

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN E TOPIKAL  
DENGAN SIMVASTATIN ORAL TERHADAP  
INTERLEUKIN-10 CAIRAN PERITONEUM DAN  
DERAJAT ADHESI INTRAPERITONEUM**

**Penelitian Eksperimental pada Wistar yang  
Dilakukan Abrasi Ileum**

*EFFECT OF VITAMIN E TOPICAL WITH SIMVASTATIN ORAL TO  
PERITONEAL FLUID INTERLEUKIN-10 LEVEL AND DEGREE OF  
INTRAPERITONEAL ADHESION*

*Experimental Research in Wistar which Performed Ileum Abrasion*

**TESIS**

**Diajukan untuk memenuhi syarat memperoleh gelar  
Magister Ilmu Biomedik**



**Muhammad Hidayat Budi Kusumo**

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2013**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN E TOPIKAL  
DENGAN SIMVASTATIN ORAL TERHADAP  
INTERLEUKIN-10 CAIRAN PERITONEUM DAN  
DERAJAT ADHESI INTRAPERITONEUM**

**Penelitian Eksperimental pada Wistar yang  
Dilakukan Abrasi Ileum**

Disusun Oleh :  
Muhammad Hidayat Budi Kusumo

Telah dipertahankan dihadapan tim penguji  
Pada tanggal 1 Februari 2013

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Prof. DR. dr. Ign. Riwanto, Sp.B-KBD  
NIP.195001101976031001

dr. Edwin Basyar, M.Kes, Sp.B, Sp.BA  
NIP. 196209251992031002

Mengetahui,

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik  
Program Pascasarjana UNDIP

Prof. DR. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes  
NIP. 195905271986032001

## LEMBAR MONITORING PERBAIKAN

Yang bertandatangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui perbaikan tesis yang diajukan pada tanggal 1 Februari 2013 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Muhammad Hidayat Budi Kusumo  
Bagian : Ilmu Bedah  
Judul : PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN E  
DALAM *OLIVE OIL* TOPIKAL DENGAN  
SIMVASTATIN ORAL TERHADAP KADAR  
INTERLEUKIN-10 (IL-10) CAIRAN PERITONEUM  
DAN DERAJAT ADHESI INTRAPERITONEUM  
PENELITIAN EKSPERIMENTAL PADA WISTAR  
YANG DILAKUKAN ABRASI ILEUM

NO	NAMA	NARASUMBER	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Prof. DR. dr. Ign. Riwanto, Sp.B(K)BD	Pembimbing I		
2.	dr. Edwin Basyar, M.Kes., Sp.B., Sp.BA	Pembimbing II		
3.	Prof. dr. Lisyani B. Suromo, Sp.PK(K)	Narasumber		
4.	Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM	Narasumber		
5.	Dr. drg. Henry Setiawan, M.Sc	Narasumber		

## **SURAT PERNYATAAN**

Dengan ini, saya menyatakan bahwa penelitian ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Februari 2013

dr. Muhammad Hidayat Budi Kusumo

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. IDENTITAS**

Nama : dr. Muhammad Hidayat Budi Kusumo  
NIM Magister Biomedik : G4A009059  
Tempat/ Tgl Lahir : Semarang, 7 Agustus 1978  
Agama : Islam  
JenisKelamin : Laki-laki

### **B. RIWAYAT PENDIDIKAN**

1. SDN Sudagaran I Banyumas, Jawa Tengah : Lulus tahun 1989
2. SMPN I Banyumas, Jawa Tengah : Lulus tahun 1992
3. SMA Assalaam Surakarta, Jawa Tengah : Lulus tahun 1996
4. FTI UPN Veteran Surabaya, Jawa Timur : Lulus tahun 2002
5. FK Universitas Muhammadiyah Yogyakarta : Lulus tahun 2008
6. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
7. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP Semarang, Jawa Tengah

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan YME atas limpahan rahmat dan anugerah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN E TOPIKAL DENGAN SIMVASTATIN ORAL TERHADAP INTERLEUKIN-10 CAIRAN PERITONEUM DAN DERAJAT ADHESI INTRAPERITONEUM”.

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pascasarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Dengan selesainya tesis ini kami harapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu bedah, terutama dalam aplikasi klinis untuk mencegah adhesi pasca laparatomi.

Pada kesempatan yang baik ini, ingin kami menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Ign. Riwanto, Sp.B-KBD, selaku pembimbing I dan guru yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian dalam penulisan serta penyusunan tesis ini.
2. dr. Edwin Basyar, M.Kes, Sp.B, Sp.BA, selaku pembimbing I dan guru yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian, sehingga tesis ini dapat kami selesaikan.

3. dr. Djoko Handojo, Sp.B, Sp.B(K)Onk, selaku guru kami dan Kepala Bagian/SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan serta dukungan kepada kami untuk mengikuti Program Magister Ilmu Biomedik.
4. Prof. Drs. Sudharto P. Hadi, M.S, Ph.D, selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Endang Ambarwati, Sp.RM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. dr. Sahal Fatah, Sp.B, Sp.BTKV, selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan serta dukungan kepada kami untuk mengikuti Program Magister Ilmu Biomedik.
7. Prof. DR. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
8. Prof. dr. Lisyani B. Suromo, Sp.PK(K), Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM, Dr. drg. Henry Setiawan, M.Sc, Dr. dr. Andrew Johan, M.Si, dan dr. Tri Laksana Nugroho, M.Kes, Sp. M, selaku narasumber yang telah memberikan masukan-masukan, kritikan serta sumbangan pikiran dalam penulisan tesis ini.
9. Staf pengajar Bagian Bedah Fakultas Kedokteran dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan

motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

10. Semua rekan sejawat residen, karyawan dan karyawan Bagian Bedah Fakultas Kedokteran, dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan tesis ini.
11. Orang tua kami dr. HM. Mambodyanto Soemoprawiro, SH, MMR dan dr. Sitti Isnaniyah serta ibu mertua kami atas kesabarannya dan dukungan material dan moral untuk menyelesaikan tesis ini.
12. Isteri dr. Tyar Rahayu Puspitarani dan anak kami Muhammad Rizky Aditya dan Mahira Hasna Kamila yang telah memberikan dukungan dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja, baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, Februari 2013

dr. Muhammad Hidayat Budi Kusumo



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iv
RIWAYAT HIDUP .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR ISTILAH .....	xvi
ABSTRAK .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.2.1. Rumusan Masalah Umum .....	4
1.2.2. Rumusan Masalah Khusus .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1. Tujuan Umum .....	6
1.3.2. Tujuan Khusus .....	6

1.4. Manfaat Penelitian .....	8
1.5. Orisinalitas .....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>10</b>
2.1. Adhesi Intraperitoneum .....	10
2.1.1. Definisi .....	10
2.1.2. Klasifikasi Adhesi Intraperitoneum .....	10
2.1.3. Penyebab Adhesi Intraperitoneum pada Pembedahan .....	11
2.1.4. Pencegahan Adhesi Intraperitoneum pada Pembedahan .....	12
2.1.4.1. Teknik Operasi .....	13
2.1.4.2. Terapi <i>Adjuvant</i> untuk Mencegah Adhesi Pasca Bedah .....	14
2.2. Patogenesis Pembentukan Adhesi .....	15
2.3. Interleukin-10 .....	22
2.4. Vitamin E .....	23
2.5. Simvastatin .....	24
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>26</b>
3.1. Kerangka Teori .....	26
3.2. Kerangka Konsep .....	27
3.3. Hipotesis .....	27
3.3.1. Hipotesis Mayor .....	27
3.3.2. Hipotesis Minor .....	27
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>29</b>
4.1. Rancangan Penelitian .....	29

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian .....	31
4.2.1. Populasi .....	31
4.2.2. Sampel .....	31
4.2.3. Besar Sampel .....	32
4.2.4. Pemilihan Sampel .....	32
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	33
4.4. Variabel Penelitian .....	33
4.5. Definisi Operasional .....	34
4.6. Alat dan Bahan Penelitian .....	34
4.7. Pelaksanaan Penelitian .....	35
4.8. Cara Pengumpulan Data .....	42
4.9. Alur Penelitian .....	42
4.10. Analisis Data .....	43
4.11. Persyaratan Etik .....	43
<b>BAB V HASIL .....</b>	<b>44</b>
5.1. Derajat Adhesi Intraperitoneum .....	45
5.2. Kadar IL-10 Cairan Peritoneum .....	47
5.3. Korelasi Derajat Adhesi dengan Kadar IL-10 Cairan Peritoneum .....	48
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>51</b>
<b>BAB VII SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>54</b>
7.1. Simpulan .....	54
7.2. Saran .....	54

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Sistem Skoring Adhesi .....	18

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Proses penyembuhan pada defek peritoneum, beserta sumber sel mesotel dari tepi peritoneum, dan sub peritoneal .....	17
Gambar 2.2. Perubahan Komponen Seluler dan Fibrin pada Penyembuhan Peritoneum .....	18
Gambar 2.3. Patogenesis Proses Adhesi .....	19
Gambar 2.4. Histiogenesis Adhesi dalam Hubungannya dengan Tahapan Penyembuhan Peritoneum .....	20
Gambar 2.5. Patogenesis Adhesi Peritoneum .....	21
Gambar 2.6. Efek Inhibisi T Helper(Th)2 oleh Statin .....	25
Gambar 3.1. Kerangka Teori .....	26
Gambar 3.2. Kerangka Konsep.....	27
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian .....	29
Gambar 4.2. Alur Penelitian .....	42
Gambar 5.1. <i>Scatter Plot</i> Derajat Adhesi Intraperitoneum .....	46
Gambar 5.2. <i>Box Plot</i> Kadar IL-10 Cairan Peritoneum .....	48
Gambar 5.3. <i>Scatter Plot</i> Korelasi antara Kadar IL-10 Cairan Peritoneum dan Derajat Adhesi pada Wistar yang Dibuat Adhesi Intraperitoneum ( $p=0.000$ , $r=-0,820$ ).....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan Dosis Konversi .....	64
Lampiran 2. Pelaksanaan Penelitian .....	65
Lampiran 3. Pemeriksaan ELISA (IL-10) .....	71
Lampiran 4. Analisis Data .....	72
Lampiran 5. Ethical Clearance .....	82

## DAFTAR ISTILAH

ECM	: <i>extracellular matrix</i>
IL	: interleukin
TNF- $\alpha$	: <i>tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
TGF- $\beta$	: <i>transforming growth factor-<math>\beta</math></i>
PAI-1	: <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
TIMP-1	: <i>tissue inhibitor metalloproteinase-1</i>
HIF-1 $\alpha$	: <i>hypoxia inducible factor-1 <math>\alpha</math></i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
PA	: <i>plasminogen activator</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
NK	: <i>natural killer</i>
PGE <sub>2</sub> / PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	: <i>prostaglandin E<sub>2</sub>/prostaglandin F<sub>2<math>\alpha</math></sub></i>
PDGF	: <i>platelet derivate growth factor</i>
HMG-CoA	: <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A</i>
Th1/2	: <i>Thelper 1/2</i>
tPA	: <i>tissue plasminogen activator</i>



## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Adhesi intraperitoneal merupakan komplikasi paska operasi abdomen yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Banyak penelitian dilakukan mencoba memecahkan permasalahan ini, termasuk pemberian terapi *adjuvant*, untuk menemukan agen antiadhesi yang ideal.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan membuktikan efek pemberian kombinasi vitamin E intraperitoneum dan simvastatin oral terhadap derajat adhesi intraperitoneum dan kadar interleukin-10 cairan peritoneum.

**Metode:** Penelitian ini merupakan uji eksperimental *post test control design*. Wistar jantan ( $n = 24$ ) dilakukan abrasi ileum, dibagi menjadi 4 kelompok: R0 (kontrol), R1 (vitamin E 10 mg dalam 5 ml *olive oil* topikal intraperitoneum), R2 (simvastatin oral 0,27 mg selama 5 hari), R3 (kombinasi vitamin E 10 mg dalam 5 ml *olive oil* topikal intraperitoneum + simvastatin oral 0,27 mg selama 5 hari). Wistar dilakukan relaparotomi 14 hari kemudian dan dilakukan evaluasi derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneum. Analisis statistik beda derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 antar kelompok dilakukan dengan uji beda *Mann-Whitney*. Uji korelasi derajat adhesi intraperitoneum dengan kadar IL-10 cairan peritoneum menggunakan uji *Spearman*.

**Hasil:** Derajat adhesi intraperitoneum kelompok kombinasi (R3) lebih rendah secara bermakna ( $p < 0,05$ ), jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (R0) dan perlakuan lainnya (R1 dan R2). Kadar IL-10 cairan peritoneum kelompok kombinasi (R3) lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ), jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (R0) dan perlakuan lainnya (R1 dan R2). Uji korelasi antara derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneum menunjukkan korelasi negatif sangat kuat dengan  $r: -0,820$  ( $p < 0,05$ ).

**Simpulan:** Pemberian kombinasi vitamin E intraperitoneum dan simvastatin oral meningkatkan kadar interleukin-10 cairan peritoneum dan menurunkan derajat adhesi intraperitoneum dibandingkan kontrol atau tanpa kombinasi.

**Kata Kunci:** adhesi intraperitoneum, IL-10, vitamin E intraperitoneum, simvastatin oral, abrasi ileum

## ABSTRACT

**Background:** Intraperitoneal adhesion is a complication after abdominal surgery, that can cause morbidity and mortality. Several study tried to solve this problem, including adjuvant therapy supplementation research, to find ideal antiadhesion agent.

**Aim:** This study is aimed to demonstrate the effect of combination vitamin E intraperitoneum and simvastatin oral supplementation on peritoneal fluid interleukin-10 levels and degree of intraperitoneal adhesion.

**Methods:** This study was an experimental post-test control design. Wistar male (n = 24) after underwent ileum abrasion, were divided into 4 groups: R0 (control), R1 (vitamin E 10 mg in 5 ml olive oil topically intraperitoneum), R2 (0.27 mg simvastatin orally for 5 days), R3 (combination of vitamin E 10 mg in 5 ml olive oil topically intraperitoneum + 0.27 mg simvastatin orally for 5 days). Relaparotomy was performed 14 days later and evaluated degree of intraperitoneal adhesion and peritoneal fluid interleukin-10 levels. Statistical analysis of degree of intraperitoneal adhesion and peritoneal fluid IL-10 levels, between groups performed with Mann-Whitney test. The correlation degree between degree of intraperitoneal adhesion and peritoneal fluid IL-10 levels was analyzed with Spearman test.

**Results:** The degree of intraperitoneal adhesion in combination group (R3) was significantly lower ( $p < 0.05$ ), compared with the control group (R0) and other treatment groups (R1 and R2). Peritoneal fluid IL-10 level combination group (R3) was significantly higher ( $p < 0.05$ ), when compared with the control group (R0) and other treatment groups (R1 and R2). Correlation test between IL-10 level showed a very strong negative correlation with  $r: -0.820$  ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Combination of vitamin E intraperitoneum and simvastatin orally reduce peritoneal fluid interleukin-10 levels and reduce the degree of intraperitoneal adhesion better than control or without combination.

**Key Word:** intraperitoneal adhesion, IL-10, vitamin E intraperitoneal, simvastatin oral, ileum abrasion