

Laporan Penelitian**Pengaruh vitamin C dosis tinggi terhadap peroksidasi lipid dan penyembuhan luka pasca tonsilektomi****Viika Miftakhul Umami, Suprihati, Farokah**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dr. Kariadi
Semarang**ABSTRAK**

Latar belakang: Tonsilitis kronik menyebabkan terbentuknya oksidan, salah satunya peroksidasi lipid. Vitamin C dosis tinggi pasca tonsilektomi sebagai antioksidan diduga dapat menurunkan kadar peroksidasi lipid dan mempercepat penyembuhan luka. **Tujuan:** Membuktikan pengaruh vitamin C dosis tinggi dapat mempercepat penyembuhan luka dan menurunkan kadar peroksidasi lipid pasca tonsilektomi. **Metode:** Penelitian dengan desain *randomized controlled trial* (RCT). Empat puluh subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di klinik Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher Rumah Sakit Soeselo Slawi dibagi dua, yaitu kelompok yang mendapat vitamin C dosis tinggi segera pasca tonsilektomi dan terapi standar (amoksisilin dan parasetamol), kelompok kontrol ndapat terapi standar. Kadar peroksidasi lipid dievaluasi sebelum tonsilektomi dan 2 minggu pasca tonsilektomi. Derajat nyeri dinilai dengan *visual analogue scale* (VAS) atau *wong baker faces pain rating scale* (WBFPRS) dan derajat epitelisasi dinilai pada hari ke-1, 4, 7, dan 14 pasca tonsilektomi. Data dianalisis dengan uji t berpasangan, uji t tidak berpasangan, dan uji Mann-Whitney. **Hasil:** Empat puluh subjek dapat diikuti sampai akhir penelitian. Vitamin C dosis tinggi dapat mengurangi derajat nyeri sejak hari keempat pasca tonsilektomi ($p<0,05$), dan mempercepat derajat epitelisasi sejak hari pertama pasca tonsilektomi ($p<0,05$), serta lebih banyak sembuh pada hari ke-14 pasca tonsilektomi ($p=0,002$). Peroksidasi lipid serum 2 minggu pasca tonsilektomi pada kelompok vitamin C dosis tinggi cenderung lebih banyak yang turun dibanding kelompok kontrol ($p=0,057$). **Kesimpulan:** Vitamin C dosis tinggi dapat mempercepat penyembuhan luka dan menurunkan kadar peroksidasi lipid pasca tonsilektomi.

Kata kunci : Vitamin C, peroksidasi lipid, penyembuhan luka, pasca tonsilektomi**ABSTRACT**

Background: Chronic tonsillitis results oxidation products, one of them is lipid peroxidation. High dose vitamin C post tonsillectomy as antioxidant estimated decrease lipid peroxidation level and accelerate wound healing. **Purpose:** To investigate the effect of high dose vitamin C to accelerate wound healing and decrease lipid peroxidation level in post tonsillectomy patients. **Methods:** A randomized controlled trial design involved forty subjects at ENT-HNS clinic of Soeselo Slawi Hospital. The subjects were divided into the study group who received high dose vitamin C immediately after tonsillectomy and standart treatment (amoxicillin and paracetamol), the control group who received standart treatment. Lipid peroxidation level was observed at pre and 2 weeks post tonsillectomy, while pain scale (VAS/WBFPRS) and wound epithelialization were observed at 1st, 4th, 7th, and 14th days post tonsillectomy. Data were analized with independent-sample t test, paired-sample t test, and Mann-Whitney test. **Results:** Forty subjects were followed until the study finished. High dose vitamin C decreased pain scale since 4 days post tonsillectomy ($p<0,05$), could accelerate wound epithelialization since first day post tonsillectomy ($p<0,05$), and the most patients recovered at 14th days post tonsillectomy ($p=0,002$). Lipid peroxidation level at 2 weeks post tonsillectomy in high dose vitamin C group tend to lower than the control group ($p=0,057$). **Conclusion:** High dose vitamin C post tonsillectomy can accelerate wound healing and decrease lipid peroxidation level post tonsillectomy.

Key words: Vitamin C, lipid peroxidation, wound healing, post tonsillectomy

Alamat korespondensi: Viika Miftakhul Umami, dr, Departemen IKHTH-KL FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo no. 16 Semarang. Email: viikamiftakhul@yahoo.com

PENDAHULUAN

Radikal bebas terlibat dalam berbagai kondisi patologis termasuk tonsilitis kronik. Peroksidasi lipid merupakan indikator utama radikal bebas terkait cedera membran sel.¹

Penatalaksanaan tonsilitis kronik dapat dilakukan dengan tonsilektomi.² *American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery* (AAOHN) merekomendasikan indikasi tonsilektomi pada tonsil yang mengalami infeksi 3 episode atau lebih per tahun meskipun telah diterapi antibiotik secara adekuat. Tonsilektomi juga dilakukan jika terdapat indikasi tonsilektomi berdasarkan *Health Technology Assesment* (HTA).^{3,4}

Tonsilitis kronik (3,8%) merupakan penyakit Telinga Hidung Tenggorok (THT) tertinggi di 7 provinsi di Indonesia (1994-1996) setelah nasofaringitis akut (4,6%).⁵ Jumlah tonsilektomi pada anak usia di bawah 15 tahun di Amerika Serikat (1994) yaitu 140.000,⁶ sedangkan jumlah tonsilektomi atau adenotonsilektomi di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang (2000-2004) sebanyak 707 kasus.⁷

Radikal bebas termasuk *reactive oxygen species* (ROS) dan peroksidasi lipid yang terbentuk selama tonsilitis kronik dapat meningkat, sehingga menyebabkan kerusakan sel dan cedera jaringan,^{8,9} termasuk dapat merusak membran lipid leukosit, sehingga permeabilitas meningkat dan menurunkan fungsi imunitas leukosit. Radikal bebas juga merusak *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) leukosit sehingga menurunkan sintesis faktor yang penting dan kapasitas reproduktivitas leukosit.⁸ Tubuh membentuk antioksidan sebagai pertahanan tubuh terhadap oksidan untuk mencegah terjadinya kerusakan sel. Kadar antioksidan yang rendah menyebabkan seringnya infeksi pada tonsil.^{8,9}

Peroksidasi lipid bertanggung jawab pada kerusakan sel karena dapat menyebabkan tonsilitis kronik dan penyakit kronik lain, serta penyakit sistemik,⁸⁻¹⁰ yang dapat diukur dengan menilai *Malondialdehyde* (MDA).^{4,8,9} Vitamin C dosis tinggi (500-1000 mg) intravena direkomendasikan diberikan saat 24 jam pertama pasca tonsilektomi untuk mempercepat proses penyembuhan dengan menstimulasi sintesis kolagen.^{10,11} Injeksi vitamin C dosis tinggi pasca tonsilektomi berfungsi sebagai antioksidan dan mempercepat proses penyembuhan luka pasca tonsilektomi, serta dapat menurunkan kadar peroksidasi lipid.^{8,10,11} Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh vitamin C terhadap penyembuhan luka dan menurunkan kadar peroksidasi lipid pasca tonsilektomi.

METODE

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Soeselo Slawi sejak bulan Oktober hingga November 2015. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang (No. 399/EC/FK-RSDK/2015), dan ijin dari RSUD Soeselo Slawi.

Desain penelitian menggunakan *randomized controlled trial* (RCT), *single blind*. Pengambilan subjek dilakukan dengan teknik random stratifikasi secara *probability sampling*, yaitu pemilihan secara random dengan undian.

Subyek penelitian adalah penderita tonsilitis kronik yang memenuhi kriteria inklusi: berusia 6-30 tahun, serta bersedia ikut dalam penelitian sampai selesai dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi penderita penyakit kronik

lain seperti kanker, hipertensi, aterosklerosis, kardiomiopati, rheumatoid arthritis, penyakit neurologis degeneratif, dan penyakit saluran nafas kronik meliputi penyakit paru obstruktif kronik, asma, serta rinosinusitis kronik; menderita penyakit sistemik (diabetes melitus, *chronic renal failure*, dan imunodefisiensi); obesitas (*body mass index* ≥ 25); ada kontraindikasi untuk dilakukan tonsilektomi (gangguan perdarahan, risiko anestesi yang besar atau penyakit berat, dan diskrasia darah); alergi vitamin C; perokok aktif; serta mengkonsumsi alkohol. Kriteria *drop out* yaitu penderita menolak melanjutkan penelitian, tidak datang kontrol, atau data tidak dapat dianalisis. Jumlah sampel 17 + *drop out* 10%, maka jumlah sampel 19, dibulatkan 20.

Vitamin C diberikan secara intravena segera pasca tonsilektomi dengan dosis 1 gram untuk dewasa (16 - 30 tahun) dan anak (6-15 tahun) 20 mg/kg BB.^{10,11}

Peroksidasi lipid yang diukur berupa *Malondialdehyde* (MDA) serum sebelum tonsilektomi dan 2 minggu setelah tonsilektomi, dengan metode ELISA (Elabscience, catalog No. E-EL-0060; *EL_x800 spectrophotometer*) di laboratorium Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penyembuhan luka dinilai pada hari ke-1, 4, 7, dan 14 pasca tonsilektomi, yaitu derajat nyeri (VAS untuk usia 8-30 tahun atau WBFPRS untuk usia 5-7 tahun) dan derajat epitelisasi.¹²

Penyembuhan luka pada hari pertama pasca tonsilektomi tampak membran mukosa masih tebal karena belum terbentuk kolagen, masih inflamasi, dan tampak merah tebal, serta pasien merasa nyeri. Penyembuhan luka hari ketujuh pasca tonsilektomi yaitu tampak membran mukosa tipis karena sel radang berkurang dan sudah terbentuk kolagen, serta rasa nyeri berkurang. Penyembuhan luka pada hari keempat belas pasca tonsilektomi, mukosa tampak bersih karena tidak ada sel

radang. Jaringan yang luka sudah tertutup kolagen semua, serta pasien sudah tidak merasa nyeri.¹²

Kesembuhan klinis pada penelitian ini dibagi menjadi belum sembuh (derajat nyeri ≥ 1 dan derajat epitelisasi $< 100\%$) dan sembuh (derajat nyeri 0 dan derajat epitelisasi 100%).¹¹ Kesembuhan klinis dinilai pada hari ke-7 dan ke-14 pasca tonsilektomi. Faktor perancu yang dapat dikendalikan yaitu status gizi, frekuensi eksaserbasi, lama keluhan, dan *intake* vitamin C. Efek samping vitamin C yang dinilai yaitu mual, diare, nyeri perut, dan kencing tidak lancar.¹³

Data dianalisis menggunakan SPSS, dengan uji t berpasangan, uji t tidak berpasangan, dan uji Mann-Whitney.

HASIL

Semua subjek penelitian (40) mempunyai data yang lengkap, dan tidak ada yang melaporkan efek samping vitamin C.

Distribusi jenis kelamin pada kedua kelompok homogen (Pearson Chi-Square; $p=0,749$; laki-laki lebih banyak (23 orang, 57,5%) dibanding perempuan (17 orang, 42,5%). Distribusi usia anak (6-15 tahun) dan dewasa (16-30 tahun) sama antara kedua kelompok (7:3). Rerata usia subjek 13,78 (SD $\pm 7,007$) tahun. Distribusi usia pada kedua kelompok homogen (Pearson Chi-Square; $p=1,000$).

Rerata frekuensi eksaserbasi tonsilitis kronik ialah 2,38 kali (SD $\pm 0,952$). Distribusi frekuensi eksaserbasi pada kedua kelompok homogen (uji Mann-Whitney; $p=0,051$). Rerata lama keluhan 3,29 (SD $\pm 2,342$) tahun. Distribusi lama keluhan pada kedua kelompok homogen (uji Mann-Whitney; $p=0,271$).

Semua subyek memiliki status gizi normal (100%), rerata BMI 20,946 (SD $\pm 1,280$). Distribusi BMI pada kedua kelompok homogen (uji T tidak berpasangan; $p=0,474$). Rerata *intake* vitamin C harian

Tabel 1. Kadar peroksidasi lipid

| Kadar peroksidasi lipid | Kelompok | | Nilai <i>p</i> |
|-----------------------------|------------------------|------------------|----------------|
| | Vitamin C dosis tinggi | Kontrol | |
| Sebelum tonsilektomi | 104,945 | 89,407 | 0,579* |
| Median (min-maks) | (23,88-210,55) | (29,85-324,70) | |
| Pasca tonsilektomi | 119,612 (77,158) | 145,418 (75,926) | 0,293# |
| Rerata (SD) | | | |

*Uji Mann-Whitney; #Uji T tidak berpasangan

Tabel 2. Perubahan kadar peroksidasi lipid kelompok vitamin C dosis tinggi dan kontrol

| Perubahan kadar peroksidasi lipid | Kelompok | | Nilai <i>p</i> |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------|----------------|
| | Vitamin C dosis tinggi (%) | Kontrol (%) | |
| Naik | 8 (20%) | 14 (35%) | 0,057** |
| Turun | 12 (30%) | 6 (15%) | |

**Pearson Chi-Square

Tabel 3. Rerata derajat nyeri (VAS/WBFPRS) kelompok vitamin C dosis tinggi dibanding kontrol hari ke-1, 4, 7, dan 14

| | Kelompok | | Nilai <i>p</i> |
|---------|------------------------|--------------|----------------|
| | Vitamin C dosis tinggi | Kontrol | |
| Hari 1 | 5,05 (2,139) | 6,10 (1,619) | 0,053* |
| Hari 4 | 3,10 (1,294) | 4,30 (1,75) | 0,021* |
| Hari 7 | 1,55 (1,050) | 2,60 (1,603) | 0,019# |
| Hari 14 | 0,00 (0,150) | 0,00 (0,366) | 0,075# |

*Uji Mann-Whitney; #Uji T tidak berpasangan

Tabel 4. Rerata derajat epitelisasi (Ozlugedik et al) kelompok vitamin C dosis tinggi dibanding kontrol hari ke-1, 4, 7, dan 14

| | Kelompok | | Nilai <i>p</i> |
|---------|------------------------|----------------|----------------|
| | Vitamin C dosis tinggi | Kontrol | |
| Hari 1 | 1,65 (2,134) | 0,50 (1,539) | 0,023* |
| Hari 4 | 36,50 (17,176) | 17,00 (10,311) | 0,000* |
| Hari 7 | 84,50 (9,162) | 61,75 (14,980) | 0,000* |
| Hari 14 | 99,65 (1,182) | 99,65 (5,133) | 0,002* |

*Uji Mann-Whitney

Tabel 5. Perbedaan kesembuhan klinis kelompok vitamin C dosis tinggi dan kontrol hari ke-7 dan 14

| Kesembuhan klinis | Kelompok | | Nilai <i>p</i> |
|------------------------|------------------------|------------|----------------|
| | Vitamin C dosis tinggi | Kontrol | |
| Hari 7 : Sembuh | 2 (5%) | 1 (2,5%) | 0,548 |
| Belum sembuh | 18 (45%) | 19 (47,5%) | |
| Hari 14: Sembuh | 18 (45%) | 9 (22,5%) | 0,002 |
| Belum sembuh | 2 (5%) | 11 (27,5%) | |

*Pearson Chi-Square

subjek pada hari 1-7 sebelum tonsilektomi 457,79 (SD±101,45) mg. Distribusi *intake* antioksidan pada kedua kelompok adalah homogen (uji Mann-Whitney; $p=0,818$). *Intake* vitamin C pasca tonsilektomi pada kedua kelompok homogen (uji T tidak berpasangan; hari 0-4 $p=0,88$, hari 5-7 $p=0,137$, hari 8-14 $p=0,056$).

Rerata kadar peroksidasi lipid sebelum tonsilektomi pada kelompok yang mendapat vitamin C sebesar 109,289 (SD±51,791) nmol/ml, sedangkan kelompok kontrol 112,421 (SD±74,591) nmol/ml. Distribusi kadar peroksidasi lipid sebelum tonsilektomi pada kedua kelompok adalah homogen (uji Mann-Whitney; $p=0,579$). Karakteristik subyek penelitian kelompok vitamin C dan kontrol sebelum perlakuan tidak berbeda (homogen).

DISKUSI

Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah usia 6-15 tahun (anak) yaitu sebanyak 28 subyek (70%). Distribusi usia anak (6-15 tahun) dan dewasa (16-30 tahun) adalah sama antara kedua kelompok, dengan perbandingan anak dan dewasa yaitu 7:3. Didapati lebih banyak penderita tonsilitis kronik laki-laki (57,5%) dibanding perempuan (42,5%) pada penelitian ini. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, Ersozlu *et al*¹⁴ menyatakan bahwa prevalensi tonsilitis kronik pada anak-anak (178) lebih banyak dibanding dewasa (35), dan laki-laki (55%) lebih banyak dibanding perempuan (45%).

Durasi gejala atau lama keluhan pada penelitian ini adalah bervariasi antara 1-10 tahun dengan rerata durasi gejala 3,29 tahun (SD±2,342) atau 39,48 bulan (SD±28,104). Adnan¹⁵ melaporkan bahwa durasi gejala tonsilitis kronik bervariasi antara 4-36 bulan dengan rerata 18 bulan.

Rerata kadar peroksidasi lipid 2 minggu

pasca tonsilektomi pada kelompok yang mendapat vitamin C cenderung lebih rendah dibanding kelompok kontrol ($p=0,293$). Kadar peroksidasi lipid pada kelompok vitamin C cenderung lebih banyak yang turun dibanding dengan kelompok kontrol ($p=0,057$). Cvetkovic *et al*¹ melaporkan kadar peroksidasi lipid serum 4 minggu pasca tonsilektomi lebih tinggi dibanding kontrol anak sehat ($p=0,000$), dan lebih tinggi dibanding sebelum tonsilektomi ($p=0,00$). Menurut Mohamed *et al*⁸ dan Cvetkovic *et al*¹ bahwa tonsilektomi dapat menurunkan kadar MDA pada 4 minggu pasca tonsilektomi, tapi tidak lebih rendah dibanding orang normal. Menurut Allaouchiche *et al*, Mezzetti *et al*, dan Zhou *et al* dalam Cvetkovic *et al*¹ bahwa kadar peroksidasi lipid yang masih tinggi pasca tonsilektomi diduga terjadi karena efek langsung dari pembedahan yaitu luka dan inflamasi saat operasi, juga karena penyembuhan luka pasca tonsilektomi yang diikuti oleh stres oksidatif akut dan stres oksidatif sistemik, sehingga disarankan pemberian antioksidan pasca tonsilektomi.¹

Tonsilektomi menyebabkan luka terbuka pasca operasi. Menurut Mohamed *et al*,⁸ Romero *et al*,¹⁰ dan Naidu¹¹ bahwa kadar peroksidasi lipid lebih rendah pada pasien pasca tonsilektomi yang diberi injeksi vitamin C dosis tinggi dibanding sebelum tonsilektomi. Injeksi vitamin C dosis tinggi pasca tonsilektomi berfungsi sebagai antioksidan dan mempercepat proses penyembuhan luka pasca tonsilektomi, serta dapat menurunkan kadar peroksidasi lipid.

Penyembuhan luka pasca tonsilektomi dapat dievaluasi dengan menilai derajat nyeri dan epitelisasi. Rerata derajat nyeri pasca tonsilektomi (VAS/WBFPRS) pada penelitian ini, kelompok vitamin C lebih rendah dibanding kontrol sejak hari ke-4 pasca tonsilektomi. Letchumanan *et al*¹² melaporkan bahwa derajat nyeri (VAS) pasca tonsilektomi pada kelompok perlakuan yang diberi madu pasca tonsilektomi cenderung lebih rendah

dibanding kontrol sejak hari pertama pasca tonsilektomi. Rerata derajat epitelisasi pada penelitian ini, pada kelompok vitamin C lebih cepat dibanding kontrol sejak hari pertama pasca tonsilektomi. Letchumanan et al¹² melaporkan bahwa epitelisasi pasca tonsilektomi pada kelompok perlakuan yang diberi madu cenderung lebih cepat dibanding kontrol sejak hari ke-7 pasca tonsilektomi. Kelompok vitamin C pada penelitian ini mempunyai kesembuhan klinis (45%) lebih banyak dibanding kontrol (22,5%) pada hari ke-14 pasca tonsilektomi. Hal ini sesuai dengan penelitian Letchumanan et al¹² bahwa penyembuhan luka pasca tonsilektomi sempurna paling banyak adalah pada hari ke-14 pasca tonsilektomi.

Vitamin C dosis tinggi (500-1000 mg) intravena direkomendasikan diberikan saat 24 jam pertama pasca tonsilektomi untuk mempercepat proses penyembuhan luka/regenerasi dengan menstimulasi sintesis kolagen, sehingga terjadi proses penyembuhan normal.^{10,11} Hidroksilasi prolin dan lisin pada sintesis kolagen diperantarai oleh enzim propil hidroksilase dengan vitamin C sebagai kofaktor. Defisiensi vitamin C menurunkan hidroksilasi prolin dan lisin sehingga menghambat sintesis kolagen.¹¹

Kesimpulan dari penelitian ini adalah kadar peroksidasi lipid pasca tonsilektomi pada kelompok yang diberi vitamin C dosis tinggi cenderung lebih rendah dibanding tanpa vitamin C. Kadar peroksidasi lipid pasca tonsilektomi pada kelompok yang diberi vitamin C dosis tinggi cenderung lebih rendah dibanding sebelum tonsilektomi. Penyembuhan luka pasca tonsilektomi pada kelompok yang diberi vitamin C dosis tinggi lebih cepat dibanding tanpa vitamin C.

Disarankan agar pemberian terapi vitamin C dosis tinggi segera setelah tonsilektomi untuk mempercepat penyembuhan luka pasca tonsilektomi. Pengukuran kadar peroksidasi lipid dilakukan minimal setelah 2 minggu pasca tonsilektomi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cvetkovic' T, Vlahovic' P, Todorovic' M, Stankovic' M. Investigation oxidative stress in pasien with chronic tonsillitis. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36 (3): 340 -4.
2. Brodsky L, Poje C. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidektomi. In: Bailey BJ, Johnson JT, editors. *Head and neck surgery-otolaryngology*, 4th ed, Vol I. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. P. 1183 – 98.
3. Hermani B, Fachrudin D, Syahrial MH, Riyanto BUD, Susilo, Nazar HN et al. *Tonsilektomi pada anak dan dewasa*. Jakarta: HTA Indonesia; 2004. P. 1-25.
4. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurslasky M. Tonsillectomy and adenoidectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatr*. 2002; 110: 7-5.
5. Farokah. Hubungan tonsilitis kronik dengan prestasi belajar pada siswa kelas II sekolah dasar di kota Semarang. *CDK*. 2007; 155: 87-92.
6. Shield G, Deskin R. The tonsil and adenoid in pediatric patient. 2002. Online: <http://www.utmb.edu/otoref/Grnds/TandA-9912/TandA-9912.htm>
7. RSUP Dr. Kariadi. *Data Rekam Medik 2000-2004*. Semarang: RSUP Dr. Kariadi; 2004.
8. Mohamed AG, Sabry R, Ali H, Al-Refayy A. Assessment of malondialdehyde and ascorbic acid serum levels in group of Egyptian children with chronic tonsillitis before and after tonsillectomy. *J Am Sci*. 2012; 8(12): 1321-5.
9. Abuhandan M, Bozkuş F, Demir N, Eren E, Koca B, Guler OK, et al. The preoperative and postoperative oxidative status of children with chronic adenotonsillar hypertrophy. *Clin Ter*. 2013; 164 (3):163-7.

10. Romero AC, Hernández EGO, Cerón TF, Chávez AA. The exogenous antioxidants. In: Gonzalez JAM, editor. *Oxidative stress and chronic degenerative disease-a role for antioxidants*, 1sted. Rijeka: InTech; 2013. P. 33-57.
11. Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery ? An overview. *Nutr J*. 2003; 2(7): 1-10.
12. Letchumanan P, Rajagopalan R, Kamaruddin MY. Posttonsillectomy pain relief and epithelialization with honey. *Turk J Med Sci*. 2013; 43: 851-7.
13. Dewoto, HR. Vitamin dan mineral. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012. P: 778.
14. Ersözlü T, Yildirim YS, Sarica S. Comparison of pediatric and adult tonsillectomies performed by thermal welding system. *J Otolaryngol*. 2013; 2013: 1-4.
15. Adnan D. Contribution to the clinical, histological, histochemical, and microbiological study of chronic tonsillitis. (Thesis). Craiova: University of Medicine and Pharmacy. 2010.