

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Adhesi intraperitoneum merupakan salah satu komplikasi pasca operasi laparotomi yang sering dijumpai, terjadi hampir pada 55-97% kasus¹⁻⁸ dan 34% atau sepertiga dari pasien yang menjalani operasi laparotomi tersebut akan menjalani perawatan ulang,⁸⁻¹² setidaknya 2 kali dalam 10 tahun untuk operasi tambahan atau perawatan komplikasi akibat adhesi intraperitoneum,⁸⁻¹¹ 16-22% perawatan ulang atau operasi tambahan ini terjadi pada tahun pertama pasca operasi laparotomi,⁸⁻¹¹ dan 4,5% diantaranya akibat obstruksi usus halus.⁸⁻¹⁰ Obstruksi usus halus akibat adhesi intraperitoneum merupakan 32-75% dari keseluruhan kasus obstruksi intestinal.^{9,11-13} Prosedur operatif untuk menangani komplikasi akibat adhesi juga dapat mengakibatkan terbentuknya adhesi baru yaitu sebesar 8,7-85%,^{6,15} dan dapat terjadi *recurrent obstruction* akibat adhesi ini sekitar 8-32%.² Komplikasi ini dapat menyebabkan morbiditas seperti *pelvic pain*, infertilitas dan obstruksi usus halus.^{1,2,8,11-16} Mortalitas obstruksi usus halus akibat adhesi berkisar antara 3-5% pada pasien dengan *simple obstruction* dan 30% jika terjadi nekrosis, strangulasi atau perforasi.^{2,12} Di Indonesia, insidensi obstruksi yang disebabkan oleh adhesi intraperitoneum sekitar 50%, berada di posisi kedua atau ketiga setelah hernia inguinalis dan keganasan kolon.¹⁷

Adhesi intraperitoneum dapat mengakibatkan komplikasi pembedahan, seperti akses pembedahan intraperitoneum menjadi sulit, risiko perforasi

meningkat, serta memperpanjang waktu operasi, pembiusan dan waktu penyembuhan.¹¹ Hal ini akan menjadi beban bagi pasien, meningkatkan beban kerja bidang bedah (*surgical workload*), dan biaya pelayanan kesehatan.¹⁸⁻²¹

Morbiditas dan mortalitas adhesi intraperitoneum yang tinggi, menyebabkan banyak penelitian dilakukan untuk memecahkan permasalahan ini. Risberg mengemukakan 2 strategi utama dalam mencegah terbentuknya adhesi, yaitu teknik operasi yang baik dan pemberian *adjuvant* antiadhesi.¹¹ Teknik operasi yang dikembangkan untuk mencegah adhesi ini ada 2, yaitu teknik *microsurgery*²² dan *laparoscopic*.²²⁻²⁴ Teknik *laparoscopic* lebih baik dibandingkan dengan teknik operasi lainnya, akan tetapi risiko terjadi adhesi intraperitoneum tetap ada, karena trauma peritoneum tidak dapat dihindarkan,²²⁻²⁴ sehingga untuk mencegah terjadinya adhesi ini, diperlukan pemberian *adjuvant* antiadhesi, akan tetapi sampai saat ini belum ada satupun yang memenuhi kriteria sebagai agen yang ideal, yaitu aman, *efficacious*, mudah digunakan pada semua jenis operasi abdomen, dan ekonomis.¹¹

Proses terbentuknya adhesi intraperitoneum meliputi 3 proses utama, yaitu fase inflamasi awal, fibrinolisis dan degradasi *extracellular matrix (ECM)*.^{8,14} Pada fase inflamasi awal, sel-sel mesotel dan dinding pembuluh darah yang cedera akan menghasilkan sitokin proinflamasi dan *growth factor* seperti interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, *tumor necrosis factor (TNF)- α* , *transforming growth factor (TGF)- β* dan terbentuk eksudat kaya fibrin. Sitokin ini akan memicu produksi *plasminogen activator inhibitor (PAI)-1* yang akan mempengaruhi fibrinolisis. TGF- β menghambat degradasi ECM dengan merangsang *fibroblast*

memproduksi kolagen, menekan aktifitas *matrix metalloproteinase* (MMP) dengan menghambat MMP-1 dan meningkatkan *tissue inhibitor metalloproteinase* (TIMP)-1. Cedera pada peritoneum dapat menyebabkan hipoksia jaringan akibat gangguan suplai oksigen pada *mesotel* dan *submesothelial fibroblast* yang merangsang ekspresi *hypoxia inducible factor-1 α* (*HIF-1 α*) dan *vascular endothelial growth factor* (*VEGF*), yang akan meningkatkan produksi kolagen dan proses angiogenesis.⁸

IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang dapat mencegah terbentuknya adhesi intraperitoneum, melalui beberapa mekanisme. IL-10 menekan produksi sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh Thelper tipe 1, termasuk IL-2 yang menstimulasi sintesis TGF- β .²⁵ IL-10 bekerja pada monosit dan makrofag menekan sintesis IL-1 dan IL-6.²⁶ IL-10 juga dapat menekan ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang berperan dalam reaksi inflamasi awal pada cedera jaringan.²⁶

Vitamin E merupakan vitamin larut lemak yang memiliki fungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikoagulan, anti*fibroblastik*, dapat menekan produksi kolagen, dan efektif dalam mengurangi terbentuknya adhesi.^{8,27} Penggunaan vitamin E secara topikal intraperitoneum juga terbukti efektif untuk mengurangi adhesi dengan efektifitas yang sebanding dengan sodium hyaluronat.²⁸

Simvastatin dapat mencegah terbentuknya adhesi intraperitoneum melalui beberapa mekanisme, antara lain menghambat proses inflamasi dengan menekan angiogenesis, menekan produksi sitokin proinflamasi, meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi IL-10, mengurangi migrasi dan proliferasi *fibroblast* dan

produksi kolagen,²⁹ serta meningkatkan aktifitas fibrinolitik peritoneum dengan dosis konversi yang setara dengan simvastatin 10 mg pada manusia.^{29,30}

Pemberian tunggal simvastatin atau vitamin E, dapat memenuhi syarat bahan antiadhesi yang murah, mudah didapat, serta efektif dalam memacu degradasi fibrin. Kedua bahan ini terbukti efektif untuk mengurangi terjadinya adhesi intraperitoneum pada tikus, walaupun tidak dapat menghilangkan adhesi secara total. Oleh sebab itu masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek potensiasi sebagai antiadhesi pada penggunaan secara kombinasi kedua bahan ini. Penelitian yang mengkombinasikan efek kedua bahan ini belum pernah dilakukan sebelumnya.

Peneliti ingin menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap kadar IL-10 cairan peritoneum dan derajat adhesi yang timbul. IL-10 menjadi variabel tergantung dari penelitian ini, karena merupakan salah satu penghambat proses fibrinolisis yang kuat.

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang masalah diatas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut :

1.2.1. Rumusan Masalah Umum

Apakah pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral mempengaruhi kadar IL-10 cairan

peritoneum dan derajat adhesi intraperitoneum pada tikus wistar yang dilakukan abrasi ileum dibandingkan dengan yang tidak diberi kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral?

1.2.2. Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral mempengaruhi kadar IL-10 cairan peritoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang tidak diberi?
2. Apakah pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral mempengaruhi derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang tidak diberi?
3. Apakah pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral mempengaruhi kadar IL-10 cairan peritoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum?
4. Apakah pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral mempengaruhi derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum?
5. Apakah pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral mempengaruhi kadar IL-10 cairan

peritoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi simvastatin oral?

6. Apakah pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral mempengaruhi derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi simvastatin oral?
7. Apakah terdapat korelasi antara kadar IL-10 cairan peritoneum dan derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap kadar IL-10 cairan peritoneum dan derajat adhesi intraperitoneum pada tikus wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang tidak diberi kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap kadar IL-10 cairan peritoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang tidak diberi.

2. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang tidak diberi.
3. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap kadar IL-10 cairan peritoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum.
4. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum.
5. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap kadar IL-10 cairan peritoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi simvastatin oral.
6. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin E dalam *olive oil* topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral terhadap derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum, dibandingkan dengan yang hanya diberi simvastatin oral.
7. Menilai korelasi antara kadar IL-10 cairan peritoneum dan derajat adhesi intraperitoneum pada wistar yang dilakukan abrasi ileum.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini dilakukan untuk pengembangan ilmu dalam menemukan cara yang paling efektif untuk mengurangi risiko adhesi intraperitoneum.
2. Bila kombinasi vitamin E topikal intraperitoneum dengan simvastatin oral dapat mengurangi adhesi intraperitoneum, maka dapat diteliti lebih lanjut mengenai penggunaannya pada manusia dan penerapannya dalam aplikasi praktis di bidang bedah.

1.5. Orisinalitas Penelitian

| Peneliti | Judul / Jurnal | Kesimpulan |
|---|---|--|
| De la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernández A, Ortega JM et al. ²⁷ | Prevention of Peritoneal Adhesions by Intraperitoneum Administration of Vitamin E: An Experimental Study in Rats. <i>Dis Colon Rectum</i> 2005; 47:2157-61 | Pemberian vitamin E dalam olive oil topikal dibandingkan dengan pemberian terbukti efektif menurunkan terbentuknya adhesi dibandingkan dengan pemberian olive oil dan pemberian vitamin E intramuskuler. |
| Corrales F, Corrales M, dan Schirmer C. ²⁸ | Preventing Intraperitoneum Adhesions with Vitamin E and Sodium Hyaluronate/ Carboxymethylcellulose. A Comparative Study in Rats. <i>Acta Cir Brasil</i> 2008; 23:36-40 | Pemberian vitamin E intraperitoneum memiliki efektifitas yang sebanding dengan Sodium Hyaluronate/ Carboxymethylcellulose dalam mencegah adhesi intraperitoneum |
| Celik A, Ucar AE, Ergul E, Bekar ME, dan Kusdemir A. ³² | Which is Most Effective in Prevention of Postoperative Intraperitoneum Adhesions - Methylene Blue, Low Molecular Weight Heparin or Vitamin E: An Experimental Study in Rats. <i>Internet J Surg</i> 2008; 15(1) | Vitamin E dan LMWH lebih bermakna menurunkan adhesi dibandingkan methylene blue |
| Ghittoni R, Patrussi L, Pirozzi K, Pellegrini M, Lazzarini PE, Capecchi PL et al. ³¹ | Simvastatin Inhibits T-Cell Activation by Selectively Impairing The Function of Ras Superfamily GTPases. <i>FASEB J</i> 2005; 19(6):605-7. | Pemberian simvastatin meningkatkan produksi IL-10 melalui peningkatan proliferasi sel Th2. |

| Peneliti | Judul / Jurnal | Kesimpulan |
|--|--|--|
| Kucuk HF, Kaptanoglu L, Kurt N, Uzun H, Eser M, Bingul S, et al. ³⁰ | The Role of Simvastatin on Post Operative Peritoneal Adhesion Formation in an Animal Model. <i>Eur Surg Res</i> 2007; 39:98-102. | Pemberian simvastatin intraperitoneal maupun peroral dapat menurunkan pembentukan adhesi dengan meningkatkan kadar tPA peritoneal. |

Penggunaan simvastatin oral dan vitamin E dalam *olive oil* topikal secara sendiri-sendiri, dapat memenuhi syarat bahan antiadhesi yang murah, mudah didapat serta efektif dalam mencegah adhesi. Kedua bahan ini secara sendiri-sendiri telah terbukti efektif untuk mengurangi terjadinya adhesi intraperitoneum pada wistar, walaupun tidak dapat menghilangkan adhesi secara total. Oleh sebab itu masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek potensiasi sebagai antiadhesi pada penggunaan kombinasi kedua bahan ini. Penelitian yang mengkombinasikan kedua bahan ini terhadap efek antiadhesi dan kadar IL-10 cairan peritoneum belum pernah dilakukan sebelumnya.