

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

Kajian Pada TNF-Alfa dan Perbaikan Luas Luka Bakar

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

A Study on TNF-Alpha and Large Burn Healing



Tesis

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

Magister Ilmu Biomedik

**Erwin Wibowo
22010118410010**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2019**

LEMBAR PENGESAHAN

**KOMBINASI SUPLEMENTASI OMEGA 3 DENGAN RESTRIKSI KALORI
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA BAKAR PADA TIKUS SPRAGUE DAWLEY**
Kajian Pada TNF-Alfa dan Perbaikan Luas Luka Bakar

Disusun Oleh :

dr. Erwin Wibowo

22010118410010

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, 26 Desember 2019

dr. Erwin Wibowo

22010118410010

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Erwin Wibowo
NIM : 22010118410010
Tempat / Tanggal Lahir : Medan / 15 Desember 1984
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Amal Luhur Medan : lulus tahun 1996
2. SLTP Negeri 1 Pekanbaru : lulus tahun 1999
3. SMU Negeri 20 Bandung : lulus tahun 2002
4. FK Universitas Trisakti Jakarta : lulus tahun 2009
5. Magister Ilmu Biomedik FK Undip : 2018 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter PTT Kabupaten Merangin Jambi (2010-2012)
2. Dokter Kebun PT SMART Tbk, Jambi (2010-2013)
3. Dokter Umum (PTT) Puskesmas Sribhawono, Kab. Lampung Timur, Lampung (2013-2014)
4. Onsite, Onshore dan Offshore Doctor PT Tirta Medical Center (2014-2015)
5. East Regional doctor Cargill Poliplant Group, Ketapang Kalimantan Barat (2015)
6. Head doctor PT Well Harvest Winning Alumina Refinery Ketapang, Kalimantan Barat (2015-2018)

D. Riwayat Keluarga

Istri : Selly Andini Surya S.IP
Anak : Daffa Arkhan Aqili
: Kaffatan Salahudin Al-aslam

Nama Orang Tua

Ayah : Muhammad Taufik Ridha
Ibu : Irwana
Kakak kandung : Erlin Kumala Sari
Ayah Mertua : Eddy Wijaya
Ibu Mertua : Alm. Yulhenny

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 Peneymbuhan Luka Bakar Pada Tikus *Sprague Dawley* Kajian Pada TNf-Alfa dan Perbaikan Luas Luka Bakar”.

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 Mertua, kakak dan anak-anak tercinta penulis atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
13. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan tesis ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

Erwin Wibowo

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	2
PERNYATAAN.....	3
RIWAYAT HIDUP	4
KATA PENGANTAR.....	5
DAFTAR ISI	6
DAFTAR TABEL.....	10
DAFTAR GAMBAR.....	11
DAFTAR SINGKATAN	12
Abstrak.....	13
Abstract.....	14
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.
2.1.1 Penilaian Luas Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 Derajat atau Kedalaman Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Patofisiologi luka bakar	Error! Bookmark not defined.

2.2 Proses Penyembuhan Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Fase inflamasi	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Fase proliferasi dan akumulasi matriks	Error! Bookmark not defined.
2.2.3 Fase remodeling.....	Error! Bookmark not defined.
2.3 Nutrisi dan Penyembuhan Luka	Error! Bookmark not defined.
2.4 Omega 3.....	Error! Bookmark not defined.
2.5 Peran Omega 3 Terhadap Penyembuhan Luka	Error! Bookmark not defined.
2.6 Restriksi Kalori.....	Error! Bookmark not defined.
2.7 Peran Restriksi Kalori Terhadap Penyembuhan Luka.....	Error! Bookmark not defined.
2.8 Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-alfa).....	Error! Bookmark not defined.
2.9 Perbaikan Luas Penyembuhan Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
2.10 Kerangka Teori	Error! Bookmark not defined.
2.11 Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
2.12 Hipotesis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
2.12.1 Hipotesis Mayor.....	Error! Bookmark not defined.
2.12.2 Hipotesis Minor	Error! Bookmark not defined.
BAB III.....	Error! Bookmark not defined.
METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Ruang lingkup penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.1.1 Ruang lingkup disiplin ilmu	Error! Bookmark not defined.
3.1.2 Ruang lingkup tempat	Error! Bookmark not defined.
3.1.3 Ruang lingkup waktu.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.4 Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.4.1 Variabel Bebas.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.2 Variabel Tergantung.....	Error! Bookmark not defined.
3.5 Definisi operasional	Error! Bookmark not defined.
3.6 Bahan dan Alat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.6.1 Induksi Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
3.6.2 Proses Pembuatan Larutan Omega 3.....	Error! Bookmark not defined.
3.7 Pelaksanaan Penelitian	Error! Bookmark not defined.

3.7.1 Perlakuan Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
3.7.2 Pemberian Suplementasi Omega 3	Error! Bookmark not defined.
3.7.3 Prosedur Restriksi Kalori.....	Error! Bookmark not defined.
3.7.4 Prosedur Pengukuran dan Perawatan Luka	Error! Bookmark not defined.
3.7.5 ELISA.....	Error! Bookmark not defined.
3.8 Alur Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.9 Pengolahan dan Analisis Data.....	Error! Bookmark not defined.
3.9.1 Pengolahan Data.....	Error! Bookmark not defined.
3.9.2 Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
3.9.3 Interpretasi Data.....	Error! Bookmark not defined.
3.10 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 TNF Alfa.....	Error! Bookmark not defined.
4.2.1 Uji Statistik Kadar TNF Alfa	Error! Bookmark not defined.
4.3 Perbaikan Luas Luka bakar	Error! Bookmark not defined.
4.3.1 Gambaran Mikroskopik Perbaikan Luas Luka Bakar	Error! Bookmark not defined.
4.3.2 Uji Statistik Perbaikan Luas 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.....	7
Tabel 2. Klasifikasi Derajat Kedalaman Luka Bakar.....	13
Tabel 3. Definisi Operasional.....	39
Tabel 4. Hasil dan Analisa Data Berat Badan Tikus	47
Tabel 5. Perbandingan Kadar TNF Alfa <i>Kruskall Wallis</i>.....	48
Tabel 6. <i>Post Hoc Test Mann-Whitney</i> Kadar TNF alfa.....	49
Tabel 7. Perbandingan Perbaikan Luas Luka Bakar <i>Kruskall Wallis</i>.....	51
Tabel 8. <i>Post Hoc Test Mann-Whitney</i> Perbaikan Luas Luka Bakar.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Palmar Area untuk Luka Bakar Kecil.....	10
Gambar 2. <i>Rule of Nine</i> Dewasa dan Anak.....	10
Gambar 3. Metode Lund Browder Chart.....	11
Gambar 4. Kedalaman Luka Bakar.....	12
Gambar 5. Luka Bakar Epidermal.....	13
Gambar 6. Luka Bakar Superfisial Dermal.....	14
Gambar 7. Luka Bakar Mid Dermal.....	15
Gambar 8. Luka Bakar <i>Deep</i> Dermal / <i>Full Thickness</i>	16
Gambar 9. Klasifikasi Kedalaman Luka Bakar.....	17
Gambar 10. Tahap-tahap Penyembuhan Luka.....	20
Gambar 11. Pengaruh Nutrisi Terhadap Sistem Imun.....	25
Gambar 12. Kerangka Teori.....	34
Gambar 13. Kerangka Konsep.....	35
Gambar 14. Skema Rancangan Penelitian.....	37
Gambar 15. Alur Penelitian.....	45
Gambar 16. Proses pembuatan luka bakar pada hari ke-1.....	48
Gambar 17. Grafik boxplot kadar TNF Alfa	49
Gambar 18. Gambar mikroskopik HE luas luka bakar.....	51
Gambar 19. Grafik boxplot perbandingan perbaikan luas luka bakar.....	52

DAFTAR SINGKATAN

ANZBA	: <i>Australian & New Zealand Burn Association</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblas Growth Factor</i>
DALYs	: <i>Disability-adjusted life years</i>
DAG	: <i>Diaglycerids</i>
DHA	: <i>Dokosaheksaenoat</i>
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ELISA	: <i>enzymed linked immunoabsorbent assay</i>
EPA	: <i>Eikosapentaenoat</i>
FGF	: <i>Fibroblas Growth Factor</i>
HE	: <i>Hematoxyline-Eosin</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
INF	: <i>Interferon</i>
LNA	: <i>Asam Linolenat</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SIRT 1	: <i>Sirtuin 1</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Responce System</i>
SMOF	: <i>soy bean oil, medium chain tryglyceride, olive oil dan fish oil</i>
TBSA	: <i>Total Body Surface Area</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</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>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

Kombinasi Suplementasi Omega 3 dengan Kalori Restriksi Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Tikus *Sprague Dawley* Kajian Pada Tumor Nekrosis Faktor - Alfa dan Perbaikan Luas Luka Bakar

Erwin Wibowo¹, Edi Dharmana², Erik Prabowo², Nani Maharani², Selamat Budijitno²

¹) Mahasiswa S2 Biomedik – Residen Bedah Umum FK UNDIP/ RSUP dr. Kariadi, Semarang

²) Staf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Abstrak

Latar Belakang: Luka bakar merupakan masalah klinis dengan komplikasi yang sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Omega 3 memiliki efek anti inflamasi dan restriksi kalori memiliki efek anti oksidan yang diduga mampu mempercepat proses penyembuhan pada luka. Dengan demikian, kombinasi suplementasi Omega 3 dan restriksi kalori diharapkan dapat membantu dalam proses penyembuhan luka bakar yang dapat ditinjau dari kadar TNF Alfa dan perbaikan luas luka bakar.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus *Sprague Dawley* ditinjau dari kadar TNF alfa dan perbaikan luas luka bakar.

Metode: Penelitian eksperimental dengan desain “*Randomized post test with control group*” pada tikus yang diberikan luka bakar pada punggungnya. Random alokasi dilakukan untuk membagi tikus *Sprague Dawley* dalam 4 kelompok. Data dianalisis dan diolah menggunakan uji hipotesis *Kruskall Wallis - Post Hoc test Mann-Whitney*.

Hasil: Kadar rerata TNF Alfa pada kelompok K, P1, P2, dan P3 adalah 581,16pg/mL, 726,96pg/mL, 116,87pg/mL dan 100,26pg/mL dengan $p < 0,001$. Ukuran luas luka bakar rerata pada kelompok K, P1, P2 dan P3 adalah 2486,45 μm^2 , 2569,15 μm^2 , 1595,50 μm^2 dan 1151,14 μm^2 dengan $p < 0,001$. *Post Hoc test* kadar TNF alfa dan luas luka bakar menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok kecuali kelompok P2 dengan P3.

Kesimpulan: Kombinasi pemberian suplementasi omega 3 dengan restriksi kalori dapat menurunkan kadar TNF Alfa dan memperkecil ukuran luas luka bakar secara bermakna

Kata Kunci: penyembuhan luka, Omega 3, Kalori restriksi, TNF Alfa

The Combination of Omega-3 Supplementation with Calorie Restriction in Burn Wound Healing in Sprague Dawley Mouse A Study on Tumor Necrosis Factor Alpha and Large Burn Healing

Erwin Wibowo¹, Edi Dharmana², Erik Prabowo²

1) Biomedical Student -General Surgery Resident FK UNDIP / RSUP dr. Kariadi, Semarang

2) Staff of the Diponegoro University Medical School, Semarang

Abstract

Background: Burns are clinical problem with complications that often cause morbidity and mortality. Omega 3 has an anti-inflammatory effect and calorie restriction has an anti-oxidant effect which is thought to accelerate the healing process in wounds. Thus, the combination of Omega 3 supplementation and calorie restriction is expected to help in the process of healing burns that can be viewed from the level of tumor necrosis factor alpha and large burn healing.

Objective: To determine the effect of omega 3 supplementation and calorie restriction on burn healing in Sprague Dawley rats in terms of TNF alpha levels and burn area improvement

Methods: This study an experimental study with design of “randomized post test with control group” in rats given burns to their backs. Random allocation was made to divide Sprague Dawley rats into 4 groups. Data were analyzed and processed using the Kruskall Wallis - Post Hoc Mann-Whitney hypothesis test.

Results: The median TNF alpha levels in groups K, P1, P2, and P3 were 581.16pg/mL, 726.96pg/mL, 116.87pg/mL and 100.26pg/mL with $p < 0.001$. The median size of burns in groups K, P1, P2 and P3 were $2486.45\mu\text{m}^2$, $2569.15\mu\text{m}^2$, $1595.50\mu\text{m}^2$ and $1151.14\mu\text{m}^2$ with $p < 0.001$. Post Hoc tests of TNF alpha and burn area showed significant differences between groups except groups P2 with P3.

Conclusion: The combination of omega 3 supplementation with calorie restriction can significantly reduce TNF alpha levels and significantly reduce the area of burns.

Keywords: wound healing, omega 3, calorie restriction, TNF Alpha