

**KOMBINASI SUPLEMENTASI OMEGA 3 DENGAN
RESTRIKSI KALORI TERHADAP PENYEMBUHAN
LUKA BAKAR PADA TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

Kajian Pada VEGF dan Re-epitelisasi

***THE COMBINATION OF OMEGA-3 SUPPLEMENTATION AND
CALORIE RESTRICTION IN BURN WOUND HEALING IN
SPRAGUE DAWLEY MOUSE***

A Study On VEGF and Re-epithelialization



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**Doglas Rama Bayu Ardha
22010118410003**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2019**

TESIS

**KOMBINASI SUPLEMENTASI OMEGA 3 DENGAN RESTRIKSI
KALORI TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA BAKAR PADA TIKUS
SPRAGUE DAWLEY**

Kajian Pada VEGF dan Re-epitelisasi

Disusun Oleh :

dr. Doglas Rama Bayu Ardha

22010118410003

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 26 Desember

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc, PhD, Sp.ParK

dr. Erik Prabowo, M.Si.Med, Sp.B-KBD

NIP.194703121976031001

NIP.197801252012121001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M. Kes, Sp. B, K(Onk)

NIP. 197501242008011006

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur – unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 04 Desember 2019

dr. Doglas Rama Bayu Ardha

22010118410003

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Doglas Rama Bayu ardha
NIM : 22010118410003
Tempat / Tanggal Lahir : Ponorogo / 17 Agustus 1983
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Sawoo 3 : lulus tahun 1996
2. SLTP Negeri 1 Ponorogo : lulus tahun 1999
3. SMU Negeri 1 Ponorogo : lulus tahun 2002
4. FK Universitas Sultan Agung : lulus tahun 2010
5. Magister Ilmu Biomedik FK Undip : 2018 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter PTT Daerah Kabupaten Ponorogo (2011-2014)
2. Dokter CPNS Di PKM Ngrayun Kab Ponorogo (2014-2015)
3. Dokter PNS Di PKM Ngrayun Kab Ponorogo (2014-2016)
4. Dokter PNS Di PKM Ngrandu Kab Ponorogo (2016-2017)
5. Kepala Puskesmas Di PKM Bondrang Kab Ponorogo (2017-2018)

D. Riwayat Keluarga

Istri : Septiana Ayungtyas S.E

Anak : Carlito zahir Adhigana

: Carlita Valenina Maheswari

Nama Orang Tua

Ayah : Wagiran

Ibu : Endang Widiastutik

Ayah Mertua : Mulyaji

Ibu Mertua : Hayu Budiastuti

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Kombinasi Suplementasi Omega 3 dengan Restriksi Kalori Terhadap **Penyembuhan** Luka Bakar Pada Tikus *Sprague Dawley* Kajian Pada VEGF dan Re ephitelisasi”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, bedah plastik, farmakologi, dan histologi.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp. S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2017 – sekarang).
3. Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc, PhD, Sp.ParK, pengajar sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini.
4. dr. Erik Prabowo, M.Si.Med, Sp.B-KBD, pengajar sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini.

5. dr. Nani Maharani, M.Si.Med, PhD dan Dr. dr. Selamat Budijitno, M.Si.Med, Sp.B, Sp.B(K)-Onk selaku tim penguji dalam tesis ini.
6. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
7. Segenap teman-teman mahasiswa Ilmu Biomedik Juli 2018, khususnya teman-teman PPDS Bedah angkatan 70, yang telah membantu penulis dalam penelitian, pencarian sumber pustaka hingga membantu penyusunan tesis.
8. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
9. Pimpinan dan staf Bagian Biokimia Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian ini untuk menyelesaikan tesis ini.
10. Staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang atas bantuan dalam pewarnaan preparat hasil penelitian tesis ini.
11. Staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang atas bantuan dalam pembuatan, pewarnaan dan pembacaan preparat hasil penelitian tesis ini.

12. Orang tua, Istri tercinta, Bapak dan Ibu mertua dan anak-anak tercinta
terimakasih atas dukungan dan doanya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini,

Semarang, Desember 2019

Doglas Rama Bayu Ardha

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
ABSTRAK	xv
BAB I.....	Error! Bookmark not defined.
PENDAHULUAN.....	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.2.1 Masalah Umum	Error! Bookmark not defined.
1.2.2 Masalah Khusus	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan Umum	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan Khusus	Error! Bookmark not defined.
1.4. Manfaat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.5. Originalitas	Error! Bookmark not defined.
BAB II	Error! Bookmark not defined.
TINJAUAN PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
2.1 Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
2.2 Proses Penyembuhan Luka	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Fase Inflamasi	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Fase Proliferasi	Error! Bookmark not defined.
2.2.3 Fase <i>Remodelling</i>	Error! Bookmark not defined.
2.3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	Error! Bookmark not defined.
2.4 Re-epitelisasi	Error! Bookmark not defined.
2.5 Restriksi Kalori	Error! Bookmark not defined.
2.6 Omega 3	Error! Bookmark not defined.
2.7 Peran Restriksi Kalori Terhadap Penyembuhan Luka ..	Error! Bookmark not defined.

2.8 Peran Omega 3 Terhadap Penyembuhan Luka	Error! Bookmark not defined.
2.9 Kerangka Teori	Error! Bookmark not defined.
2.10 Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
2.11 Hipotesis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
2.10.1 Hipotesis Mayor.....	Error! Bookmark not defined.
2.10.2 Hipotesis Minor.....	Error! Bookmark not defined.
BAB III	Error! Bookmark not defined.
METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.1.1. Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.2 Ruang Lingkup	Error! Bookmark not defined.
3.2.1 Ruang lingkup disiplin ilmu	Error! Bookmark not defined.
3.2.2 Ruang lingkup tempat dan waktu	Error! Bookmark not defined.
3.3 Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.1 Variabel Bebas	Error! Bookmark not defined.
3.3.2 Variabel Tergantung	Error! Bookmark not defined.
3.4 Definisi operasional	Error! Bookmark not defined.
3.5 Cara Pengumpulan Data	Error! Bookmark not defined.
3.5.1 Proses Pembuatan Larutan Omega 3	Error! Bookmark not defined.
3.5.2 Prosedur Restriksi Kalori.....	Error! Bookmark not defined.
3.5.3 Prosedur Induksi Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
3.5.4 Pengambilan <i>Skin Graft</i> dan Sampel Histopatologi ...	Error! Bookmark not defined.
3.5.6 ELISA	Error! Bookmark not defined.
3.7 Pengolahan dan Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
3.7.1 Pengolahan Data	Error! Bookmark not defined.
3.7.2 Analisis Data.....	Error! Bookmark not defined.
3.7.3 Interpretasi Data.....	Error! Bookmark not defined.
3.8 Persyaratan Etik Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB IV	Error! Bookmark not defined.
HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.2 Kadar VEGF	Error! Bookmark not defined.
4.2.1 Uji Statistik Kadar VEGF	Error! Bookmark not defined.
4.3 Reepetilisasi Luka bakar	Error! Bookmark not defined.

4.3.1 Gambaran Mikroskopik Reepetilisasi Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
4.3.2 Uji Statistik Reepetilisasi Luka Bakar ...	Error! Bookmark not defined.
BAB V	Error! Bookmark not defined.
PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
BAB VI	Error! Bookmark not defined.
KESIMPULAN DAN SARAN	Error! Bookmark not defined.
6.1 Kesimpulan	Error! Bookmark not defined.
6.2 Saran	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
LAMPIRAN	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian.....	9
Tabel 2. Klassifikasi Derajat Kedalam Luka Bakar	11
Tabel 3. Definisi Operasional.....	32
Tabel 4 Hasil Dan Analisa Data Berat Badan Tikus.....	39
Tabel 5. Perbedaan Kadar VEGF dari Masing-Masing Kelompok dengan Menggunakan ELISA (Uji <i>One Way ANOVA</i>).....	40
Tabel 6. Perbandingan Re-Epitelisasi Luka Bakar dari Masing-Masing Kelompok Dengan Pemeriksaan Mikroskopik (Uji <i>Kruskall Wallis</i>).....	43
Tabel 7. <i>Post Hoc Test Mann-Whitney</i> Re-epitelisasi Luka Bakar.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kedalaman Luka Bakar	11
Gambar 2. Luka Bakar Epidermal	12
Gambar 3. Luka Bakar Superficial Dermal.....	13
Gambar 4. Luka Bakar Mid Dermal	14
Gambar 5. Luka Bakar <i>Deep Dermal/ Full Thickness</i>	14
Gambar 6. Zona Luka Bakar.....	15
Gambar 7. Pembagian Luas Area Tubuh Berdasarkan <i>Rule of Nine</i>	17
Gambar 8. Fase Penyembuhan Luka	19
Gambar 9. Kerangka Teori.....	28
Gambar 10. Kerangka Konsep.....	28
Gambar 11. Alur Penelitian.....	36
Gambar 12. Proses Pembuatan Luka Bakar Pada Hari Ke-1.....	40
Gambar 13. Grafik Kadar VEGF dari Masing-Masing Kelompok.....	41
Gambar 14. Gambar Mikroskopik HE Re-epitelisasi Luka Bakar Masing- Masing Kelompok.....	42
Gambar 15. Grafik Boxplot Perbandingan Perbaikan Luas Luka Bakar Masing-Masing Kelompok.....	43

DAFTAR SINGKATAN

Ang-1	: Angiopoietin-1
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblas Growth Factor</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
FGF	: <i>Fibroblas Growth Factor</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
HIF	: <i>Hypoxia Induced Factor</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
INF	: <i>Interferon</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TIE-2	: <i>Tyrosine Kinase with Immunoglobulin-like and EGF-like Domains 2</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinase</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VBM	: <i>Vascular Base Membrane</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Cedera sel yang luas pada luka bakar akan melepaskan banyak mediator inflamasi. Respon tubuh yang berlebihan pada keadaan tersebut akan memperberat kerusakan sel yang sudah terjadi. Nutrisi yang kurang dan infeksi akan menyebabkan luka bakar berakhir menjadi luka kronis yang membutuhkan penanganan lebih rumit. Suplementasi omega 3 mungkin dapat membantu penyembuhan luka bakar.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley*, diinjau dari kadar Vascular endothelial growth factor (VEGF) dan derajat re-epitelisasi.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang dilakukan pada 24 tikus yang terbagi menjadi 4 kelompok: kelompok kontrol (K1), kelompok restriksi kalori (P1), kelompok suplementasi Omega 3 (P2), dan kelompok kombinasi suplementasi omega 3 dan restriksi kalori (P3). Suplementasi Omega 3 diberikan dalam bentuk kombinasi yang terdiri dari minyak kedelai 30%, trigliserida rantai sedang 30%, minyak zaitun 25%, dan minyak ikan 15%, dengan dosis 2 g/kgBB/hari. Kelompok restriksi kalori mendapatkan makanan 40% lebih sedikit daripada kelompok kontrol.

Hasil: Kadar VEGF antar kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$; One-way Anova), dengan kadar tertinggi didapatkan pada kelompok kombinasi suplementasi omega 3 dan restriksi kalori (P3). Perbedaan bermakna juga tampak pada perbaikan luas re-epitelisasi, di mana kelompok P3 menunjukkan area re-epitelisasi yang terluas ($p < 0,05$; Kruskal Wallis), namun tidak berbeda bermakna dibanding kelompok suplementasi omega 3 saja ($p = 0,262$).

Kesimpulan: Kombinasi suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori berpengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley*.

Kata kunci : *Penyembuhan Luka bakar, Sprague Dawley, Omega 3, Restriksi Kalori*

ABSTRACT

Background: Extensive cell injury in burns will release many inflammatory mediators. Excessive body response to these conditions will aggravate cell damage that has already occurred. Poor nutrition and infection will add up to the severity, and cause burns to end up becoming chronic wounds that require more complicated handling. Omega 3 supplementation may help with healing burns.

Objective: To determine the effect of a combination of omega-3 supplementation with calorie restriction on burn injury healing process in Sprague-Dawley rats, in terms of VEGF and re-epithelialization.

Methods: This is an experimental study, conducted on 24 rats, which were divided into 4 groups: control group (K1), caloric restriction (P1), Omega 3 supplementation (P2), and omega 3 supplementation plus calorie retention (P3). Omega 3 supplement consisted of soybean oil (30%), medium-chain triglycerides (30%), olive oil (25%), and fish oil (15%). The caloric restriction group received 40%-less of calorie compared to control group.

Results: The VEGF level between groups showed a significant difference ($p < 0.05$; One-way Anova), with the highest level of VEGF was found in the combination group (P3). The width of re-epitelization area were also shown to be significantly different among groups ($p < 0.05$; Kruskal Wallis), of which the combination group (P3) showed the widest re-epitelization area, but not significantly different compared to the Omega-3 supplementation-only group ($p = 0.262$).

Conclusion: The combination of omega-3 supplementation with calorie restriction has a significant effect on the healing of burns in Sprague-Dawley rats.

Keywords: *Burn Healing, Sprague Dawley, Omega 3, Calorie Restriction*