

**PENINGKATAN KADAR KORTISOL DARAH SEBAGAI
RESPON TERHADAP STRESS, KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6)
DAN DERAJAT ADHESI PASCA LAPAROTOMI DAN
LAPAROSKOPI**

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

***INCREASE OF SERUM CORTISOL LEVELS IN RESPOSE TO
STRESS, INTERLEUKIN-6 (IL-6) LEVELS AND ADHESION
DEGREES AFTER LAPAROTOMY AND LAPAROSCOPY***

Experimental Research in Rabbit Which Performed Ileum Abrasion



TESIS

**untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2
Magister Ilmu Biomedik**

**Joseph Anangadipa
G4A009081**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2015**

TESIS

PENINGKATAN KADAR KORTISOL DARAH SEBAGAI RESPON TERHADAP STRESS, KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) DAN DERAJAT ADHESI PASCA LAPAROTOMI DAN LAPAROSKOPI

Penelitian Eksperimental pada Kelinci
yang Dilakukan Abrasi Ileum

disusun oleh
Joseph Anangadipa
G4A009081

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 11 Februari 2015
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr. Selamat Budijitno, SpB, SpB(K)Onk
NIP: 197108072008121001

dr. M. Mulyono, SpB, SpB-KBD
NIP: 1952101241978101001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof.Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM. M.Kes.
Nip:195905271986032001

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 dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Februari 2015

Joseph Anangadipa

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Joseph Ananggadipa
Tempat, tanggal lahir : Jakarta, 12 November 1983
Agama : Kristen
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Dharmawiyata Bandar Lampung : Lulus tahun 1995
2. SMP Xaverius Teluk Betung Bandar Lampung : Lulus tahun 1998
3. SMA Xaverius Pahoman Bandar Lampung : Lulus tahun 2001
4. FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 2007
5. PPDS-1 Ilmu Bedah FK UNDIP Semarang : (2010 – sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP Semarang : (2010 – sekarang)

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2008 – 2009 : Dokter RS Imanuel Bandar Lampung
2. Tahun 2008 – 2009 : Dokter PTT Puskesmas Kuta Dalam Pesawaran, Lampung

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua
Ayah : Ir. Harun Istiko Tedjorahardjo
Ibu : drh. Ivo Indriany

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan YME yang telah memberikan kasih dan berkat-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “PENINGKATAN KADAR KORTISOL DARAH SEBAGAI RESPON TERHADAP STRESS, KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) DAN DERAJAT ADHESI PASCA LAPAROTOMI DAN LAPAROSKOPI, PENELITIAN EKSPERIMENTAL PADA KELINCI YANG DILAKUKAN ABRASI ILEUM”.

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pascasarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian / SMF Bedah 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. Dr. dr. Selamat Budijitno, SpB, SpB(K)Onk, selaku guru sekaligus pembimbing I yang telah memberikan semua petunjuk serta kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik dan atas segala waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan yang diberikan, sehingga tesis ini dapat selesai.

2. dr. M. Mulyono, SpB, SpB-KBD, selaku guru sekaligus pembimbing II yang telah memberikan semua petunjuk serta kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik dan atas segala waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan yang diberikan, sehingga tesis ini dapat selesai.
3. dr. Sahal Fatah, Sp.B, Sp.BTKV, selaku guru kami dan Kepala Bagian/SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang yang memberikan kesempatan dan dukungan, sehingga tesis ini dapat selesai.
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. Benny Issakh Sp.B., Sp.B(K)Onk, selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik.
7. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro .
8. Prof. Dr. dr. Anies, M.Kes, PKK selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

9. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristiana, DMM., M Kes, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru 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.
11. Semua rekan sejawat Residen Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, karyawan dan karyawan Bagian Bedah, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian, dan penyusunan tesis ini.
12. Orang tua kami Ir. Harun Istiko T. dan drh. Ivo Indriany, atas kesabarannya dan dukungan material dan moral untuk 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 2015

dr. Joseph Anangadipa

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.2.1. Rumusan Masalah Umum	5
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	7
1.5. Orisinalitas Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Definisi	9
2.2. Klasifikasi	9
2.3. Epidemiologi	10
2.4. Patofisiologi Pembentukan Adhesi	11
2.4.1. Peritoneum.....	11
2.4.2. Cairan Peritoneum.....	12
2.4.3. Penyembuhan Peritoneum.....	13
2.5. Penyebab Adhesi peritoneal pada pembedahan	21
2.5.1. Trauma Operasi	21
2.5.2. Iskemia Jaringan	21
2.5.3. Infeksi, Reaksi Alergi, dan Darah	21
2.5.4. Benda Asing Iritatif.....	22
2.6. Pencegahan Adhesi peritoneum pada pembedahan	23
2.6.1. Minimalisasi Cedera Jaringan	23
2.6.2. Jahitan Peritoneal	23
2.6.3. Menghindari Benda Asing dan Jaringan Nekrotik.....	24
2.6.4. Mencegah Timbulnya Infeksi Melalui Tindakan A- sepsis dan Antiseptik, Serta Antibiotika Profilaksis..	24

2.6.5. Menghindari Ileus Parolitik Berlarut Paska Bedah...	24
2.6.6. Tindakan Bedah Laparoskopik.....	25
2.7. Respon Stres Sistemik Pada Laparoscopi dan Laparotomi.	25
BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	29
3.1. Kerangka Teori.....	29
3.2. Kerangka Konsep.....	30
3.3. Hipotesis.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN.....	31
4.1. Rancangan Penelitian.....	31
4.2. Sampel Penelitian.....	32
4.3. Kriteria Inklusi	32
4.4. Besar Sampel	33
4.5. Pemilihan Sampel	33
4.6. Waktu dan Lokasi Penelitian	33
4.7. Variabel Penelitian	33
4.8. Definisi Operasional	34
4.9. Alat dan Bahan Penelitian	35
4.10. Pelaksanaan Penelitian	35
4.11. Alur Penelitian	46
4.12. Cara Pengumpulan Data	47
4.13. Analisis Data	47

4.14. Persyaratan Etik	47
BAB V HASIL	48
5.1. Kadar Kortisol Darah.....	50
5.2. Kadar IL-6 Cairan Peritoneum.....	52
5.3. Derajat Adhesi Intraperitoneum	54
5.4. Korelasi antara kadar kortisol darah dengan kadar IL-6 cairan peritoneum.....	55
5.5. Korelasi kadar IL-6 cairan peritoneum dengan derajat adhesi .	57
BAB VI PEMBAHASAN	59
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	62
7.1. SIMPULAN	62
7.2. SARAN	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	70

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Obstruksi Intestinal Akibat Adhesi Intraperitoneum	11
Tabel 2.2. Sistem Skoring Adhesi	20
Tabel 5.1. Nilai rerata kadar kortisol	50
Tabel 5.2. Deskriptif dan Normalitas data kortisol	51
Tabel 5.3. Uji beda kortisol pre terhadap post	51
Tabel 5.4. Uji beda kortisol berdasarkan kelompok laparotomi dan laparoskopi ...	52
Tabel 5.5. Nilai rerata kadar IL-6 cairan peritoneum	53
Tabel 5.6. Deskriptif dan Normalitas data kadar IL-6 cairan peritoneum	53
Tabel 5.7. Uji beda IL-6 berdasarkan kelompok laparotomi dan laparoskopi	53
Tabel 5.8. Nilai rerata derajat adhesi intraperitoneum	54
Tabel 5.9. Uji beda adhesi berdasarkan kelompok laparotomi dan laparoskopi ...	55
Tabel 5.10. Uji korelasi kadar kortisol darah dan IL-6 cairan peritoneum	56
Tabel 5.11. Uji korelasi kadar IL-6 cairan peritoneum dengan derajat adhesi	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Gambar Adhesi	10
Gambar 2.2 Proses penyembuhan defek pada Peritoneum dan sumber sel-sel mesothelium pada peritoneum dan subperitoneal	13
Gambar 2.3. Langkah-langkah dasar pembentukan adhesi	14
Gambar 2.4. Histiogenesis Adhesi dalam hubungannya dengan tahapan penyembuhan peritoneum	17
Gambar 2.5. Ikhtisar jalur penting pembentukan adhesi	19
Gambar 2.6. Kontrol sekresi kortisol	28
Gambar 4.1. Skema rancangan penelitian	32
Gambar 4.2. Alur penelitian	46
Gambar 5.1. <i>Consolidated report</i> penelitian.....	49
Gambar 5.2. Histogram derajat adhesi	50
Gambar 5.3. Boxplot kadar kortisol darah	52
Gambar 5.4. Bosxplot kadar IL-6 peritoneum	54
Gambar 5.5. Boxplot derajat adhesi intraperitoneum	55
Gambar 5.6. Scatter plot korelasi antar kadar kortisol dengan kadar IL-6	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Ethical Clearance	70
Lampiran 2. Data Dasar Penelitian	71
Lampiran 3. Output Analisa Statistik dengan Program SPSS	71
Lampiran 4. Gambar Kegiatan Penelitian	75

ABSTRAK

PENINGKATAN KADAR KORTISOL DARAH SEBAGAI RESPON TERHADAP STRESS, KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) DAN DERAJAT ADHESI PASCA LAPAROTOMI DAN LAPAROSKOPI

Penelitian Eksperimental pada Kelinci yang Dilakukan Abrasi Ileum

Joseph Anangadipa*, Selamat Budijitno**, M. Mulyono***

Latar Belakang : Adhesi peritoneal terjadi pada lebih dari 50% - 97% kasus operasi transperitoneal yang masih menjadi masalah morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Tindakan bedah minimal invasif memiliki insidens adhesi peritoneal post operatif lebih rendah secara signifikan. Adhesi peritoneal melibatkan banyak mediator seperti IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β . Tindakan laparoskopi meminimalkan trauma jaringan sehingga kadar ACTH, kortisol, prolaktin, noradrenalin dan adrenalin lebih rendah. Penelitian ini berusaha membuktikan hubungan antara jenis operasi abdomen dengan tingkat adhesi peritoneal yang dimediasi oleh kenaikan kadar kortisol dan kenaikan kadar IL-6.

Material dan Metode : Penelitian eksperimental laboratorik menggunakan 12 hewan coba kelinci jantan *New Zealand* yang dibagi 2 kelompok. Perlakuan berupa tindakan laparotomi dan laparoskopi dimana dilakukan abrasi ileum terminal. Kadar kortisol darah diambil sebelum perlakuan dan 6 jam sesudah perlakuan. Kadar IL-6 cairan peritoneum diambil dari sampel cairan peritoneum hari ke-7 setelah perlakuan. Pemeriksaan menggunakan metode *ELISA*. Penilaian derajat adhesi dilakukan berdasarkan gambaran makroskopis.

Hasil : Kadar kortisol darah, kadar IL-6 cairan peritoneum, dan derajat adhesi intra peritoneal pada kelompok yang dilakukan laparotomi lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok yang dilakukan laparoskopi ($p=0,021$, $p<0,001$, $p=0,002$). Uji korelasi kortisol darah dengan IL-6 cairan peritoneum terdapat hubungan positif sangat kuat ($p=0,001$ dan $r=0,827$) dan bermakna. Uji korelasi kadar IL-6 cairan peritoneum dengan derajat adhesi didapatkan hubungan positif sangat kuat ($p<0,001$ dan $r=0,878$) dan bermakna.

Simpulan : Pada kelompok yang dilakukan tindakan bedah laparoskopi didapatkan respon inflamasi sistemik dan adhesi intra peritoneal yang lebih rendah dibandingkan dengan laparotomi.

Kata Kunci : laparotomi, laparoskopi, kortisol, IL-6, adhesi peritoneum.

* Bagian Bedah Umum FK Universitas Diponegoro Semarang

** Sub Bagian Bedah Onkologi FK Universitas Diponegoro Semarang

*** Sub Bagian Bedah Digestif FK Universitas Diponegoro Semarang

ABSTRACT

INCREASE OF SERUM CORTISOL LEVELS IN RESPOSE TO STRESS, INTERLEUKIN-6 (IL-6) LEVELS AND ADHESION DEGREES AFTER LAPAROTOMY AND LAPAROSCOPY Experimental Research in Rabbit Which Performed Ileum Abrasion

Joseph Ananggadipa*, Selamat Budijitno**, M. Mulyono***

Background : Peritoneal adhesion occurs in more than 50% - 97% of cases of transperitoneal surgery which is still an issue of high morbidity and mortality. Minimally invasive surgery has a significantly lower incidence of postoperative peritoneal adhesions. Peritoneal adhesions involve many mediators such as IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β . Laparoscopy minimize tissue trauma so that the levels of ACTH, cortisol, prolactin, noradrenaline and adrenaline are lower. This study seeks to prove the correlation between the type of abdominal surgery with peritoneal adhesion levels mediated by the increase in cortisol levels and the increase in IL-6 levels.

Material and Method : A laboratory experimental research using twelve male New Zealand rabbits which divided into two groups was done. The treatments were laparotomy and laparoscopy where the terminal ileum abrasion was done. Blood cortisol levels were taken before treatment and 6 hours after treatment. Levels of IL-6 levels were taken from the peritoneal fluid samples on 7th day after treatment. Examination using ELISA method. Assessment of the adhesion degree was done based on macroscopic criteria.

Result : The level of serum cortisol, peritoneal fluid IL-6 and intra peritoneal adhesion degrees in the laparotomy group is significantly higher than the laparoscopy group ($p=0,021$, $p<0,001$, $p=0,002$). There were strongly positive and significant correlation between the levels of cortisol and IL-6 ($p=0,001$ and $r=0,827$). There were strongly positive and significant correlation between the levels of IL-6 and the degrees of adhesion ($p<0,001$ and $r=0,878$).

Conclusion : The systemic inflammation response and the intra peritoneal adhesion in the laparoscopy group is lower compared to laparotomy.

Keywords : laparotomy, laparoscopy, cortisol, IL-6, peritoneal adhesion.

*General Surgery Department of Medical Faculty Diponegoro University Semarang

**Oncology Surgery Department of Medical Faculty Diponegoro University Semarang

***Digestive Surgery Department of Medical Faculty Diponegoro University Semarang