

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN E DALAM
OLIVE OIL TOPIKAL DENGAN KETOROLAC
INTRAMUSKULAR TERHADAP KADAR TGF β CAIRAN
PERITONEUM DAN DERAJAT ADHESI
PENELITIAN EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR
YANG DILAKUKAN ABRASI ILEUM**

TESIS

**diajukan untuk memenuhi syarat memperoleh derajat
Magister Ilmu Biomedik dan dan memperoleh keahlian
dalam bidang Ilmu Bedah**



Agung Aji Prasetyo

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2012**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN E DALAM OLIVE OIL TOPIKAL DENGAN KETOROLAC INTRAMUSKULAR TERHADAP KADAR TGF β CAIRAN PERITONEUM DAN DERAJAT ADHESI PENELITIAN EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR YANG DILAKUKAN ABRASI ILEUM

Disusun Oleh :

Agung Aji Prasetyo

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Prof. Dr. dr I. Riwanto, SpB(K)BD
NIP.195001101976031001

dr. Edwin Basyar, Mkes, SpB, SpBA
NIP. 196209251992031002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Biomedik Program Pascasarjana

Ketua Program Studi
Ilmu Bedah UNDIP

Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K),DMM
NIP. 194906171978021001

dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV
NIP. 195710281985101001

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN
UJIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui perbaikan tesis yang diajukan pada tanggal 24 Agustus 2012 atas :

Nama mahasiswa : dr. Agung Aji Prasetyo

Bagian : Ilmu bedah

Judul :

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN E DALAM
OLIVE OIL TOPIKAL DENGAN KETOROLAC
INTRAMUSKULAR TERHADAP KADAR TGF β CAIRAN
PERITONEUM DAN DERAJAT ADHESI**

**PENELITIAN EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR YANG
DILAKUKAN ABRASI ILEUM**

NO	NAMA	NARA SUMBER	TTD	TANGGAL
1	Prof Dr. dr. I. Riwanto, SpB, SpBKBD	Pembimbing I		
2	dr. Edwin Basyar, M.Kes, SpB, SpBA	Pembimbing II		
3	dr. Niken Puruhita, M.MedSc, SpGK	Penguji		
4	dr. Pudjadi, SU	Penguji		
5	dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD, SpFK	Penguji		
6	DR. dr. Andrew Johan, M.Si	Penguji		
7	DR. dr. Winarto, SpMK, SpM(K), DMM	Penguji		
8	dr. Neni Susilaningsih, MSi	Penguji		

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. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2012

Agung Aji Prasetyo

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Agung Aji Prasetyo
NIM Magister Biomedik : G4A 007 005
NIM PPDS I Bedah : G3A 007 001
Tempat,Tanggal Lahir : Semarang, 15 Mei 1982
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki - laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Xaverius, Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1994
2. SMP 2, Semarang Jawa Tengah : Lulus tahun 1997
3. SMU 3, Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 2000
4. FK UNDIP, Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 2006
5. PPDS I Bedah FK UNDIP, Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP, Semarang, Jawa Tengah

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan YME atas limpahan rahmat dan anugerah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN E DALAM OLIVE OIL TOPIKAL DENGAN KETOROLAC INTRAMUSKULAR TERHADAP KADAR TGF β CAIRAN PERITONEUM DAN DERAJAT ADHESI.”

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

Saya berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap ilmu Bedah. Dalam kesempatan ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr.dr. Winarto, SpMK, SpM, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. Prof. Dr. dr. Ign. Riwanto, SpB(K)BD, FINACS, selaku pembimbing penelitian I, yang telah memberikan inspirasi, bimbingan, waktu, tenaga, pikiran, serta ilmu, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

4. dr. Edwin Basyar, SpB, SpBA, selaku pembimbing penelitian II yang telah memberikan inspirasi, bimbingan, waktu, tenaga, pikiran, serta ilmu, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
5. Prof. Sudharto P. Hadi, MES, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
6. Prof. Dr. dr. Anies, MKes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
7. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Prof. Dr. Siti Fatimah Muis, M.Sc, SpGK, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang.
9. dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
10. Seluruh Staf pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
11. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister.
12. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
13. Semua rekan residen dan seluruh karyawan Bagian Bedah FK UNDIP, karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan tesis ini berlangsung.

14. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tua dan istri saya, yang telah memberikan dukungan moril dan material untuk keberhasilan studi saya.

Saya menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran saya harapkan demi kesempurnaan penelitian ini. Saya berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran. Akhir kata saya mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang terjadi, baik yang saya sengaja maupun tidak selama menyelesaikan penelitian ini.

Semarang, Agustus 2012

Agung Aji Prasetyo

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING.....	iii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR BAGAN.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	7
1.3. Tujuan dan manfaat penelitian	9
1.4. Orisinalitas	11
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	13
2.1. Definisi dan klasifikasi.....	13

2.2. Epidemiologi.....	14
2.3. Pathogenesis pembentukan adhesi	14
2.4. Penyebab adhesi intraperitoneum pada pembedahan	24
2.5. Pencegahan adhesi intraperitoneum pada pembedahan.....	27
2.6. Terapi Adjuvan untuk mencegah adhesi pasca bedah.....	28
2.7. Barrier anti adhesi.....	31
2.8. Dasar pemikiran penggunaan vitamin E dan ketorolac tromethamine sebagai bahan anti adhesi.....	34
BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	37
3.1. Kerangka Teori.....	37
3.2. Kerangka Konsep	38
3.3. Hipotesis	38
BAB 4. METODE PENELITIAN	41
4.1. Rancangan Penelitian.....	41
4.2. Alur penelitian.....	42
4.3. Populasi dan sampel penelitian.....	43
4.4. Waktu dan lokasi penelitian.....	45
4.5. Variabel penelitian	45
4.6. Definisi operasional	46
4.7. Alat dan vahan penelitian.....	47
4.8. Pelaksanaan penelitian.....	47
4.9. Cara pengumpulan data.....	52
4.10. Analisis data.....	52

4.11. Persyaratan etik.....	52
BAB 5. HASIL PENELITIAN.....	54
5.1. Kadar TGF β cairan intraperitoneum.....	56
5.2. Derajat adhesi intraperitoneum.....	58
5.3. Korelasi antara kadar TGF β cairan intra peritoneum dengan derajat adhesi.....	60
BAB 6. PEMBAHASAN.....	61
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN.....	65
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Histiogenesis adhesi	19
Gambar 2. Patogenesis proses adhesi.....	20
Gambar 3. Perkembangan waktu terbentuknya adhesi.....	23
Gambar 4. Boxplot kadar TGF β cairan intraperitoneum.....	57
Gambar 5. Boxplot derajat adhesi intraperitoneum.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian.....	11
Tabel 2. Proporsi obstruksi intestinal karena adhesi.....	14
Tabel 3. Sistem skoring adhesi.....	24
Tabel 4. Pembagian kelompok penelitian.....	41
Tabel 5. Nilai rerata kadar TGF β cairan intraperitoneum.....	56
Tabel 6. Post Hoc <i>Bonferroni</i> kadar TGF β cairan intraperitoneum.....	57
Tabel 7. Nilai rerata hasil pengukuran derajat adhesi pada tiap kelompok...58	
Tabel 8. Test <i>Mann Whitney</i> derajat adhesi intraperitoneum.....	59
Tabel 9. Uji Spearman kadar TGF β dengan derajat adhesi.....	60

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka teori.....	37
Bagan 2. Kerangka konsep.....	38
Bagan 3. Alur penelitian.....	42
Bagan 4. Consolidated report penelitian.....	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Foto penelitian.....	71
Lampiran 2. Analisis data.....	74
Lampiran 3. Ethical Clearance.....	85

ABSTRAK

Latar Belakang: Pengetahuan mengenai patofisiologi terjadinya adhesi intraperitoneum penting sebagai dasar untuk mencegah adhesi. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan adanya perbedaan derajat adhesi pada tikus wistar yang dibuat adhesi intraperitoneum, antara yang diberi kombinasi vitamin E topikal intraperitoneum dengan ketorolac intramuskular, pemberian tunggal maupun yang tidak diberi, yang dimediasi oleh penurunan kadar TGF β cairan peritoneum.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik, menggunakan tikus wistar jantan. Dua puluh empat ekor tikus wistar dilakukan abrasi ileum dan dibagi 4 kelompok : kontrol (K); perlakuan 1, diberi vitamin E topikal (P1); perlakuan 2, diberi ketorolac intramuskular (P2); perlakuan 3, diberi kombinasi vitamin E topikal dengan ketorolac intramuskular (P3). Relaparotomi dilakukan 14 hari kemudian untuk melihat derajat adhesi dan kadar TGF β . Uji beda kadar TGF β dengan ANOVA. Uji beda derajat adhesi dengan *Kruskal Wallis*. Uji korelasi menggunakan uji *Spearman*.

Hasil: Terdapat beda kadar TGF β yang bermakna antara kelompok K dengan semua kelompok perlakuan ($p=0,000$). Tidak terdapat beda bermakna antara P1-P3 ($p=0,468$), P2-P3 ($p=1,000$) dan P1-P2 ($p=1,000$). Terdapat beda derajat adhesi yang bermakna antara kelompok K-P1($p=0,007$), K-P2($p=0,007$), K-P3 ($p=0,002$) dan P1-P3 ($p=0,026$) namun tidak terdapat beda bermakna antara P1-P2 ($p=0,652$) dan P2-P3 ($p=0,083$). Terdapat korelasi yang bermakna secara kuat antara penurunan kadar TGF β dan derajat adhesi ($p=0,000$).

Simpulan: Terdapat penurunan kadar TGF β dan derajat adhesi secara bermakna pada kelompok yang diberi perlakuan kombinasi dibanding dengan yang tidak diberi. Terdapat korelasi yang bermakna secara kuat antara penurunan kadar TGF β dan derajat adhesi.

Kata Kunci: Adhesi, TGF β , vitamin E, ketorolac, abrasi ileum, laparotomi

ABSTRACT

Background: Study on the pathophysiology of intraperitoneal adhesion is important to prevent intraperitoneal adhesion. The aim of this study was to determine the effects of vitamin E in olive oil topical, ketorolac im or both, to decrease intraperitoneal TGF β and degree of adhesion formation.

Methods: This was an experimental study. Adhesion was induced in 24 tikus wistar with ileum abrasions, then assigned to four groups. : Control (K); Group 1, given vitamin E topical (P1); Group 2, given ketorolac im (P2); Group 3, given combination of vitamin E and ketorolac im (P3). Relaparotomy were performed after 14th days. ANOVA was used to analized the TGF β differences. Kruskal Wallis was used to analized the adhesion degree differences. Spearman's correlation test was used to analized the corellation between TGF β and adhesion formation.

Result: There was significant differences in level of TGF β between control group and all the treatment group ($p=0,000$). There was significant differences in degree of adhesions between K-P1($p=0,007$), K-P2($p=0,007$), K-P3 ($p=0,002$) and P1-P3 ($p=0,026$). Corellation test showed strong positive correlation between TGF β fluid level and adhesion degree formation ($p=0,000$).

Conclusion: There was significant decreased in TGF β and degree of adhesions between the combinations group and the control group. There was strong and positive correlation between the decrease of TGF β and degree of adhesions.

Key Word: Adhesion, TGF β , vitamin E, ketorolac, ileum abrasions, laparotomy