

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Adhesi intraperitoneum adalah perlengketan fibrosa (jaringan ikat) yang abnormal diantara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antar peritoneum viserale, maupun antara peritoneum visceral dengan parietal.¹ Adhesi tersebut dapat menyebabkan perlengketan diantara organ-organ intraperitoneum, baik antar usus yang berdekatan maupun perlengketan antara usus dengan dinding abdomen.^{1,12,16,21,22}

Adhesi intraperitoneum dibagi menjadi adhesi kongenital dan adhesi dapatan. Adhesi kongenital ada sejak lahir karena abnormalitas pembentukan peritoneum secara embriologis, biasanya jarang mengakibatkan terjadinya obstruksi intestinal kecuali pada kasus malrotasi. Adhesi dapatan dibedakan menjadi adhesi akibat inflamasi, dan adhesi paska bedah. Sebagian besar adalah adhesi paska bedah, akibat dari adanya cedera pada permukaan jaringan misalnya setelah insisi, kauterisasi, jahitan, iskemia, atau trauma lainnya.^{5,21}

2.2.EPIDEMIOLOGI

Adhesi intraperitoneum paska laparotomi merupakan salah satu penyebab utama obstruksi usus. Di Indonesia, insidensi obstruksi yang disebabkan oleh adhesi intraperitoneum berada di posisi kedua atau ke tiga setelah hernia inguinalis dan keganasan kolon.^{2,4} Adhesi paska laparotomi mengakibatkan

obstruksi usus halus pada 60%-70% penderita. Sebanyak 93% pasien yang pernah menjalani minimal satu kali operasi abdominal akan mempunyai adhesi paska bedah.^{5,6,13,15}

2.3.PATOGENESIS PEMBENTUKAN ADHESI

Penyembuhan peritoneum berbeda dengan penyembuhan kulit. Reepitelisasi kulit akan melalui tahapan proliferasi sel-sel epitel dari perifer menuju ke bagian tengah luka, sedangkan pada peritoneum mesotelialisasi akan terjadi secara simultan, dan tidak tergantung pada besarnya luka, dengan sel mesotel baru yang tumbuh dari pulau-pulau sel mesotel yang kemudian akan berproliferasi membentuk lapisan-lapisan sel. Sehingga luka kecil maupun besar pada peritoneum akan mengalami epitelisasi dengan waktu yang sama cepatnya, sekitar 4-7 hari untuk peritoneum parietal dan peritoneum viseral. Sel-sel mesothel yang berperan dalam penyembuhan dan pembentukan adhesi berasal baik dari tepi luka, maupun secara simultan dari tengah luka yang berasal dari lompatan dan proliferasi sel-sel mesothelium dan fibroblast subperitoneum.²²

Kavum peritoneum merupakan rongga yang terbentuk di antara peritoneum parietal dan peritoneum visceral. Peritoneum membentuk suatu membran serosa yang paling luas di dalam tubuh. Peritoneum dibagi menjadi dua bagian secara histologi yaitu jaringan ikat dan mesothel. Jaringan ikat atau jaringan sub mesothel terdiri dari matriks ekstra seluler yang terdiri dari glikoprotein, glikosaminoglikan, proteoglikan, kolagen, fibroblast, makrofag dan sel mast, serta jaringan lemak. Di sub serosa terdapat pembuluh darah, saraf dan

limfatik. Lapisan mesothel terdiri dari jaringan mesenkim longgar yang dibatasi oleh membrane basement. Sel-sel di lapisan mesothel dapat memproduksi molekul-molekul adhesi, sitokin khemotaktik dan interleukin seperti *Tumour Necrosis Factor* (TNFa) dan TGF β . Sel-sel mesothel mengandung t-PA yang berperan dalam proses fibrinolitik, dan juga mengandung PAI yang menghambat proses fibrinolisis dengan cara menghambat aktivitas t-PA. Sel – sel mesothel dan sub mesothel mengekspresikan protease dan protease inhibitor seperti matriks metalloproteinase yang dapat mempengaruhi proses fibrinolisis dan remodeling.^{19,21}

Cairan peritoneum terdiri dari eksudat serous (rata-rata 10cc), yang dipengaruhi oleh kondisi fisiologis (siklus menstruasi) atau kondisi patologis (ascites).²⁹ Cairan peritoneum normal mengandung protein plasma, protein aktif seperti sitokin dan khemokin (interleukin, TGF β , TNF a), sel-sel makrofag, sel-sel *free floating mesothel*, limfosit dan sel poli morpho nuclear. Sel-sel mediator pada cairan peritoneum ini berperan aktif pada proses penyembuhan peritoneum. Sel-sel mesotel peritoneum melapisi jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah, kolagen, limfosit, fibroblast, makrofag, sel plasma, dan sel mast. Sel mesotel akan mensekresikan IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , dan TGF β . Sel mesotel juga ikut berperan dalam proses fibrinolitik dengan mensekresikan t-PA dan PAI. Sel-sel mesotel juga dapat menghasilkan asam hyaluronat dan prostaglandin.^{19,22}

Tempat pertama terjadinya adhesi adalah pada permukaan peritoneum. Permukaan peritoneum yang sangat mudah rusak dan kecepatan epitelisasi adalah faktor penting pembentukan adhesi. Cedera atau inflamasi pada peritoneum akan

memulai serangkaian reaksi yang diawali dengan pelepasan berbagai mediator kimia pada daerah yang mengalami cedera.¹⁹

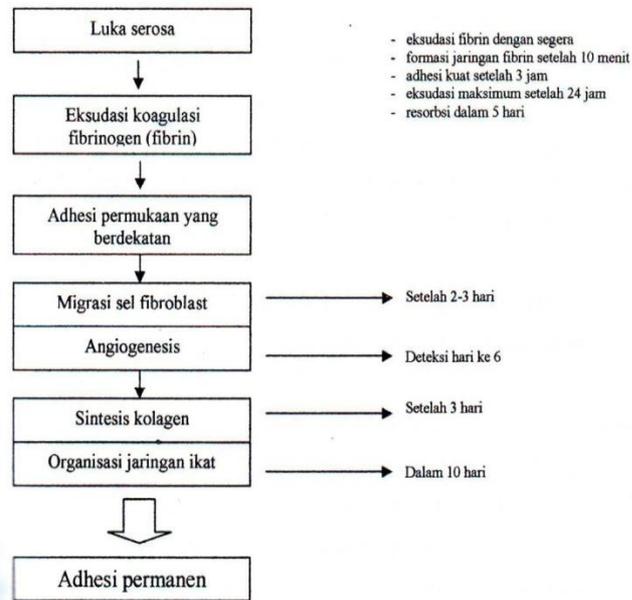
Komponen seluler penting dalam proses penyembuhan peritoneum antara lain adalah leukosit peritoneum, sel mesotel dan makrofag. Proses penyembuhan peritoneum ditandai dengan infiltrasi seluler dan respon sel mesotel pada daerah cedera. Sebagai respon dari cedera, sel-sel pada peritoneum seperti makrofag dan sel mesotel mengeluarkan mediator seluler. Sel-sel yang pertama kali muncul pada peritoneum yang cedera terutama neutrofil polimorfonuklear yang bertahan 1-2 hari. Kemudian diikuti dengan masuknya monosit yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan menempel pada permukaan luka. Pada hari ke-3, sel mesotelial akan mulai menutupi makrofag peritoneum pada permukaan luka sehingga makrofag-makrofag ini akan semakin tertanam dalam luka. Pada hari ke 4-7, sel yang predominan pada permukaan peritoneum adalah sel mesotel. Sedangkan pada cairan peritoneum, sejak hari ke lima, sel yang terbanyak adalah makrofag. Sel-sel mesotel ini kemudian akan berproliferasi sepanjang dasar luka dan membentuk pulau-pulau sel. Penggabungan sel-sel ini memungkinkan luka yang lebih lebar untuk sembuh dengan waktu yang sama dengan luka yang lebih kecil.²²

Cedera pada lapisan sel mesotel akan mengakibatkan pelepasan berbagai sitokin dan mediator awal inflamasi oleh sel-sel mesothelium peritoneum maupun endotel pembuluh darah yang terluka. Sitokin yang diproduksi adalah sitokin-sitokin pro inflamasi, antara lain; IL-1, TNF- α , dan IL-6. Akibat produksi sitokin-sitokin tersebut, maka selanjutnya akan menstimulasi proses aktivitas kaskade

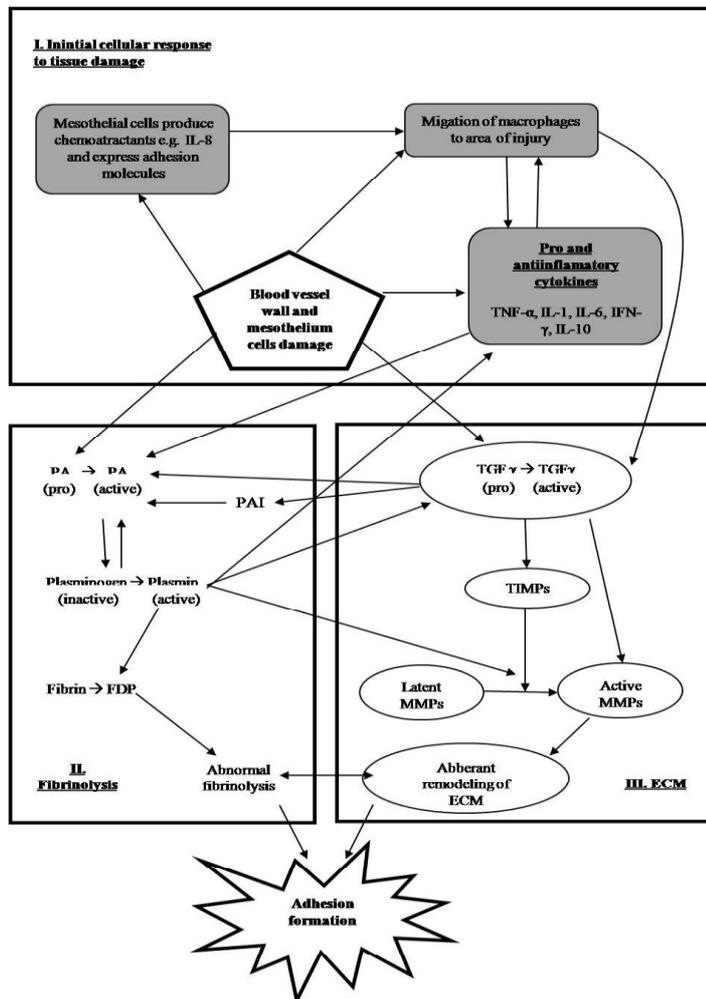
sistem koagulasi darah dan menekan aktivitas PA. Bersamaan dengan produksi mediator-mediator tersebut, dirangsang pula aktivasi sistem kinin, komplemen, jalur asam arakhidonat (termasuk prostaglandin), pembentukan thrombin, dan konversi fibrinogen menjadi fibrin.²² Sistem kinin dan prostaglandin akan menstimulasi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas kapiler, fagositosis bakteri dan benda asing lainnya oleh sel-sel PMN dalam 24-48 jam, dan merangsang migrasi makrofag dan monosit melalui kemo-atraktan sehingga proses debridement dan inflamasi menjadi sempurna.²²

Sitokin-sitokin pro inflamasi akan menurunkan aktivitas plasminogen peritoneum-aktivator dan meningkatkan aktivitas inhibitornya yaitu (PAI-1,2,3, Protease, Nexin). Hasil dari aktivitas ini melalui sistem kaskade koagulasi akan menghasilkan fibrin pada rongga peritoneum. Adanya fibrin tersebut akan merangsang pembentukan adhesi melalui peningkatan aktivitas fibroblast yang distimulasi oleh *growth factor* yaitu *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) dan TGF β . Fibroblast dan juga sel-sel mesotel akan mendeposisi serabut kolagen sehingga terbentuk fibrinous adhesion. Oleh karena itu proses ini sebetulnya merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum.

Proses histiogenesis sebetulnya adalah hasil dari tahapan atau fase-fase penyembuhan peritoneum setelah integrasi jaringan peritoneum dapat dipulihkan. Fase-fase terlihat di gambar berikut ini.³⁰



Gambar 1. Histiogenesis adhesi dalam hubungannya dengan tahapan penyembuhan peritoneum.³⁰



Gambar 2. Patogenesis proses adhesi.²²

Proses penyembuhan peritoneum berbeda dengan proses penyembuhan pada kulit, yaitu apabila proses inflamasi dan trauma fase awal telah teratasi atau dapat dihilangkan, maka fibrin yang terbentuk akan diuraikan kembali oleh proses fibrinolisis. Pengaturan keseimbangan pada kedua proses tersebut dilakukan oleh peranan sitokin. Setelah sitokin pro-inflamasi bekerja dan etiologi penyebab inflamasi dapat diatasi, maka sitokin-sitokin tersebut akan menurun konsentrasinya di dalam peritoneum karena tidak diproduksi kembali oleh sel-sel yang terlibat dalam inflamasi. Selanjutnya yang berperan adalah sitokin-sitokin yang memiliki fungsi sebagai anti inflamasi. Sitokin-sitokin tersebut adalah IL-4 dan IL-10. Akibat peningkatan konsentrasi dan aktivitas sitokin-sitokin tersebut, maka aktivitas PA akan meningkat, sedangkan PAI akan dihambat aktivitasnya. Hasil akhir proses tersebut adalah proses fibrinolisis, sehingga adhesi fibrin diuraikan kembali dan tidak terbentuk adhesi permanen.¹⁹

Faktor-faktor yang mengakibatkan pengurangan aktivitas fibrinolitik adalah iskemia jaringan, devaskularisasi, nekrosis, graft atau penjahitan pada defek peritoneum. Darah pada intraperitoneum serta pengeringan serosa juga akan berpengaruh. Iskemia jaringan adalah penentu dalam pembentukan adhesi intraperitoneum. Respon jaringan terhadap cedera menentukan berat atau ringannya adhesi yang terbentuk. Aktivitas PA sebagai respon terhadap cedera menentukan apakah adhesi fibrinous dapat diresorpsi atau persisten.²

Pengaruh sitokin proinflamasi pada penekanan aktivitas PA yang dipengaruhi oleh meningkatnya aktivitas PAI juga dibuktikan oleh hasil pemeriksaan aktivitas keduanya pada cairan peritoneum para penderita setelah

Secara makroskopik, derajat pembentukan adhesi permanen dapat dibagi menjadi berbagai tingkatan dan diklasifikasikan sebagai berikut.²⁶

Tabel 2. Sistem Skoring Adhesi.²⁶

Grade	Deskripsi	Keterangan
0	Tidak ada adhesi	Insubstantial
1	adhesi dengan single band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen	Insubstantial
2	adhesi dengan dua band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen	Substantial
3	adhesi dengan lebih dari 2 band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen, atau sebagian usus membentuk masa tanpa ada perlekatan dengan dinding abdomen	Substantial
4	Organ viscera melekat secara langsung ke dinding abdomen, tanpa melihat jumlah dan perluasan band	Substantial

2.3.PENYEBAB ADHESI INTRAPERITONEUM PADA PEMBEDAHAN

Trauma dan inflamasi yang terjadi saat operasi akan meningkatkan risiko terjadinya adhesi intraperitoneum. Hal-hal yang akan meningkatkan respon inflamasi antara lain adalah sebagai berikut

- 2.3.1. Trauma Operasi: antara lain disebabkan oleh teknik operasi yang kurang baik, abrasi, kekeringan, iritasi kimiawi, dan perubahan temperatur, misalnya pada penggunaan elektro kauter selama operasi.^{2,5}
- 2.3.2. Iskemia Jaringan: disebabkan oleh trauma penjahitan, atau ligasi peritoneum, serta devaskularisasi sepanjang anastomosis usus.^{2,12}
- 2.3.3. Infeksi, reaksi alergi, dan darah: Infeksi dapat disebabkan karena penyakit yang menjadi indikasi operasi sendiri maupun akibat dari komplikasi pembedahan. Reaksi alergi tersering disebabkan oleh benda asing yang dipergunakan saat operasi seperti talk pada sarung tangan, kassa laparotomi, ataupun benang yang digunakan. Darah yang tersisa dan tidak dibersihkan setelah suatu laparotomi akan menimbulkan stimulasi pembentukan adhesi. Hal-hal tersebut memacu respon inflamasi yang mengakibatkan pembentukan adhesi.^{2,16}
- 2.3.4. Benda Asing Iritatif: benda asing pada kavum peritoneum akan menimbulkan adhesi, granuloma, dan akhirnya gangguan penyembuhan peritoneum. Benda asing yang sering ditemukan adalah talk, benang kain laparotomi, dan sisanya adalah butir tepung yang diserap, isi usus, benang jahit dan lain-lain. Talk yang banyak digunakan pada sarung tangan adalah

Hydrous Magnesium Silicate yang bersifat tidak larut dalam air, asam dingin, dan alkali. Kain Laparotomi yang sering dicuci dan dipergunakan berulang juga berbahaya karena serat dan bulu mudah terlepas. Disamping itu detergen pencuci tersisa pada kain akan bercampur benda asing lain sewaktu dicuci, sehingga dapat memacu timbulnya adhesi intraperitoneum.²

Proses pembedahan menyebabkan trauma pada peritoneum, yang kemudian akan menimbulkan pelepasan berbagai sitokin sehingga mengakibatkan respon inflamasi pada peritoneum. Tahap berikutnya, setelah proses inflamasi berlalu dan bersamaan dengan berjalannya proses penyembuhan peritoneum, akan terbentuk adhesi fibrinous dan akhirnya menjadi adhesi permanen. Aposisi atau kontak antara dua permukaan peritoneum yang mengalami cedera akan mengakibatkan terbentuknya adhesi fibrous, tidak saja pada saat operasi, namun juga hingga hari ke 3-5 paska bedah.

2.4. PENCEGAHAN ADHESI INTRAPERITONEUM PADA PEMBEDAHAN

Adhesi yang permanen dapat dicegah dengan menggunakan teknik pembedahan yang baik. Teknik bedah untuk mencegah adhesi adalah sebagai berikut

2.4.1. Mencegah timbulnya infeksi melalui tindakan aseptis dan antiseptik, serta antibiotika profilaksis. Proses infeksi yang berlanjut pada peritoneum akan

terus merangsang proses inflamasi dan sintesis kolagen, dan aktivitas fibrinolisis akan dihambat, sehingga terjadi adhesi yang permanen.¹²

- 2.4.2. Mengurangi cedera jaringan. Kerusakan pada lapisan sel mesotel dan jaringan ikat di bawahnya akan menimbulkan respon inflamasi, dan menurunkan aktivitas fibrinolisis. Penanganan jaringan secara gentle, hemostasis yang baik, pemakaian kasa lembab dan menghindari kasa kering, akan dapat meminimalkan cedera pada peritoneum.^{12,16}
- 2.4.3. Hindari benda asing dan jaringan nekrotik. Hadirnya benda asing akan meningkatkan reaksi inflamasi yang bertambah sehingga terbentuk suatu granuloma dan terjadinya adhesi bertambah tebal. Jaringan nekrotik akan merangsang proses migrasi sel-sel neutrophil dan pelepasan mediator lainnya, dan pada akhirnya proses inflamasi akan berlanjut dan aktivitas fibrinolisis dihambat.³
- 2.4.4. Jahitan peritoneum. Penjahitan peritoneum dapat mengakibatkan iskemia dan nekrosis, sehingga akan mengakibatkan turunnya aktivitas fibrinolisis pada tempat itu dan membentuk adhesi permanen. Penggunaan benang yang non reaktif dan halus juga akan mengurangi efek benda asing pada peritoneum.²
- 2.4.5. Hindari ileus paralitik berlarut pasca bedah. Usahakan peristaltik usus cepat kembali, karena dengan Bergeraknya usus melalui proses peristaltik dan aktivitas fibrinolisis, adhesi yang temporer akan segera mengalami lisis karena kontak antara permukaan serosa tidak terlalu lama.^{3,9}

2.4.6. Teknik bedah laparoskopik. Pada bedah laparoskopik luka operasi jauh berkurang, manipulasi jaringan lebih terbatas, kekeringan jaringan dihindarkan, penggunaan benda asing sangat minimal, sarung tangan tidak digunakan di dalam rongga peritoneum, dan pemulihan pasien lebih cepat sehingga mobilisasi pasien menjadi lebih cepat pula. Kekurangan teknik ini adalah tidak semua kasus operasi bisa dilakukan dengan teknik bedah laparaskopi.^{3,9}

2.5. TERAPI ADJUVAN UNTUK MENCEGAH ADHESI PASKA BEDAH

Terapi adjuvan dibedakan menjadi dua kategori, yang pertama ialah dengan memberikan obat-obatan yang mempengaruhi kaskade inflamasi dan fibrinolisis, yang kedua ialah dengan memisahkan permukaan serosa pada tahap-tahap awal proses penyembuhan luka dengan pemberian barrier.⁵

Mekanisme untuk mengurangi pembentukan adhesi adalah:

1. Mengurangi respon inflamasi awal serta pengeluaran eksudasi
2. Menghambat koagulasi
3. Mempercepat fibrinolisis
4. Memisahkan permukaan yang terlapisi fibrin secara mekanis,
5. Mengurangi proliferasi fibroblastik.

Secara garis besar terapi adjuvan tersebut dapat berupa:

2.5.1. Fibrinolitik. Enzim-enzim fibrinolitik serta tissue *t-PA* pada hewan percobaan dapat mengurangi adhesi intraperitoneum. Penggunaan obat-obatan fibrinolitik akan mengakibatkan komplikasi pendarahan, meskipun

recombinan tissue plasminogen activator (rtPA) yang diberikan secara lokal akan mengurangi adhesi tanpa meningkatkan angka komplikasi. Pemakaian rtPA pada kelinci percobaan dapat mengurangi adhesi, namun efektifitas serta keamanan obat ini terhadap manusia masih harus diteliti.²

2.5.2. Barrier anti adhesi. Barrier yang digunakan pada saat proses pembedahan laparotomi akan mencegah terjadinya adhesi permanen di antara permukaan peritoneum. Di pasaran telah beredar berbagai jenis barrier dari berbagai bahan. Sebuah laporan uji klinis multisenter di Amerika Serikat menunjukkan bahwa asam hyaluronat secara signifikan aman dan efektif untuk menurunkan insidensi, luasnya, dan beratnya adhesi paska bedah.^{2,3}

2.5.3. *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs). NSAID merubah metabolisme asam arachidonat dengan merubah aktivitas siklooksigenase, mencegah terbentuknya produk radang termasuk prostaglandin dan tromboxane. Dengan menghambat prostaglandin dan tromboxane, NSAID akan menurunkan permeabilitas vaskuler, menurunkan agregasi trombosit serta koagulasi, serta menguatkan kerja makrofag. Pada beberapa penelitian, NSAID dapat menghambat terbentuknya adhesi intraperitoneum, namun efek penghambatannya tergantung pada dosis, sehingga dengan semakin tingginya dosis semakin besar pula efek sampingnya.^{2,3,23}

2.5.4. Glukokortikoid dan antihistamin. Kortikosteroid merubah respons inflamasi dengan menurunkan permeabilitas vaskuler dan pelepasan sitokin serta faktor kemotaktik. Antihistamin sering dipergunakan bersama

dengan glukokortikoid dan menghambat proliferasi fibroblas. Efek penghambatan adhesi kedua obat ini masih beragam. Efek samping berupa immunosupresi dan memperlambat penyembuhan luka mengakibatkan penggunaan obat ini harus sangat berhati-hati.^{2,3}

2.5.5. Antikoagulan. Penggunaan antikoagulan seperti heparin dapat mengurangi pembentukan adhesi dengan menghambat pembentukan fibrin. Namun penggunaan antikoagulan ini dapat mengakibatkan perdarahan dan memperlambat penyembuhan luk.^{2,3}

2.5.6. Antibiotika. Antibiotika akan menyebabkan matinya bakteri penyebab infeksi, sehingga pada gilirannya akan mencegah induksi inflamasi dan adhesi permanen tidak terganggu. Sebaliknya penggunaan antibiotika intraperitoneum malah akan merangsang pembentukan adhesi.^{2,3}

2.6. VITAMIN E

Vitamin E memiliki 4 golongan famili yaitu α -tocopherol, β -tocopherol, γ -tocopherol, dan δ -tocopherol. Secara biologis diketahui bahwa α -tocopherol merupakan golongan yang paling aktif dibanding yang lain. Vitamin E merupakan vitamin yang larut lemak dan dijumpai pada semua membran sel. Sebagai antioksidan, vitamin E akan mengurangi peroksidasi dari asam lemak yang tidak tersaturasi oleh radikal bebas.^{31,32}

Vitamin E selain berfungsi sebagai antioksidan, ternyata diketahui juga dapat mengurangi atherogenesis. Penelitian Corrales menunjukkan

bahwa pada percobaan dengan wistar, penggunaan vitamin E dalam olive oil topikal intraperitoneum efektif untuk mengurangi adhesi.³²

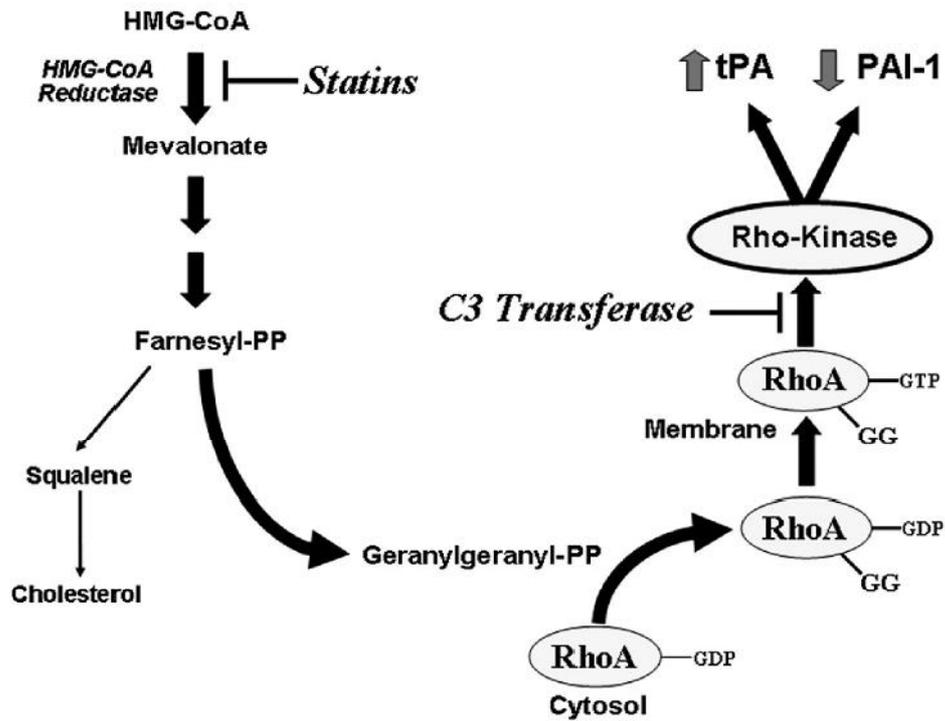
2.7. SIMVASTATIN

Simvastatin merupakan inhibitor HMG-CoA reductase, yang merupakan obat pilihan untuk menurunkan kadar kolesterol serum. Simvastatin yang diberikan peroral akan diabsorpsi dan terakumulasi di plasma, simvastatin dan metabolitnya 95% akan terikat oleh protein. Ekskresi dari bahan degradasi sebagian besar melalui faeces dan hanya 10% melalui urine. Kadar puncak dari simvastatin adalah 2 sampai 4 jam setelah pemberian.³³

2.8. DASAR PEMIKIRAN PENGGUNAAN VITAMIN E DAN SIMVASTATIN ORAL SEBAGAI BAHAN TERAPI ADJUVAN UNTUK MENCEGAH ADHESI PASKA BEDAH

Vitamin E melalui percobaan in vitro, ternyata diketahuimempunyai efek anti oksidan dengan cara membersihkan radikal bebas, menghambat enzim peroxidase dan melindungi membrane sel dari degradasi oksidatif. Penelitian Corrales menunjukkan bahwa pada percobaan dengan wistar, penggunaan vitamin E dalam olive oil topikal intraperitoneum efektif untuk mengurangi adhesi. Efektifitas Vitamin E sebagai barrier mekanik dalam mencegah adhesi sebanding dengan Sodium Hyaluronat.²⁴ Vitamin E juga mempunyai efek anti inflamasi, anti koagulansehingga dapat mengurangi kejadian adhesi.^{25, 37,38,39,40}

Simvastatin merupakan HMG-CoA reductase, yang merupakan obat pilihan untuk menurunkan kadar kolesterol serum. Dari penelitian didapatkan bahwa simvastatin juga meningkatkan kaskade fibrinolitik dan meningkatkan aktifitas t-PA. Kucuk dkk membuktikan bahwa pemberian simvastatin oral dapat mengurangi pembentukan adhesi.²⁶ Simvastatin diduga meningkatkan kadar t-PA dan menurunkan kadar PAI-1 yang akan mengaktifkan proses fibrinolitik peritoneum. Simvastatin yang merupakan golongan statin dapat meningkatkan pembentukan t-PA dengan memblokir biosintesis kolesterol dan menurunkan sintesis isoprenoid intermedia penting seperti *farnesyl pyrophosphate* (FPP) dan *geranylgeranyl pyrophosphate* (GGPP). GGPP akan memediasi isoprenylasi atau geranylgeranylasidari protein Rho, langkah ini merupakan langkah penting dari translokasi protein Rho dari sitoplasma ke membran plasma, aktivasi protein Rho oleh GGPP merupakan signal penting untuk memacu proses fibrinolisis dengan memacu t-PA dan menekan PAI-1.^{26,27} Simvastatin merupakan obat yang murah dan relatif aman untuk digunakan.



Gambar 4. Efek inhibisi HMG-CoA reductase oleh statins.²⁷

Penggunaan simvastatin dan vitamin E dapat memenuhi syarat bahan anti adhesi yang murah, mudah didapat serta efektif dalam memacu degradasi fibrin. Penggunaan kedua bahan ini secara sendiri-sendiri terbukti efektif untuk mengurangi terjadinya adhesi intraperitoneum pada wistar, walaupun tidak dapat menghilangkan adhesi secara total. Oleh sebab itu masih diperlukan penelitian lebih lanjut apakah penggunaan secara kombinasi kedua bahan ini dapat memberi efek potensiasi dan lebih meningkatkan efek anti adhesinya. Penelitian yang mengkombinasikan efek kedua bahan ini belum pernah dilakukan sebelumnya.