus tanpa menyakitinya. Insisi pada regio abdomen kemudian dilakukan pada linea mediana anterior secara vertikal sepanjang 5 cm.
7. Pengambilan duodenum untuk dibuat preparat histopatologi.

8. Prosedur pengamatan penyembuhan perforasi duodenum secara mikroskopik dengan melihat jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen.



Gambar 3.1. Ilustrasi Prosedur Penelitian

3.5.2. Pembuatan Preparat Histologi

3.2.1.8. Persiapan

Pengambilan duodenum dilakukan pada hari ke 3, 5 dan 7, sebelum itu tikus diterminasi dan dilakukan laparotomi untk pengangkatan duodenum. Duodenum yang sudah diambil kemudian dicuci dengan NaCl fisiologis lalu

difiksasi dengan neutral buffered formalin atau BNF 10% selama 24 jam (Nanda *et al.*, 2017).

3.2.1.9. Pembuatan preparat

Sampel dimasukkan kedalam tissue basket setelah dilakukan fiksasi. Masing-masing jaringan selanjutnya didehidrasi selama 2 jam kedalam alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%) dan alkohol absolut (I,II). Clearing kemudian dilakukan selama 1 jam, dengan cara sampel dimasukkan kedalam xylol (I, II, III). Masing-masing jaringan kemudian dilakukan infiltrasi dengan cara memasukkannya ke dalam paraffin (I, II, II) dengan suhu 60°C selama 1 jam. Sampel selanjutnya dilakukan embeding atau penanaman jaringan dalam paraffin dan blocking jaringan. Blok jaringan dilakukan menggunakan alat mikrotom sehingga menghasilkan sayatan dengan ketebalan 5 mikrometer. Siapkan *object glass* yang sudah ada perekat, kemudian lekatkan sayatan jaringan tersebut ke *object glass* lalu dipanaskan kedalam incubator atau waterbath dengan suhu 56°C - 58°C bertujuan untuk mencairkan paraffin. Preparat selanjutnya dikeringkan di hotplate dan selanjutnya dilakukan pewarnaan (Murti, Dona Ayu Salim, M Nur Sabri, 2017).

3.2.1.10. Pewarnaan Hematoksin-Eosin

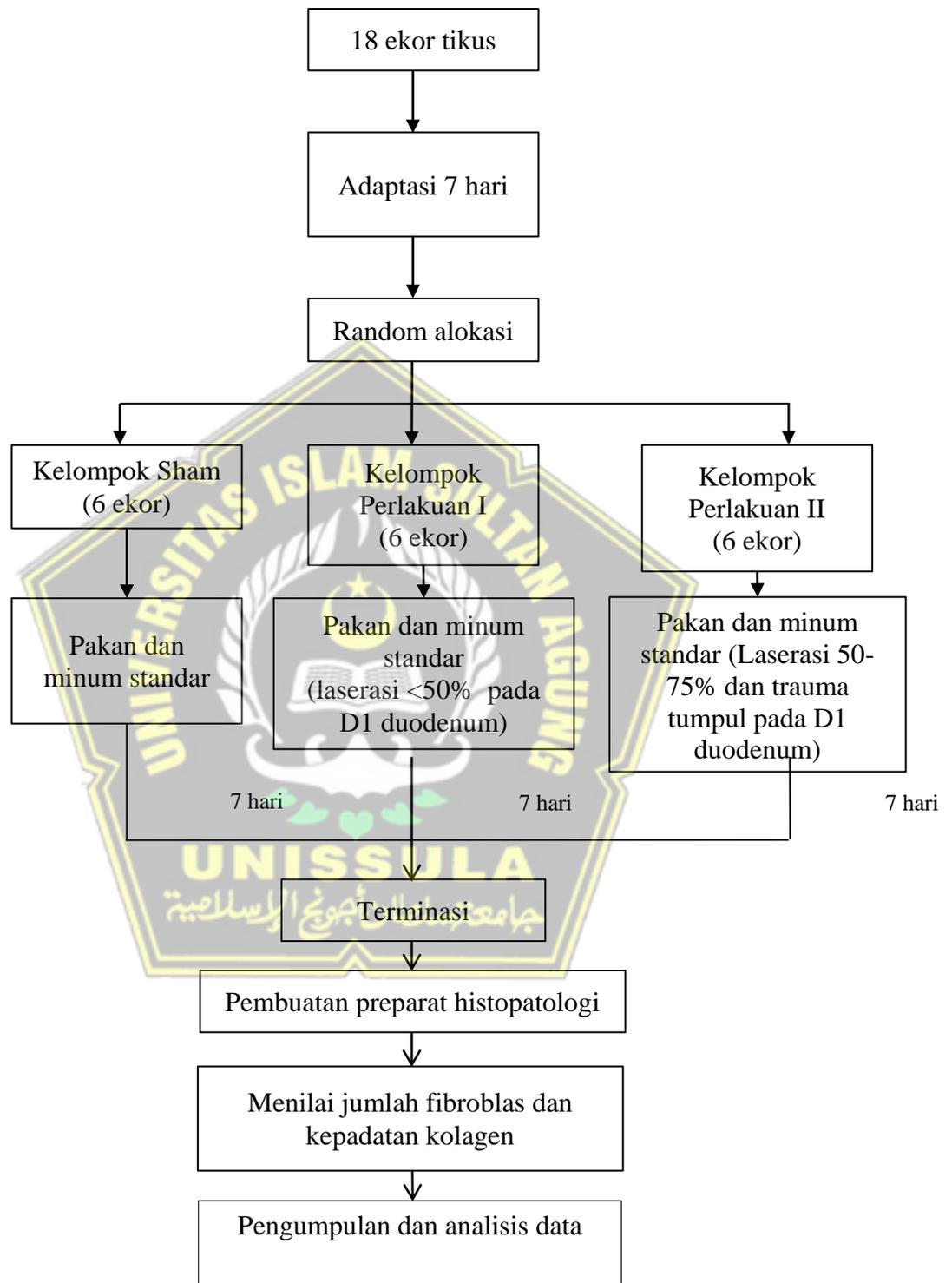
Berikut prosedur pewarnaanya:

1. Tahap pertama yaitu deparafinisasi dengan xilol sebanyak 3 kali pengulangan selama 2 menit.
2. Preparat dilakukan rehidrasi dengan alkohol dengan konsentrasi menurun yaitu alkohol absolut, 95%, 90%, 80%, dan 70% selama 5 menit.
3. Bilas dengan air mengalir selama 10 menit.
4. Preparat diwarnai dengan hematoksin selama 5 menit.
5. Bilas dengan air mengalir selama 10 menit.
6. Preparat diwarnai dengan eosin selama 2 menit.
7. Preparat diasukkan kedalam alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%, dan alkohol absolut).
8. Preparat dibersihkan dengan silol.
9. preparat dilakukan mounting dengan pemebrian entellan.
10. Peparat ditutup dengan *deck glass* dan diamati dengan mikroskop perbesaran 400x.

3.5.3. Cara Pengumpulan Data

Dari masing-masing kelompok dinilai penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik berdasarkan jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

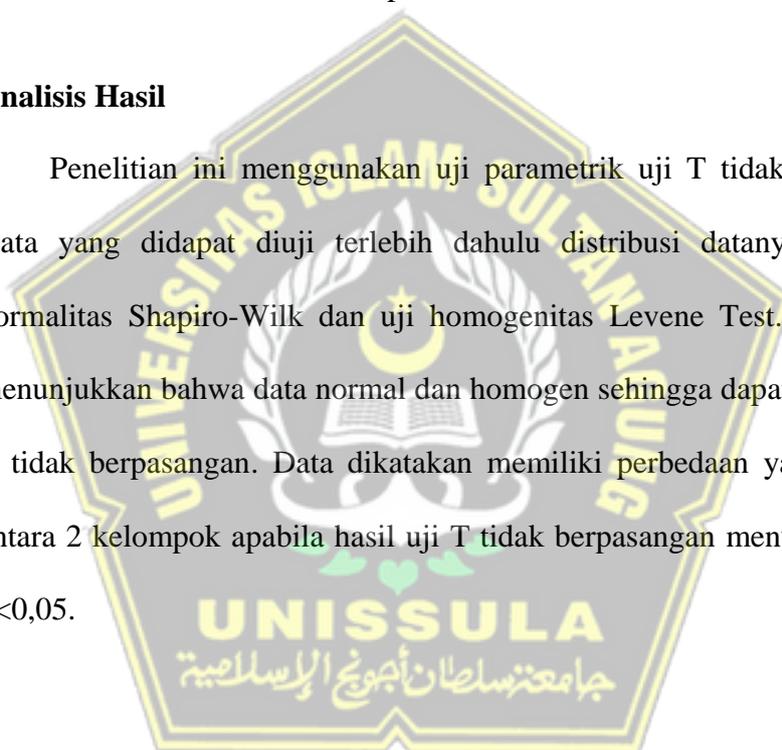
Penelitian ini dilakukan di Gedung Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK UNISSULA.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2020 – Januari 2021.

3.8. Analisis Hasil

Penelitian ini menggunakan uji parametrik uji T tidak berpasangan. Data yang didapat diuji terlebih dahulu distribusi datanya dengan uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas Levene Test. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa data normal dan homogen sehingga dapat dilakukan uji T tidak berpasangan. Data dikatakan memiliki perbedaan yang signifikan antara 2 kelompok apabila hasil uji T tidak berpasangan menunjukkan nilai $p < 0,05$.



BAB IV

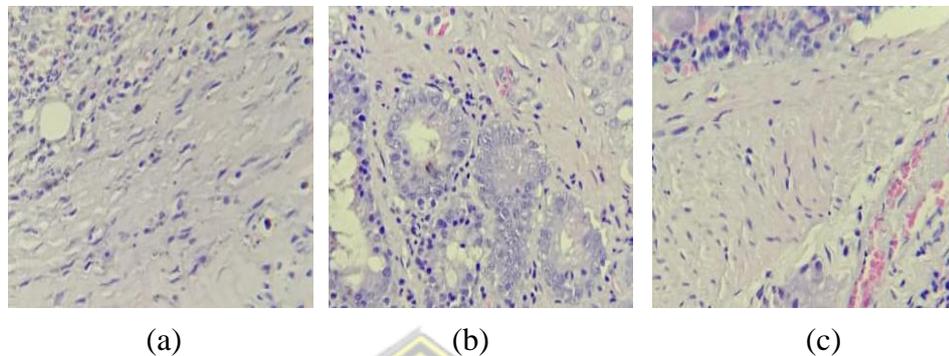
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian “Pengaruh Derajat Trauma Terhadap Penyembuhan luka Perforasi Duodenum Secara Mikroskopik (Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen)” telah dilakukan di laboratorium uji hewan Gedung IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA pada bulan November 2020 sampai dengan bulan Januari 2021. Penelitian ini dilakukan selama 14 hari, terdiri dari 7 hari adaptasi dan 7 hari perlakuan. Penelitian ini menggunakan 18 ekor tikus galur wistar yang telah dibagi menjadi 3 kelompok. Semua hewan coba tidak ada yang mengalami drop out sehingga total ada 18 ekor tikus wistar dari 3 kelompok uji yang bisa diambil datanya yaitu berupa jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen.

Mikroskop dengan perbesaran 400x digunakan untuk mengamati histopatologi pada lokasi luka duodenum. Jumlah fibroblas dihitung dalam 5 lapang pandang kemudian hasil perhitungan dirata-rata pada setiap preparatnya. Kepadatan kolagen diklasifikasikan dalam skor, mulai dari skor 0 sampai dengan skor 4. Skor 0 yaitu tidak ditemukan adanya serabut kolagen; skor 1 yaitu kepadatan serabut kolagen pada daerah luka rendah (<10% per lapang pandang); skor 2 yaitu kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sedang (10-50% per lapang pandang); skor 3 yaitu kepadatan serabut kolagen pada daerah luka rapat (50-90% per lapang pandang); skor 4

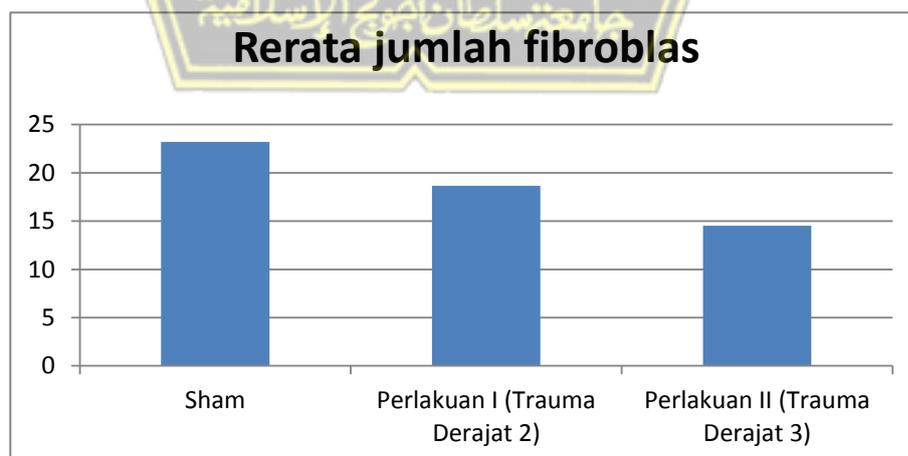
yaitu kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sangat rapat (90-100% per lapang pandang). Berikut adalah hasil pengamatan dengan mikroskop.



Gambar 4.1. Gambaran Duodenum Normal(a), gambaran duodenum dengan trauma derajat 2 (b) dan gambaran duodenum dengan trauma derajat 3 (c). Terlihat jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen antara trauma derajat 2 (b) dengan trauma derajat 3 (c)

Tabel 4.1. Jumlah Fibroblas Tiap Kelompok.

Jumlah Fibroblas	Kelompok	Kelompok	
		Sham	Perlakuan II (Trauma derajat 3)
			Perlakuan I (Trauma derajat 2)
Tikus	1	23	18
	2	23.4	18
	3	-	17.8
	4	-	19.6
	5	-	19
	6	-	19.6



Gambar 4.2. Rerata Jumlah Fibroblas

Tabel 4.2. Kepadatan Kolagen Tiap Kelompok.

Kepadatan Kolagen		Kelompok		
		Sham (%)	Trauma derajat 2 (%)	Trauma derajat 3 (%)
Tikus	1	90	45	36
	2	85	45	37
	3	-	43	39
	4	-	45	43
	5	-	47	40
	6	-	45	38

**Gambar 4.3. Rerata Kepadatan Kolagen**

Pada gambar 4.2, tampak rerata jumlah fibroblas tertinggi pada kelompok yang diberikan trauma derajat 2 dan jumlah fibroblas terendah tampak pada kelompok yang diberikan trauma derajat 3. Pada gambar 4.3, tampak rerata kepadatan kolagen tertinggi pada kelompok yang diberikan trauma derajat 2 dan rerata kepadatan kolagen terendah pada kelompok yang diberikan trauma derajat 3.

Data rerata jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen kemudian diuji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk karena sampel berjumlah 10 ($N < 50$), dilanjutkan dengan uji hogenitas menggunakan Levene Test.

Hasil analisis perbedaan jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan I dan perlakuan II dapat dilihat pada Tabel 4.3. Berdasarkan tabel tersebut diketahui bahwa jumlah fibroblas maupun kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan I dan perlakuan II memiliki nilai p dari uji Shapiro Wilk $> 0,05$; artinya sebaran data jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen antara kedua kelompok tersebut adalah normal.

Tabel 4.3. Hasil analisis perbedaan jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan I dan perlakuan II

Variabel	<i>p-value</i>			
	<i>Shapiro wilk</i>		<i>Levene</i>	<i>t-test</i>
	Perlakuan I (Trauma derajat 2)	Perlakuan II (Trauma derajat 3)		
Jumlah fibroblas	0,092	0,901	0,128	0,000
Kepadatan kolagen	0,101	0,794	0,141	0,000

Varian data jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan I dan perlakuan II juga homogen, sehingga perbedaan jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen dianalisis dengan uji T dan didapatkan hasil p masing-masing sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen yang bermakna antara kelompok perlakuan I dan perlakuan II. Hasil ini menunjukkan bahwa derajat trauma berpengaruh terhadap penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik.

4.2. Pembahasan

Fibroblas dan kolagen merupakan salah satu marker dari proses penyembuhan luka, karena proliferasi fibroblas dan kepadatan kolagen yang dihasilkan menentukan hasil akhir penyembuhan luka. Pada penelitian ini rerata jumlah fibroblas di kelompok tikus Wistar dengan luka perforasi trauma duodenum derajat 2 lebih tinggi sebesar mean 18.67 daripada di luka perforasi trauma duodenum derajat 3 dengan hasil mean 14.53, menandakan bahwa pada waktu pengamatan yang sama (7 hari) proses penyembuhan luka terjadi lebih baik pada derajat trauma yang lebih rendah.

Fibroblas pada proses penyembuhan luka akan menghasilkan kolagen yang akan mempercepat menaahnya tepian-tepian luka serta mempengaruhi proses reepitelisasi untuk penutupan luka (Sumbayak, 2015). Rerata kepadatan kolagen yang dihasilkan oleh fibroblas pada kelompok luka perforasi trauma duodenum derajat 2 oleh karena itu juga lebih tinggi sebesar mean 45 dibandingkan kepadatan kolagen di kelompok luka perforasi trauma duodenum derajat 3 dengan mean 38.83. Hasil uji T penilaian jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen pada kedua kelompok yang diberi trauma menunjukkan nilai 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan secara bermakna antara kelompok trauma duodenum derajat 2 dengan kelompok trauma duodenum derajat 3.

Ukuran kerusakan duodenum merupakan salah satu faktor kunci yang menentukan outcome/prognosis penyembuhannya (Yoshino et al., 2013). Malhotra et al., (2015) juga menyatakan bahwa outcome pada pasien dengan

cedera duodenum lebih tergantung pada kondisi/keparahan cedera dan waktu perbaikan/pengobatan daripada anatomi cedera atau tipe perbaikan yang dilakukan. Teori diatas mendukung penelitian ini karena pada penelitian ini perlakuan yang berbeda hanya diberikan dalam bentuk derajat trauma yang berbeda dan hal tersebut sangat mempengaruhi serta memperlihatkan perbedaan yang signifikan dalam penyembuhan lukanya.

Proses penyembuhan trauma secara fisiologis ditentukan oleh inflamasi, proliferasi sel, reepitelisasi, pembentukan jaringan granulasi serta angiogenesis. Interaksi antara sel yang berbeda dan pembentukan kembali jaringan matriks menghasilkan pembentukan bekas luka. Peristiwa-peristiwa tersebut dikendalikan oleh sitokin dengan bantuan berbagai faktor pertumbuhan seperti *epidermal growth factor* (EGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), *transforming growth factor beta* (TGF- β), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Ajayi dan Olaleye, 2020).

Waktu yang dibutuhkan untuk proses inflamasi, proliferasi dan reepitelisasi pada penyembuhan trauma sangat dipengaruhi oleh luas dan keparahan luka (Barbul *et al.*, 2015). Hasil pada penelitian ini relevan dengan teori diatas karena pada penelitian ini trauma duodenum derajat 3 yang memiliki area luka lebih luas membutuhkan respon inflamasi yang lebih lama untuk mencukupi luas area tersebut. Respon inflamasi yang lebih lama ini akan menyebabkan perlambatan migrasi neutrofil dan aktivasi makrofag untuk mempengaruhi permeabilitas pembuluh darah, pelepasan

prostaglandin lokal serta substansi-substansi kemotaksis juga berbagai faktor pertumbuhan dan sebagai akibatnya aktivitas fase proliferasi juga kurang adekuat menghasilkan jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen yang lebih sedikit.

Fase proliferasi dalam penyembuhan luka dimulai dalam 48 jam pertama hingga hari ke 14 setelah terjadinya luka sampai seluruh bagian luka terlingkupi fibroblas, kolagen dan sel endotel yang cukup untuk proses maturasi dan remodelling (Li et al., 2007). Meskipun penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen di trauma derajat 3 lebih rendah dibandingkan trauma derajat 2 pada hari ke 7, namun tidak menutup kemungkinan jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen pada trauma derajat 3 akan lebih banyak dibandingkan trauma derajat 2 pada hari ke 14 atau pada masa akhir proliferasi dikarenakan luas luka pada trauma derajat 3 yang lebih lebar sehingga membutuhkan lebih banyak fibroblas dan kolagen untuk melingkupi seluruh area tersebut.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah jenis penelitian ini seharusnya dilakukan juga pengukuran pada hari ke 14 untuk melihat apakah jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen lebih tinggi di trauma derajat 3 pada masa akhir proliferasi. Penelitian ini juga sebaiknya dikonfirmasi dengan penilaian penyembuhan perforasi duodenum secara makroskopis dan tidak dikonfirmasi dengan penilaian biomolekuler lebih spesifik seperti penilaian TGF- β , TNF- α , VEGF, EGF dan laktat yang mempengaruhi dari

pembentukan fibroblas dan kolagen. Keterbatasan lain dari penelitian ini adalah tidak ada penilaian yang mengukur angiogenesis.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

- 5.1.1. Terdapat pengaruh derajat trauma terhadap penyembuhan luka perforasi duodenum secara mikroskopik.
- 5.1.2. Terdapat perbedaan jumlah fibroblas antara kelompok perlakuan I dibandingkan kelompok perlakuan II. Jumlah fibroblas pada penyembuhan perforasi duodenum secara mikroskopik di kelompok perlakuan I ($18,7 \pm 0,84$ sel) lebih tinggi daripada di kelompok perlakuan II ($14,5 \pm 0,60$ sel).
- 5.1.3. Terdapat perbedaan kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan I dibandingkan kelompok perlakuan II. Kepadatan kolagen pada penyembuhan perforasi duodenum secara mikroskopik di kelompok perlakuan I ($45,0 \pm 1,27\%$) lebih tinggi daripada di kelompok perlakuan II ($38,8 \pm 2,48\%$).

5.2. Saran

- 5.2.1. Sebaiknya penilaian penyembuhan luka perforasi duodenum dilakukan juga pada hari ke 14 atau pada masa akhir proliferasi.
- 5.2.2. Sebaiknya penilaian penyembuhan luka perforasi duodenum dikonfirmasi dengan penilaian makroskopis.

5.2.3. Sebaiknya penilaian penyembuhan luka perforasi duodenum dikonfirmasi secara biomolekuler.



DAFTAR PUSTAKA

- Adrian Barbul, David T. Efron, dan S.L.K., 2015. *Wound Healing*, pada: *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw-Hill, Health Pub. Division, New York, pp. 241–272. <https://doi.org/10.1288/00005537-190108000-00019>
- Ajayi, A.F., Olaleye, S.B., 2020. *Immunohistochemical Studies of Age-Related Changes in Cell Proliferation and Angiogenesis during the Healing of Acetic Acid-Induced Gastric Ulcers in Rats*. *Sci. World J.* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3506207>
- Ansari, D., Torén, W., Lindberg, S., Pyrhönen, H., Ansari, D., Torén, W., Lindberg, S., Pyrhönen, H., Andersson, R., Ansari, D., Tor, W., Lindberg, S., Pyrh, H., 2019. *Diagnosis and management of duodenal perforations: a narrative review*. *Scand. J. Gastroenterol.* 54, 939–944. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1647456>
- Arifin, W.N., Zahiruddin, W.M., 2017. *Sample size calculation in animal studies using resource equation approach*. *Malaysian J. Med. Sci.* 24, pp. 101–105. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.11>
- Azimi, F., Dinn, W.M., Naumann, R.A., 1976. *Intestinal perforation*. *Radiology* 121, pp. 701–702. <https://doi.org/10.1148/121.3.701>
- Bartoş Adrian, Breazu Caius, B.D., 2017. Duodenum, pada: Bartoş Dana, B.A. (Ed.), *Anatomy of the Digestive Tract*. Avid Science, Cluj-Napoca; Romania, pp. 1–20.
- Canoy, D.S., Hart, A.R., Todd, C.J., 2002. *Epidemiology of duodenal ulcer perforation: A study on hospital admissions in Norfolk, United Kingdom*. *Dig. Liver Dis.* 34, pp. 322–327. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80124-4](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80124-4)
- Castillo, J.M., Flores-Plascencia, A., Perez-Montiel, M.D., Garcia, S., Vergara, N., Perez-Blanco, A., Sanchez-Valdivieso, E.A., 2019. *Parietal peritoneum graft for duodenum injuries in an animal model*. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 32, pp. 1–4. <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1418>
- Challenor, J., 2010. *Oxford Handbook of Clinical Surgery*. *Occup. Med. (Chic. Ill)*. 60, pp. 318–319. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqq033>
- Clay Cothren Burlew dan Ernest E. Moore, 2015. Trauma, pada: *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw-Hill Education., USA, pp. 161–207. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.023>
- Coleman M.G, 2018. *Basic Surgical Skills and Anastomoses*, pada: Williams N.S,

- P. Ronan O'Connell, A.W.M. (Ed.), *Bailey & Love's Short Practice of Surgery*. CRC Press, Boca Raton, pp. 91–110.
- Floch, M.H., 2014. *Anatomy and Relations of the Duodenum*, pada: Floch, M.H. (Ed.), *Netter 's Gastroenterology 2nd Edition*. Elsevier, Norwalk, pp. 89–90.
- Govindarajan, K., Pai, D., Srinivasan, K., Jagdish, S., Ananthakrishnan, N., 2002. Factors contributing to rebleak after surgical closure of perforated duodenal ulcer by Graham's Patch. *Trop. Gastroenterol. Off. J. Dig. Dis. Found.* 23, pp. 190–192.
- Hadfield, G., 1954. Duodenum, pada: *Edition, 1st (Ed.), Atlas of Histology*. Br Med J., London, pp. 318–319. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4857.318-c>
- Huang, H.L.S.W.H., 2011. *Laparoscopic Simple Closure Alone is Adequate for Low Risk Patients with Perforated Peptic Ulcer*, pp. 1873–1878. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1106-7>
- Jung, Y., 2017. *Management of gastrointestinal tract perforations*. *Gastrointest. Interv.* 6, pp. 157–161. <https://doi.org/10.18528/gii170016>
- Kim, M.J., Seo, J.M., Lee, Y., Lee, Y.M., Choe, Y.H., 2013. An unusual cause of duodenal perforation due to a lollipop stick. *Korean J. Pediatr.* 56, 182–185. <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.4.182>
- Langell, J.T., Mulvihill, S.J., 2008. *Gastrointestinal Perforation and the Acute Abdomen*. *Med. Clin. North Am.* 92, pp. 599–625. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.12.004>
- Li, J., Chen, J., Kirsner, R., 2007. *Pathophysiology of acute wound healing*. *Clin. Dermatol.* 25, pp. 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>
- Lyra Junior, H.F., Rodrigues, I.K., Schiavon, L. de L., D'Acâmpora, A.J., 2018. *Ghrelin and gastrointestinal wound healing. A new perspective for colorectal surgery*. *Acta Cir. Bras.* 33, pp. 282–294. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180030000010>
- Moore, E.E., Cogbill, T.H., Malangoni, M.A., Jurkovich, G.J., Champion, H.R., Gennarelli, T.A., Mc aninch, J.W., Pachter, H.L., Shackford, S.R., Trafton, P.G., 1990. *Organ injury scaling, II: Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum*. *J. Trauma - Inj. Infect. Crit. Care* 30, pp. 1427–1429. <https://doi.org/10.1097/00005373-199011000-00035>
- Murti, Dona Ayu Salim, M Nur Sabri, M., 2017. Efektifitas salep getah jarak pagar (*Jatropha curcas* L) pada fase epitelisasi penyembuhan luka sayat kulit mencit (*Mus musculus*) dengan pewarnaan Masson trichrome. *Jimvet* 01, pp. 465–472. <https://doi.org/https://doi.org/10.21157/jim%20vet.v1i3.1992>

- Nanda, Y. Salim, Nur M. I., C.D., 2017. Hispatologi Kulit Mencit (*Mus musculus*) Fase Remodeling Pada Penyembuhan Luka Sayat Dengan Salep Getah Jarak Pagar (*Jatropha curcas Linn*). *Jimvet* 01, pp. 13–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.21157/jim%20vet.v1i4.5476>
- Nirula, R., 2014. *Gastroduodenal Perforation*. *Surg. Clin. North Am.* 94, pp. 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.10.002>
- Pandey, S., Niranjana, A., Mishra, S., Agrawal, T., Singhal, B.M., Prakash, A., Attri, P.C., 2011. *Retrospective Analysis of Duodenal Injuries: A Comprehensive Overview* 17, pp. 142–145. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.77247>
- Paspatis, G.A., Dumonceau, J.M., Barthet, M., Meisner, S., Repici, A., Saunders, B.P., Vezakis, A., Gonzalez, J.M., Turino, S.Y., Tsiamoulos, Z.P., Fockens, P., Hassan, C., 2014. *Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement*. *Endoscopy* 46, pp. 693–711. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377531>
- Saber, A. et al., 2012. *Perforated Duodenal Ulcer in High Risk Patients: Is Percutaneous Drainage Justified?* 4, pp. 35–40. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.92902>
- Santos Esther García et al, 2015. *Duodenal Injuries Due to Trauma: Review of the Literature*. *Cir. Esp.* pp. 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2014.08.004>
- Sherwood, L., 2013. *Digestive System*, pada: 8 (Ed.), *Introduction to Human Physiology*. Cengage Learning, Boston, pp. 611–648.
- Snell, R.S., 2012. *The Digestive System*, in: Taylor, C. (Ed.), *Clinical Anatomy by Systems*. Lippincot William and Wilkins, Philadelphia, pp. 335–336.
- Søreide, K., Thorsen, K., Harrison, E.M., Bingener, J., Møller, M.H., Ohene-Yeboah, M., Søreide, J.A., 2015. *Perforated peptic ulcer*. *Lancet* 386, pp. 1288–1298. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)
- Stapfer, M., Selby, R.R., Stain, S.C., Katkhouda, N., Parekh, D., 2000. *Management of Duodenal Perforation After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Sphincterotomy* 232, pp. 191–198.
- Sumbayak, E.M., 2015. Tinjauan Pustaka Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *J. Kedokt. Meditek* 21, pp. 1–6.
- Sung Hwan Kim, Sang Soo Shin, Yong Yeon Jeong, Suk Hee Heo, Jin Woong Kim, H.K.K., 2009. *Gastrointestinal Tract Perforation: MDCT Findings according to the Perforation Sites* 10, pp. 63–70.

<https://doi.org/10.3348/kjr.2009.10.1.63>

Swinnen, J. et al., 2011. *Self-expandable metal stents for the treatment of benign upper GI leaks and perforations*. *YMGE* 73, pp. 890–899. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.12.019>

Utaal, M.S., Bali, S., Batra, P., Garg, N., 2017. *Clinical profile in cases of intestinal perforation*. *Int. Surg. J.* 4, pp. 1002–1008. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20170851>

V. Raman Muthusamy MD, K.J.C.M., 2015. Endoscopic Ultrasonography, in: C. J. Hawkey FMedSci, Jaime Bosch MD, PhD, Joel E. Richter MD, FACP, MACG, Guadalupe Garcia-Tsao MD, F.K.L.C.M. (Ed.), *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Wiley-Blackwell, New jersey, pp. 943–950.

Weale, R.D. Kong, V.Y. Bekker, W. Bruce, J.L. Oosthuizen, G.V. Laing, C., 2019. *Primary Repair of Duodenal Injuries: A Retrospective Cohort Study From a Major Trauma Centre in South Africa*. *Scand. J. Surg.* pp. 280–284. <https://doi.org/10.1177/1457496918822620>

Wei, J.J., Xie, X.P., Lian, T.T., Yang, Z.Y., Pan, Y.F., Lin, Z.L., Zheng, G.W., Zhuang, Z.H., 2019. *Over-the-scope-clip applications for perforated peptic ulcer*. *Surg. Endosc.* 33, pp. 4122–4127. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06717-x>

Yoshino, O., Health, A., Bendinelli, C., Hospital, J.H., 2013. Surgical Treatment of Duodenal Trauma, in: Di Saverio, S., Tugnoli, G., Catena, F., Ansaloni, L., N. (Ed.), *Trauma Surgery, Volume 2: Thoracic and Abdominal Trauma*. Springer US, New York, pp. 135–148. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-5459-2>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Penelitian



Gambar 1. Persiapan alat dan bahan



Gambar 2. Proses Operasi



Gambar 3. Pembuatan Perforasi Duodenum



Gambar 4. Proses Penjahitan *Interrupted*



Gambar 5. Proses Terminasi Dan Pengambilan Organ Duodenum



Gambar 6. Organ Duodenum



Gambar 7. Organ Duodenum Dimasukkan Pada BNF 10%



Gambar 8. Preparat Organ Duodenum

Lampiran 2. Hasil Pembacaan Jumlah Fibroblas Dan Skor Kepadatan Kolagen



LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI

SURAT KETERANGAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, Bagian Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang menerangkan bahwa mahasiswa di bawah ini :

Nama : Dimas Irfan Nabih
 NIM : 30101700051
 Fakultas/Universitas : FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG
 Judul Penelitian : PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK (JUMLAH FIBROBLAS DAN KEPADATAN KOLAGEN)

Telah melakukan pembacaan preparat di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari 2021 dengan hasil terlampir.

Demikian surat keterangan ini kami buat untuk digunakan sebagaimana perlunya.

Semarang, 30 Januari 2021

dr.Sumarno, Msi. Med, SpPA

Gambar 1. Surat Keterangan Laboratorium PA RSISA

LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI
HASIL PEMBACAAN

FIBROBLAS

KELOMPOK		LAPANG PANDANG				
		I	II	III	IV	V
K (-)	1	21	25	23	24	22
	2	25	22	24	22	24
k (+)	1	16	17	18	20	19
	2	20	18	21	19	20
	3	19	18	17	20	16
	4	15	17	19	20	18
	5	20	18	20	19	21
	6	19	21	18	20	17
p	1	14	16	15	14	16
	2	15	13	16	13	15
	3	13	14	13	15	14
	4	15	13	14	16	15
	5	13	15	15	14	13
	6	15	13	15	16	18

Semarang, 30 Januari 2021



dr. Sumarno, M.A., Med, Sp. PA

Gambar 2. Hasil Jumlah Fibroblas

RSI SULTAN AGUNG
ISLAMIC TEACHING HOSPITAL

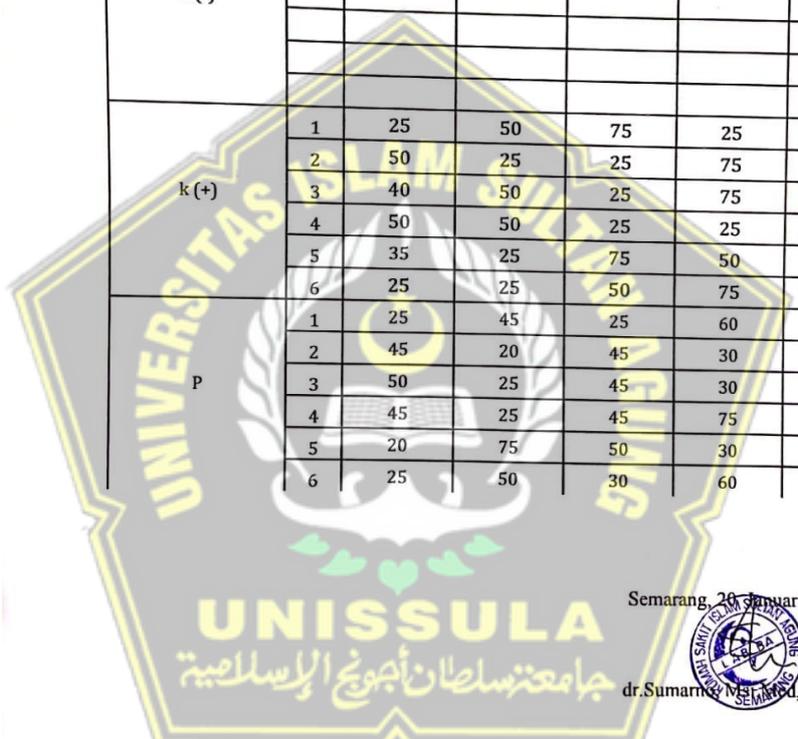
LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI
HASIL PEMBACAAN

KOLAGEN

KELOMPOK		LAPANG PANDANG				
		I	II	III	IV	V
K (-)	1	90	90	90	90	90
	2	90	80	90	85	80
k (+)	1	25	50	75	25	50
	2	50	25	25	75	50
	3	40	50	25	75	25
	4	50	50	25	25	75
	5	35	25	75	50	50
	6	25	25	50	75	50
P	1	25	45	25	60	25
	2	45	20	45	30	45
	3	50	25	45	30	45
	4	45	25	45	75	25
	5	20	75	50	30	25
	6	25	50	30	60	25

Semarang, 26 Januari 2021

dr. Sumarno, MS, MEd, Sp.PA



Gambar 3. Skor Kepadatan Kolagen

Lampiran 3. Ethical Clearance

**KOMISI BIOETIKA PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG**
Sekretariat : Gedung C Lantai I Fakultas Kedokteran Unissula
Jl. Raya Kaligawe Km 4 Semarang, Telp. 024-6583584, Fax 024-6594366

Ethical Clearance

No. 226/VII/2021/Komisi Bioetik

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, setelah melakukan pengkajian atas usulan penelitian yang berjudul :

**PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PERFORASI
DUODENUM
SECARA MIKROSKOPIK (Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen)**

Peneliti Utama : Dimas Irfan Nabith
Pembimbing : dr. Eko Setiawan, Sp.B
 : dr. H. Moch. Agus Suprijono, M.Kes
Tempat Penelitian : Laboratorium Biologi IBL (Integrated Biomedical Laboratory) FK UNISSULA, Semarang, Indonesia.

dengan ini menyatakan bahwa usulan penelitian diatas telah memenuhi prasyarat etik penelitian. Oleh karena itu Komisi Bioetika merekomendasikan agar penelitian ini dapat dilaksanakan dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki dan panduan yang tertuang dalam Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI tahun 2004.

Semarang, 30 Juli 2021

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan
Fakultas Kedokteran Unissula
Ketua,



(dr. Sofwan Dahlan, Sp.F(K))

Lampiran 4. Surat ijin penelitian



YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
 Jl. Raya Kaligawe Km.4 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584 (8 Sal) Fax (024) 6582455
 email : informasi@unissula.ac.id web : www.unissula.ac.id

FAKULTAS KEDOKTERAN

Bismillah Membangun Generasi Khaira Ummah

No : 0146/ SKRIPSI/SA-K/VIII/2021
 Lampiran :-
 Perihal : Surat Ijin Penelitian

FORM-SA-K-PSPK-078

Kepada : Yth. Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi (IBL) FK UNISSULA Semarang
 di_ _____
 Tempat

Assalamu'alaikum wr. wb.
 Dengan ini kami hadapkan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (Unissula) Semarang,

Nama : DIMAS IRFAN NABIH
 NIM : 30101700051
 Semester : VIII (Delapan)

Mohon diijinkan untuk melakukan Penelitian / Pengambilan Data di Bagian Laboratorium Biologi IBL Fakultas Kedokteran Unissula sebagai bahan penulisan Skripsi dengan judul :

PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK (Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Kolagen) Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar yang Ditatalaksana Menggunakan Teknik Jahitan Interrupted

Pembimbing I : dr. Eko Setiawan, Sp.B
 Pembimbing II : dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes

Demikian atas bantuan serta kerjasamanya diucapkan terima kasih.
 Wassalamu'alaikum wr. wb.

Semarang, 5 Agustus 2021
 Dekat FK Unissula,



Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF.
 NIK 210199049

Lampiran 5. Surat Keterangan Pembelian Hewan Penelitian



Bos Tikus

Animal center for research

Sumbersari RT.001 RW.001 Kemuning, Ngargoyoso Karanganyar 57793
Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia
Phone: +62. 81259551778 E-mail : sugino@duniakaca.com Website : www.duniakaca.com

Certificate Of Strains Wistar

<u>Peternak</u> <i>Breeder</i>	: CV. Dunia Kaca : CV. Dunia Kaca
<u>Jenis Hewan</u> <i>Type of Animal</i>	: Tikus Putih : White Rat
<u>Merek</u> <i>Brand</i>	: Bos Tikus : Bos Tikus
<u>Surat Keterangan Domisili Usaha</u> <i>Domicile of Business</i>	: Nomor 470 /40/I/ 2019 : Number 470/40/I/2019
<u>Surat Izin Usaha Perdagangan</u> <i>Business Licence</i>	: Nomor 912014331912 : Number 912014331912
<u>Surat Keterangan Budidaya</u> <i>Certificate of Cultivation</i>	: Nomor 524 /082.19/I/2019 : Number 524 /082.19/I/2019
<u>Nomor Surat Identifikasi Hewan (LIPI)</u> <i>Animal Identification Letter Number (LIPI)</i>	: Nomor B-2316 / IPH.1/KS.02.03/VI/2019 : Number B-2316 / IPH.1/KS.02.03/VI/2019
<u>Kode Identifikasi Galur</u> <i>Strains Identification Code</i>	: GW : GW
<u>Tanggal Identifikasi</u> <i>Date of Identification</i>	: 28 Juni, 2019 : June 28, 2019

Perhatian

Attention

Sertifikat yang asli dilengkapi dengan stempel basah CV. Dunia Kaca, dan dilampiri Sertifikat Kesehatan Hewan dari Dinas Peternakan dan Perikanan Kabupaten Karanganyar
The original certificate is equipped with a wet stamp CV. Dunia Kaca, and attached with an Animal Health Certificate from the Dinas Peternakan dan Perikanan Kabupaten Karanganyar



Sugino.,S.Farm , CV. Dunia Kaca

July 01, 2019
Date

Lampiran 6. Surat Keterangan Tikus Sehat



**PEMERINTAH KABUPATEN KARANGANYAR
DINAS PERTANIAN, PANGAN DAN PERIKANAN**

Alamat : Jln. KH. Samanhudi No. 02 Komplek Perkantoran Cangkakan, Karanganyar Kode Pos 57712
Telp. (0271) 494801, Fax. (0271) 494801. E-mail : dispertan@karanganyarkab.go.id

SURAT KETERANGAN KESEHATAN HEWAN (SKKH)

Nomor : 1075 / SKKH / XI / 2020

1. Nama Pengirim : CV. Dunia Kaca
2. Alamat Pengirim : Sumbersari Kemuning 01/ 01 Ngargoyoso, Karanganyar
3. Nama Penerima : Kiki B.W., Dimas I.N., Akmal S.P., Affiq M.S., Asa A.A., Wildan P.A.
4. Alamat Penerima : Universitas Islam Sultan Agung Semarang
5. Jenis/Identitas Alat Angkut : Mobil
6. Daerah Asal Hewan : Karanganyar
7. Daerah Tujuan : Semarang
8. Tanggal Keberangkatan : Nopember 2020

No	Jenis Hewan	Jenis Kelamin	Jumlah	Umur	Keterangan
1.	Tikus Putih	Jantan	56 Ekor	2 - 3 Bulan	

Bahwa pada saat pemeriksaan, hewan tersebut diatas tidak menunjukkan gejala klinis penyakit hewan tertentu sehingga dinyatakan dalam keadaan sehat.

Ditetapkan : di Karanganyar
Tanggal : 26 Nopember 2020

Pemeriksa
Dokter Hewan Kab. Karanganyar

Drh. FATKHUR RAKHMAN
NIP.19750729 200312 1 008

Mengetahui,
An. KEPALA DINAS PERTANIAN, PANGAN DAN PERIKANAN
KABUPATEN KARANGANYAR

u.b.
Kasi Kesehatan Hewan

HARTONO, S.P., MM
NIP.19660803 198403 1 009

Keterangan :

- Putih (ASLI) : Pemohon / Pelanggan
- Kuning (SALINAN) : Daerah Tujuan
- Biru (ARSIP) : Arsip
- Surat ini juga berlaku sebagai pengantar pengiriman ternak

Lampiran 7. Data Hasil Uji Deskriptif (Fibroblas)

Case Processing Summary

	kelompok	Valid		Cases Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasil	kontrol	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
	perlakuan	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%

Descriptives

hasil	kelompok	Statistic	Std. Error	
kontrol	Mean	18.667	.3412	
	95 % Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17.789	
		Upper Bound	19.544	
	5 % Trimmed Mean	18.663		
	Median	18.500		
	Variance	.699		
	Std. Deviation	.8359		
	Minimum	17.8		
	Maximum	19.6		
	Range	1.8		
	Interquartile Range	1.7		
	Skewness	.216	.845	
	Kurtosis	-2.680	1.741	
	perlakuan	Mean	14.533	.2459
95 % Confidence Interval for Mean		Lower Bound	13.901	
		Upper Bound	15.165	
5 % Trimmed Mean		14.526		
Median		14.500		
Variance		.363		
Std. Deviation		.6022		
Minimum		13.8		
Maximum		15.4		
Range		1.6		
Interquartile Range		1.2		
Skewness		.281	.845	
Kurtosis		-1.023	1.741	

Lampiran 8. Hasil Uji Normalitas (fibroblas)

Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hasil kontrol	.287	6	.132	.822	6	.092
perlakuan	.145	6	.200*	.971	6	.901

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 9. Hasil Uji Homogenitas Dan Uji T (fibroblas)

T-Test

Group Statistics				
kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
hasil kontrol	6	18.667	.8359	.3412
perlakuan	6	14.533	.6022	.2459

Independent Samples Test										
hasil		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
hasil	Equal variances assumed	2.759	.128	9.828	10	.000	4.1333	.4206	3.1962	5.0704
	Equal variances not assumed			9.828	9.089	.000	4.1333	.4206	3.1833	5.0833

Lampiran 10. Hasil Uji Deskriptif (kolagen)

Case Processing Summary						
kelompok	N	Valid		Missing		Total
		N	Percent	N	Percent	
hasil kontrol	6	6	100.0%	0	0.0%	6
perlakuan	6	6	100.0%	0	0.0%	6

Descriptives

kelompok		Statistic	Std. Error
hasil	kontrol	Mean	45.00
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	43.67
		Upper Bound	46.33
	5% Trimmed Mean	45.00	
	Median	45.00	
	Variance	1.600	
	Std. Deviation	1.265	
	Minimum	43	
	Maximum	47	
	Range	4	
	Interquartile Range	1	
	Skewness	.000	.845
	Kurtosis	2.500	1.741
	perlakuan	Mean	38.83
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	36.23
		Upper Bound	41.44
5% Trimmed Mean		38.76	
Median		38.50	
Variance		6.167	
Std. Deviation		2.483	
Minimum		36	
Maximum		43	
Range		7	
Interquartile Range		4	
Skewness		.871	.845
Kurtosis		.735	1.741

Lampiran 11. Hasil Uji Normalitas (Kolagen)

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
kelompok		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hasil	kontrol	.333	6	.036	.827	6	.101
	perlakuan	.153	6	.200*	.957	6	.794

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 12. Hasil Uji Homogenitas Dan Uji T (kolagen)

T-Test

Group Statistics				
kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
hasil kontrol	6	45.00	1.265	.516
perlakuan	6	38.83	2.483	1.014

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
hasil	Equal variances assumed	2.552	.141	5.420	10	.000	6.167	1.138	3.632	8.702
	Equal variances not assumed			5.420	7.431	.001	6.167	1.138	3.508	8.826

Lampiran 13. Surat Keterangan Selesai Penelitian.



UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY
 FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112
 Tel. +62246583584, email: ibl@unissula.ac.id

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

SURAT KETERANGAN
No. 170/IBL-FK-SA/I/2021

Yang Bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D.
 Jabatan : Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula

Menerangkan bahwa :

Nama Peneliti : Affiq Miftah Salsabil (30101700005)
 Anggota : Akmal Siradi Prahendra (30101700011)
 Kiki Bangun Wijaya (30101700088)
 Wildan Praga Abdillah (30101700174)
 Dimas Irfan Nabih (30101700051)
 Asa Akbar Ahmad (30101700029)

Fakultas : Kedokteran
 Universitas : Islam Sultan Agung

Judul : Perbandingan Derajat Trauma 2 dan 3 Dalam Penyembuhan Luka Perforasi Duodenum Secara Makroskopik (Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar yang Diterapi Menggunakan Teknik Jahitan Interrupted)

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, untuk menunjang penyusunan Tugas Akhir (Skripsi) ataupun Laporan Penelitian. Adapun penelitian dilakukan pada November 2020 s.d. Januari 2021. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Semarang, 27 Januari 2021
 Mengetahui,
 Kepala Lab. Biomedik Terintegrasi
 Fakultas Kedokteran Unissula


dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D
 NIK.210111136

Lampiran 14. Surat Keterangan Keterlibatan Penelitian.



UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY
FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112
 Tel. +62246583584, email: ibl@unissula.ac.id

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

SURAT KETERANGAN KETERLIBATAN PENELITIAN

Nomor : 170 /IBL-K-SA/I/2021
 Lampiran :-

Assalamu'alaikum wr. wb.

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama dan NIM : Affiq Miftah Salsabil / 30101700005

Menerangkan bahwa Penelitian atas nama :

Nama : Akmal Siradj Prahendra

NIM : 30101700011

Judul : Efektivitas Teknik Jahitan *Continuous* Terhadap Gambaran Makroskopis Penyembuhan Luka Perforasi Duodenum Studi Eksperimental Pada Tikus Galur Wistar

Nama : Kiki Bangun Wijaya

NIM : 30101700088

Judul : Efektivitas Teknik Penjahitan *Continuous* Terhadap Penyembuhan Perforasi Duodenum Secara Mikroskopis (Jumlah Fibroblas Dan Kepadatan Kolagen) Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Dengan Penjahitan Perforasi Duodenum Tanpa *Pyloric Exclusion*

Nama : Wildan Praga Abdillah

NIM : 30101700174

Judul : Efektivitas Teknik Jahitan *Figure Of Eight* Terhadap Gambaran Makroskopis Penyembuhan Perforasi Duodenum (Studi Analitik, Eksperimental Pada Tikus Wistar)

Nama : Dimas Irfan Nabih

NIM : 30101700051

Judul : Pengaruh Derajat Trauma Terhadap Penyembuhan Luka Perforasi Duodenum Secara Mikroskopik

Nama : Asa Akbar Ahmad

NIM : 30101700029

Judul : Pengaruh Penjahitan *Figur Of Eight* Terhadap Penyembuhan Perforasi Duodenum Secara Mikroskopis

Merupakan bagian dari penelitian yang berjudul Perbandingan Derajat Trauma 2 dan 3 Dalam Penyembuhan Luka Perforasi Duodenum Secara Makroskopik (Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar yang Diterapi Menggunakan Teknik Jahitan Interrupted). Penelitian tersebut telah selesai pelaksanaannya di Laboratorium Biomedik Terintegrasi. Demikian surat keterangan ini saya sampaikan. Atas perhatiannya disampaikan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Semarang, 27 Januari 2021
 Ketua Peneliti

Affiq Miftah Salsabil / 30101700005

Lampiran 15. Surat Keterangan Bebas Pinjam Laboratorium.

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PUS-009
	Form Surat Bebas Laboratorium	Tgl Berlaku	15 September 2014
		No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

SURAT KETERANGAN BEBAS PINJAM LABORATORIUM

Nomor: 054 /P-FK/ II / 2021

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Menerangkan bahwa:

Nama : DIMAS IRFAN NABIH
 NIM : 30101700051
 Progdi : Kedokteran Umum/ Farmasi/ Kebidanan/ S2-Biomedik (*)
 Keterangan : Wisuda / Sumpah

Tidak memiliki tanggungan peminjaman maupun pembayaran di Laboratorium Biomedik Terintegrasi (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Semarang, 01 Februari 2021
 Ka. IBL FK UNISSULA

*) Coret yang tidak perlu

dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PUS-009
	Form Surat Bebas Laboratorium	Tgl Berlaku	15 September 2014
		No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

SURAT KETERANGAN BEBAS PINJAM LABORATORIUM

Nomor: 054 /P-FK/ II / 2021

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Menerangkan bahwa:

Nama : DIMAS IRFAN NABIH
 NIM : 30101700051
 Progdi : Kedokteran Umum/ Farmasi/ Kebidanan/ S2-Biomedik (*)
 Keterangan : Wisuda / Sumpah

Tidak memiliki tanggungan peminjaman maupun pembayaran di Laboratorium Biomedik Terintegrasi (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Semarang, 01 Februari 2021
 Ka. IBL FK UNISSULA

*) Coret yang tidak perlu

dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D

Lampiran 16. Surat Undangan Ujian hasil

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PPSK-018
		Tgl Berlaku	01 Oktober 2013
	Form Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

No : 037/Skripsi-UH/FK/VIII/2021
 Hal : Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi
 Lamp : 1 lembar

Kepada Yth. 1. dr. Bambang Sugeng Sp.B (Ketua)
 2. dr. Afridatul Luailiyah MHPE (Anggota)
 3. dr. Eko Setiawan Sp.B (Anggota)
 4. dr. Moch. Agus Suprijono M.Kes (Anggota)

Penguji Skripsi FK UNISSULA
 di
 Semarang

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat,

Bersama ini kami hadapkan mahasiswa sesuai yang tercantum di bawah ini :

Nama : DIMAS IRFAN NABIH
 NIM : 30101700051
 Judul Skripsi : PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA
 PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK

Untuk dapat diuji pada waktu yang telah disepakati oleh mahasiswa ybs dengan ketiga/keempat Penguji. Adapun untuk memperlancar pelaksanaan ujian, para penguji dimohon untuk dapat hadir tepat waktu.

Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 07 Agustus 2021

Ka. Unit Skripsi,

Dr. Rita Kartika Sari, SKM, MKes

Gambar 1. Lembar Pertama Surat Undangan Ujian Hasil

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PPSK-019
		Tgl Berlaku	01 Oktober 2013
	Surat Keterangan Pelaksanaan Ujian Hasil Penelitian Skripsi	No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

No. HP Mahasiswa : 085878310470

Yang bertanda tangan di bawah ini, adalah Tim Penguji Skripsi untuk mahasiswa :

Nama	: DIMAS IRFAN NABIH
NIM	: 30101700051
Judul Skripsi	: PENGARUH DERAJAT TRAUMA TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PERFORASI DUODENUM SECARA MIKROSKOPIK

Menyatakan persetujuan untuk menguji mahasiswa tersebut, pada :

Hari / Tgl	: Rabu/11 Agustus 2021
Pukul	: 07:00
	Shift I (06.30 - 08.10) Shift II (08.10 - 09.50) Shift III (09.50 - 11.30) Shift IV (13.00 - 14.40) Shift V (14.40 - 16.40)
Tempat	: Zoom Meeting

TIM PENGUJI

1	dr. Bambang Sugeng Sp.B
2	dr. Afridatul Luailiyah MHPE
3	dr. Eko Setiawan Sp.B
4	dr. Moch. Agus Suprijono M.Kes

Catatan :

1 lembar surat keterangan ini (yang sudah ditandatangani seluruh penguji) diserahkan ke sekretariat pada saat melaporkan waktu ujian yang sudah disepakati (paling lambat 2 hari sebelum ujian). Tanpa itu, ujian bagi mahasiswa ybs tidak akan dipersiapkan.

Gambar 2. Lembar Kedua Surat Undangan Ujian Hasil