

**PENGARUH PEMBERIAN KETOTIFEN TERHADAP
JUMLAH SEL FIBROBLAST DAN KEPADATAN SEL KOLAGEN
PADA LUKA INSISI TIKUS WISTAR**

TESIS

**Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat
Magister Program Studi Kedokteran Keluarga**



Oleh:

INGGA HADIAN

S-501202027

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2017

commit to user

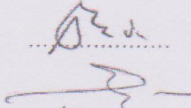
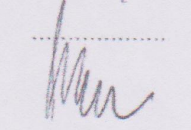
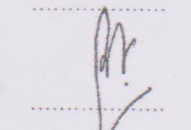

**PENGARUH PEMBERIAN KETOTIFEN TERHADAP JUMLAH SEL
FIBROBLAST DAN KEPADATAN SEL KOLAGEN PADA LUKA INSISI TIKUS
WISTAR**

Disusun oleh

Ingga Hadian

S-501202027

Tim Penguji

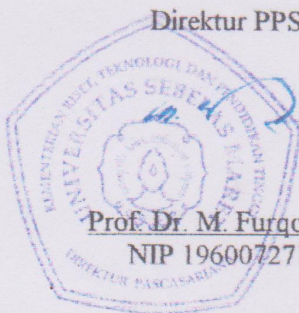
Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Kepala	<u>Prof. Dr. Muchsin Doewes, dr. SU, AIFO, MARS</u> NIP. 194805311976031 001		/08/2017
Sekretaris	<u>Eko Setijanto, dr. M.Si. Med. SpAn. KIC</u> NIP. 197103222010011 002		/08/2017
Anggota penguji	<u>DR. Untung Alfianto, dr, Sp.Bs</u> NIP 19561223 198611 1 002		/08/2017
	<u>Ardana Tri Arianto, dr. Msi. Med. Sp.An-KNA</u> NIP. 19790107 201001 1 012		/08/2017

Telah dipertahankan di depan penguji

Dinyatakan telah memenuhi syarat

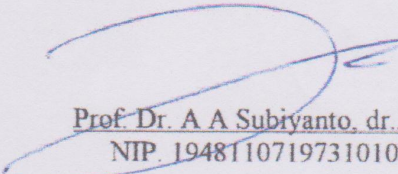
Pada tanggal Agustus 2017

Direktur PPS UNS



Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah M.Pd
NIP. 196007271987021001

Ketua Program Studi MMK


Prof. Dr. A A Subiyanto, dr., MS
NIP. 19481107197310100

**PENGARUH PEMBERIAN KETOTIFEN TERHADAP JUMLAH SEL
FIBROBLAST DAN KEPADATAN SEL KOLAGEN PADA LUKA INSISI TIKUS
WISTAR**

Disusun oleh

Ingga Hadian

S-501202027

Telah disetujui oleh tim pembimbing

Pada tanggal Agustus 2017

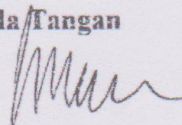
Dewan Pembimbing

Jabatan


Nama

Tanda Tangan

Pembimbing I DR. Untung Alfianto, dr, Sp.Bs
NIP 19561223 198611 1 002

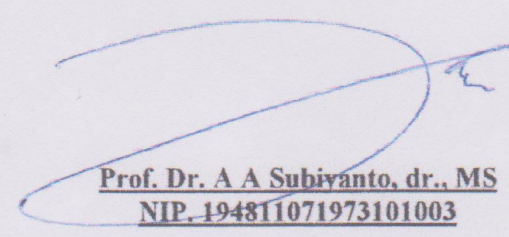

.....

Pembimbing II Ardana Tri Arianto, dr. Msi. Med. Sp.An-KNA
NIP. 19790107 201001 1 012


.....

Surakarta,..... Agustus 2017

Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga


Prof. Dr. A A Subiyanto, dr., MS
NIP. 194811071973101003

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul :” **PENGARUH PEMBERIAN KETOTIFEN TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAST DAN KEPADATAN SEL KOLAGEN PADA LUKA INSISI TIKUS WISTAR**” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
2. Publikasi atau keseluruhan isi tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin dan menyertakan tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya satu semester (enam bulan sejak pengesahan tesis) saya tidak melakukan publikasi dari sebagian atau keseluruhan Tesis ini, maka Prodi Anestesiologi dan Terapi Intensif UNS berhak mempublikasikannya pada jurnal ilmiah yang diterbitkan Prodi Anestesiologi dan Terapi Intensif UNS. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Agustus 2017

Ingga Hadian

S-501202027

commit to user

ABSTRAK

Ingga Hadian, S-501202027. **PENGARUH PEMBERIAN KETOTIFEN TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAS DAN KEPADATAN SEL KOLAGEN PADA LUKA INSISI TIKUS WISTAR.** Pembimbing I : DR. Untung Alfianto, dr, Sp.Bs, Pembimbing II : dr. Ardana Tri Arianto. Msi. Med. Sp.An-KNA. Program studi Magister Kedokteran Keluarga, Minat Utama Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, 2016.

Latar Belakang : Sel mast merupakan salah satu yang berperan dalam proses inflamasi pada penyembuhan luka. Sel mast dikaitkan dengan kejadian luka kronis, sehingga sel mast diduga ikut memelihara proses inflamasi secara berlebihan. Hambatan pada degranulasi sel mast diharapkan akan mempercepat penyembuhan luka yang ditandai dengan meningkatnya jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen. Ketotifen mampu mengurangi degranulasi sel Mast dan mengurangi pelepasan Histamin, protease sel Mast, myeloperoksidase, leukotriens, PAF dan bermacam-macam Prostaglandin. Ketotifen juga menghambat agregasi polimorfonuklear serta mengurangi respon inflamasi dan mempercepat migrasi fibroblas di fase proliferasi.

Tujuan : Mengetahui perbedaan jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen pada tikus wistar yang diberikan Ketotifen oral dosis 0.3 mg/kg dibandingkan plasebo pada penyembuhan luka insisi tikus wistar.

Metode : Penelitian ini termasuk *true* eksperimental laboratorik dengan desain *Randomized Controlled Trial* yang menggunakan tikus wistar sebagai obyek penelitian. 14 tikus Wistar dibagi dalam 2 kelompok, masing masing kelompok terdiri atas 7 tikus Wistar. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol yang dilakukan insisi sepanjang 2cm pada kulit punggung tikus dan diberikan plasebo per oral selama 6 hari. Kelompok 2 merupakan kelompok perlakuan yang dilakukan insisi sepanjang 2cm pada kulit punggung tikus dan diberikan Ketotifen 0,3 mg/kgBB per oral setiap 12 jam selama 6 hari. Analisis data untuk membandingkan rerata antar kedua kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol menggunakan uji independent samples t-test, dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ (dikatakan bermakna secara statistik).

Hasil : Pada kelompok kontrol didapatkan rerata persentase kepadatan sel kolagen sebesar 26,05 %, sedangkan pada kelompok Ketotifen didapatkan rerata persentase kepadatan sel kolagen sebesar 36,13 %. Untuk jumlah sel fibroblas pada kelompok kontrol didapatkan rerata sebesar 423 per lapang pandang, sedangkan pada kelompok Ketotifen didapatkan rerata sebesar 555,43 per lapang pandang.

Kesimpulan : Ketotifen mempercepat penyembuhan luka ditandai dengan peningkatan sel fibroblas dan sel kolagen.

commit to user

Kata Kunci : Sel Mast, Ketotifen, Sel fibroblas, Serabut Kolagen.

ABSTRACT

Ingga Hadian, S-501202027. **EFFECTS OF KETOTIFEN ON FIBROBLAST CELL COUNT AND COLLAGEN DENSITY ON INCISED WISTAR RATS.**

DR. Untung Alfianto, dr., Sp.BS, dr. Ardana Tri Arianto, Msi, Med, Sp.An-KNA.

Background: Mast cells have a pivotal role in every healing process that involves inflammation of the cells, usually in wounds of chronic nature. If the degranulation process of the mast cells are inhibited, the healing process of the wound will accelerate, indicated by a raise in fibroblast cells and collagen density. Ketotifen are shown to inhibit the degranulation process and decreasing the release of histamin, mast cells proteases, myeloperoxidases, leukotriens, PAF, and various prostaglandins. Ketotifen can also inhibit the aggregation of polymorphonuclear cells, increasing the rate of fibroblast migration in the proliferation phase. This study was aimed to identify the effects of ketotifen on fibroblast cell count and collagen density tested on a wistar rats model.

Methods: This study was a true laboratoric experimental study with randomized controlled trial using wistar rats model as objects. 14 rats were divided into two groups, each group contained seven rats. The first group was the control group, where the rats were incised 2 cm above the back skin, and were given per oral placebo for 6 days. The second group were given the same treatment, only the rats were given ketotifen 0.3 mg/kg per oral, every 12 hours lasting 6 days. The data were then collected and tested with independent sample t-test, with p value less than 0,05 is statistically significant.

Results: In the control group, the mean percentage of the thickest collagen density were marked at 26.05%, whereas in the treatment group collagen density were marked at 36.13%. The mean fibroblast cell count were marked at 423 and 555.43 each viewing field, on the control group and the treatment group respectively.

Conclusion: Ketotifen can accelerate the healing process, marked by the significant increase in collagen density and fibroblast cell count.

Keywords: mast cells, ketotifen, fibroblast cells, collagen fibers.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala kekuatan, kemudahan, dan anugerah hingga terwujudnya karya ini yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN KETOTIFEN TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAST DAN KEPADATAN SEL KOLAGEN PADA LUKA INSISI TIKUS WISTAR”**

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati izinkan penulis untuk mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah banyak membantu dalam proses penyelesaian tesis ini,

1. Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Dr. Endang Agustinar, M.Kes, yang telah memberi kesempatan pendidikan dan bekerja pada penulis.
2. Rektor Universitas Sebelas Maret, Prof. DR. Ravik Karsidi, M.Si. yang telah memberi kesempatan pendidikan dan bekerja pada penulis.
3. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Prof. DR. Dr. Hartono, M.Si. yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
5. Prof. Dr. A A Subiyanto, dr., MS, selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta
6. dr. Sugeng Budi Santosa, SpAn, KMN. selaku Kepala Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUNS/RSDM.
7. dr. Purwoko, SpAn, KAKV KAO. selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anestesi dan Terapi Intensif FKUNS/RSDM yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
8. Dr. Untung Alfianto, dr, SpBs, selaku pembimbing substansi, atas kesediaannya meluangkan waktu dan memberikan masukan dalam penyusunan usulan tesis ini.
9. dr. Ardana Tri Arianto, Msi. Med. SpAn-KNA selaku pembimbing substansi. Terima kasih telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret dan untuk bimbingan yang diberikan dalam rangka penyusunan usulan tesis ini.

10. Para Guru-guru kami yang tidak pernah lelah mengajar, dan memberi kesempatan penulis untuk menimba ilmu dan pengalaman “Dr. Marthunus, Sp.An., Dr. MH. Sudjito, Sp.An., KNA, DR. Dr. Purwoko, Sp.An., KAKV, KAO, Dr. Sugeng Budi Santosa, Sp.An., KMN, Dr. Eko Setijanto, Sp.An., KIC, Dr. Heri Dwi Purnomo, Sp.An., KMN, Dr. Bambang Widjoyo, Sp.An., Dr. Hery Budi S., Sp.An., Dr. Ardana Tri Arianto, Sp.An., KNA, Dr. Dedy Yuli, Sp.An., Dr. Fitri Hapsari, Sp.An., Dr. Bambang Novianto, Sp.An., Dr. M. Husni Thamrin, Sp.An., M.Kes., Dr. RTH Soeprapto, Sp.An., Dr. Septian Adi, Sp.An., M.Kes., Dr. Paramita Putri, Sp.An., M.Kes., Dr. Andy Nugroho, Sp.An., M.Kes., Dr. Kusuma Dewi, Sp.An., M.Kes.. Terima Kasih atas semua ilmu dan kesabaran membimbing selama dalam masa pendidikan.
11. Kedua orang tua penulis, Bapak alm. H. Moh. Sirin dan Ibu Hj. Yaya Asmara, serta ayah dan ibu mertua, Bapak alm. H. dr Diding Moch. Syamsuddin SpAn dan ibu Hj Tatin Tresnayati, yang sangat penulis hormati dan sayangi yang selalu memberi dukungan, bantuan, perhatian, kasih sayang, dan tidak bosan-bosannya berdoa untuk penulis agar penulis cepat dapat menyelesaikan pendidikan.
12. Istri tercinta, dr Sindy Nurafia, yang tak pernah lelah memberi dukungan, doa, cinta, kasih sayang, pengertian, dan perhatiannya, serta putri penulis, Thalita Sheizansha Nur Aliyya yang menjadi sumber semangat selama penulis menjalani pendidikan.
13. Rekan rekan satu angkatan, dr. Halim Semihardjo SpAn, dr. Rocky Hendrawan SpAn, dr. Maya Sapti SpAn, dr. Reza Rachmaditya SpAn, dr. Sutrisno SpAn dan dr. Zen Ahyar SpAn yang telah bersama-sama berbagi suka dan duka selama pendidikan.
14. Departemen Histologi dan Patologi Anatomi FK UNS yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.
15. Semua orang yang memberikan perhatian dan bantuan pada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.

Surakarta, 9 Agustus 2017

Penulis

commit to user

Ingga Hadian

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan Pembimbing.....	i
Lembar Pengesahan Penguji	ii
Pernyataan Orisinalitas dan Publikasi Tesis.....	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	ix
Daftar Gambar	x
Daftar Bagan	xi
Daftar Lampiran.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
Abstrak.....	xv
 BAB I. Pendahuluan	 1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. Tinjauan Pustaka	5
A. Kajian Teori	5
1. Penyembuhan luka	5
1.1 Tahap Hemostasis.....	5
1.2 Tahap Inflamasi.....	6
1.3 Tahap Proliferasi	8
1.4 Tahap Remodeling	12
2. Peran inflamasi terhadap penyembuhan luka	14
2.1 Mekanisme resolusi peradangan pada luka	14
2.2 Inflamasi dan kualitas penyembuhan luka	14
3. Peran sel mast dalam penyembuhan luka	16
3.1 Sel mast berperan dalam meningkatkan respon inflamasi akut.....	16
3.2 Sel mast menstimulasi proses proliferasi.....	16
3.3 Sel mast meningkatkan pembentukan jaringan parut.....	17

4. Fibroblas dan kepadatan kolagen.....	18
4.1 Fibroblas.....	18
4.2 Kolagen	19
4.3 Peran fibroblas dalam proses penyembuhan luka	20
4.3.1. Fase migrasi/proliferasi/granulasi.....	22
4.3.2 Fase remodeling/ maturasi.....	26
4.4 Pengaruh fibroblas terhadap kepadatan kolagen	27
5. Ketotifen.....	27
5.1 Struktur Kimia	28
5.2 Mekanisme Kerja	28
5.3 Farmakokinetik	29
5.4 Efek samping	30
5.5 Ketotifen sebagai stabilisator sel mast	30
B. Penelitian Yang Relevan.....	31
C. Kerangka Teori.....	33
D. Kerangka Konsep.....	34
E. Hipotesis.....	35
BAB III. Metode Penelitian	36
A. Rancangan Penelitian.....	36
B. Sampel Penelitian.....	36
1. Kriteria inklusi.....	37
2. Kriteria eksklusi.....	37
3. Besar sampel.....	37
4. Randomisasi.....	37
C. Waktu dan Tempat Penelitian.....	37
D. Variabel dan Definisi Operasional Variabel	38
1. Variabel penelitian	38
a. Variabel bebas	38
b. Variabel tergantung	38
c. Variable luar	38
2. Definisi operasional.....	38
a. Status pemberian ketotifen	38
b. Jumlah sel fibrilblas pada luka insisi.....	38

c. Kepadatan sel kolagen pada luka insisi	38
E. Alat dan Bahan Penelitian.....	39
1. Bahan untuk perlakuan	39
2. Bahan dan alat untuk eksisi – biopsi	39
2.1 Alat penelitian.....	39
2.2 Bahan penelitian	40
F. Pelaksanaan Penelitian.....	40
G. Alur Penelitian	42
H. Prosedur pemeriksaan	43
1. Prosedur pengambilan jaringan.....	43
2. Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi.....	43
3. Pembacaan jumlah sel fibroblas dan kepadatan sel kolagen jaringan...	44
I. Cara Pengumpulan dan Analisis Data.....	45
1. Cara pengumpulan data	45
2. Analisis data.....	45
J. Etika Penelitian.....	45
K. Jadwal Penelitian.....	46
BAB IV. HASIL PENELITIAN	47
A. Hasil Penelitian	47
1. Deskripsi Data Penelitian.....	47
2. Uji Normalitas Data	48
3. Pengaruh Pemberian Plasebo terhadap Jumlah Sel Fibroblas dan Kepadatan Sel Kolagen.....	49
3.1. Pengaruh pemberian plasebo terhadap jumlah sel fibroblas ...	50
3.2. Pengaruh pemberian plasebo terhadap kepadatan kolagen....	51
B. Pembahasan	52
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	55
A. Kesimpulan	55
B. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56