

**HUBUNGAN ANTARA PENINGKATAN KADAR KORTISOL
DARAH SEBAGAI RESPON TERHADAP STRESS DENGAN
KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10) DAN DERAJAT ADHESI
PASCA LAPAROSKOPI DAN LAPAROTOMI**

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

*CORRELATION BETWEEN SERUM LEVELS OF CORTISOL IN
RESPONSE TO STRESS WITH INCREASED LEVELS OF
INTERLEUKIN -10 AND THE DEGREE OF ADHESION AFTER
LAPAROTOMY AND LAPAROSCOPY*

Experimental Research in Rabbit Which Performed Ileum Abrasion

TESIS

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



Ridwan Mataram

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2014**

TESIS

HUBUNGAN ANTARA PENINGKATAN KADAR KORTISOL DARAH SEBAGAI RESPON TERHADAP STRESS DENGAN KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10) DAN DERAJAT ADHESI PASCA LAPAROSKOPI DAN LAPAROTOMI

Penelitian Eksperimental pada Kelinci yang
Dilakukan Abrasi Ileum

Disusun Oleh :

Ridwan Mataram
G4A009087

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

\Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

dr. Johny Svoeib, Sp.B., Sp.B.-KBD.
NIP: 195210111982031001

Mengetahui :
Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran UNDIP

Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM., MKes.
NIP. 195905271986032001

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN UJIAN PROPOSAL
PENELITIAN TESIS**

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Proposal Penelitian Tesis** yang diajukan pada tanggal 28 November 2012 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Ridwan Mataram
NIM : G4A009087
Judul : Peningkatan Kadar Kortisol Darah Sebagai Respon terhadap Stress dengan Kadar *interleukin 10 (IL 10)* serta Derajat Adhesi Pasca Laparoskopi dan Laparotomi

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Prof.Dr.dr.Winarto Sp.MK, Sp.M(K), DMM	Penguji Ketua		
2.	Dr.dr. Selamat Budijitno, M.Si.Med.,Sp.B., Sp.B (K)Onk	Penguji Anggota/ Pembimbing I		
3.	dr Johnny Sjoeb, Sp.B, KBD	Penguji Anggota/ Pembimbing II		
4.	Prof.Dr.dr. Suprihati, MSc.,Sp.THT-KL(K)	Penguji Anggota		
5.	Prof.Dr. dr. Andrew Johan, M.Si	Penguji Anggota		

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, Agustus 2014

dr. Ridwan Mataram

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Ridwan Mataram
NIM Magister Biomedik : G4A009087
Tempat/ Tgl Lahir : Semarang, 21 Maret 1977
Agama : Islam
JenisKelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN Kabluk IV Semarang : Lulus tahun 1989
2. MTs Assalaam Surakarta : Lulus tahun 1992
3. SMA Assalaam Surakarta : Lulus tahun 1995
4. FK UNISSULA, Semarang : Lulus tahun 2002
5. PAPK TNI : Lulus tahun 2004
6. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang Jawa Tengah
7. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang, Jawa Tengah

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah yang telah memberikan kasih dan berkat-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“HUBUNGAN ANTARA PENINGKATAN KADAR KORTISOL DARAH SEBAGAI RESPON TERHADAP STRESS DENGAN KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10) DAN DERAJAT ADHESI PASCA LAPAROSKOPI DAN LAPAROTOMI. 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 berharap 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, M.Si.Med.,Sp.B., Sp.B (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.Johny Sjoeib, Sp.B- 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. Prof. Drs. Sudharto P. Hadi, M.S, Ph.D selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
4. dr. Endang Ambarwati, Sp.RM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Sahal Fatah, Sp.B, Sp.BTKV selaku Kepala Bagian / SMF Bedah dan 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.
6. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro .
7. Prof. Dr. dr. Anies, M.Kes, PKK selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
8. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, MKes, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
9. 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.

10. 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.
11. Istri dr Atik Masdarinah dan anak kami Arvin Mukhbit Furqon dan Kenzie Humam Zuhdy yang telah memberikan dukungan dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini.
12. Orang tua kami Bapak Drs Rokhmat Shofie MAg/ Ibu Dra Nizam Uana MAg 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, Agustus 2014

dr. Ridwan Mataram

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	I
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING	iii
PERNYATAAN	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
ABSTRAK	X1
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	5
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.5. Orisinalitas	6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Definisi Adhesi Peritoneal	7
2.2. Klasifikasi	7
2.3. Epidemiologi	8
2.4. Patofisiologi Pembentukan Adhesi	16
2.5. Penyebab Adhesi Intraperitoneum pada Pembedahan	17
2.6. Pencegahan Adhesi Intraperitoneum pada Pembedahan	18
2.7. Respon Stress Sistemik Pada Laparoskopi dan.....	19
 BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Teori	21
3.2. Kerangka Konsep	21
3.3. Hipotesis	22
 BAB IV METODE PENELITIAN	23
4.1. Rancangan Penelitian	23
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian	24
4.2.1. Populasi	24
4.2.2. Sampel	24
4.2.3. Besar Sampel	24
4.2.4. Pemilihan Sampel	24
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian	25
4.4. Variabel Penelitian	25
4.5. Definisi Operasional	25
4.6. Alat dan Bahan Penelitian	27

4.7. Pelaksanaan Penelitian	27
4.8. Alur Penelitian.....	34
4.9. Cara Pengumpulan Data	35
4.10. Analisis Data	35
4.11. Persyaratan Etik	35
BAB V HASIL	
5.1. Derajat Adhesi Intraperitoneum	36
5.2. Kadar Kortisol Darah.....	40
5.3. Kadar IL-10 Cairan Peritoneum	42
5.4. Korelasi Derajat Kadar Kortisol Darah dengan Kadar IL-1 α Cairan Peritoneum	44
5.5. Korelasi Kadar IL-1 α Cairan Peritoneum dengan Derajat Adhesi.....	45
BAB VI PEMBAHASAN	48
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	51
7.1. Simpulan	50
7.2. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Obstruksi Intestinal Akibat Adhesi peritoneal.....	8
Tabel 2.2. Sistem Skoring Adhesi menurut Nair.....	16
Tabel 5.1. Nilai Rerata Derajat Adhesi Intraperitoneum	38
Tabel 5.2. Uji beda Adhesi berdasarkan kelompok laparotomi dan laparoskopi	39
Tabel 5.3. Nilai Rerata kadar kortisol darah.....	40
Tabel 5.4. Deskriptif dan normalitas data kortisol	40
Tabel 5.5. Uji beda kortisol pre dan post tindakan	41
Tabel 5.6. Uji beda kortisol berdasarkan kelompok laparotomi dan laparoskopi	41
Tabel 5.7. Nilai Rerata Kadar IL-1 α Cairan Peritonium.....	43
Tabel 5.8. Uji Beda IL-1 α berdasarkan kelompok Laparotomi dan Laparoskopi	43
Tabel 5.9. Hasil Korelasi	44
Tabel 5.10 Hasil Korelasi.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Adhesi	8
Gambar 2.2. Penyembuhan Peritonium	10
Gambar 2.3. Perubahan Komponen Seluler dan Fibrin pada Penyembuhan Peritoneum.....	1
Gambar 2.4. Patogenesis terbentuknya Adhesi	13
Gambar 2.5. Histiogenesis Adhesi Dalam Hubungannya Dengan Tahapan Penyembuhan Peritoneum	15
Gambar 2.6. Kontrol Sekresi Kortisol	20
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian	23
Gambar 4.2. Alur Penelitian	34
Gambar 5.1. <i>Consolidated report</i> penelitian	37
Gambar 5.2. Histogram derajat adhesi kelompok perlakuan pada kelinci yang dibuat adhesi intraperitoneum	38

Gambar 5.3. Boxplot derajat adhesi intraperitoneum kelinci yang dibuat adhesi pada masing-masing kelompok	
	39
Gambar 5.4. Boxplot kadar Kortisol darah kelinci yang dibuat adhesi pada masing-masing kelompok	42
Gambar 5.5. Boxplot kadar IL-1 cairan Peritonium yang dibuat adhesi....	
.....	
	44
Gambar 5.6. Scatter Plot Korelasi antara kadar Kortisol dengan IL-1 ...	
	45.
Gambar 5.7. Scatter Plot korelasi antara kadar IL-1 dengan Derajat Adhesi ...	
	46.

DAFTAR SINGKATAN

SBO	: Small Bowl Obstruction
PMN	: Polimorfonuclear
IL	: Inteleukin
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor – Alpha
TGF- β	: Transforming Growth Factor – Beta
PAA	: <i>Plasminogen Activator Activity</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species (ROS)</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived Growth Factor</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
ACTH	: Adenocorticotrophic Hormone
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ICAM	: <i>Intracellular adhesion molecule</i>
MMP	: <i>Matriks Metalloproteinase</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived Growth Factor</i>

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN SERUM LEVELS OF CORTISOL IN RESPONSE TO STRESS WITH INCREASED LEVEL OF INTERLEUKIN -10 AND THE DEGREE OF ADHESION AFTER LAPAROTOMY AND LAPAROSCOPY

Experimental Research in Rabbit Which Performed Ileum Abrasion

Ridwan Mataram*, Johny Syoeib**, Selamat B ***

Background : Intraperitoneal adhesions after abdominal and pelvic surgery procedures occurred almost in 95% of cases and more than 40% of cases of intestinal obstruction due to adhesions intraperitoneal, 60-70% of which occur in the gut halus.5,6 1% of which occur in the first year, if the operation is done , is also a high risk of recurrence ranged from 8.7% -53%. Intraperitoneal adhesions are the most common cause laparotomy, due to a long surgery, or intraoperative complications. Intraperitoneum adhesions can cause pain, infertility, bowel obstruction, and mortality and require huge costs, and extend the period of treatment. . In the early phase of peritoneal inflammation, the cells are in trauma will produce proinflammatory cytokines and mediators produced by cells mesothel residing in the peritoneum and the blood vessel wall which will accelerate the adhesion after laparotomy, through the formation of fibrin deposits which will cover the wound . After the inflammatory phase subsides, there is increased production of anti-inflammatory cytokines, which inhibit the formation of adhesions. One of the cytokines is interleukin-10 (IL-10). IL-10 is a cytokine secreted by monocytes, who have pleiotrofik effect on the immune system and inflammation. IL-10 was first known for its ability to inhibit activation and effector function of T

cells, monocytes and macrophages. Interleukin-10 is thought to suppress the pro-inflammatory mediators and cytokines that activate peritoneal fibrinolytic processes, reduce neovascularization process, reduce the migration and proliferation of fibroblasts and collagen production thus formed fibrin deposits can be destroyed and prevent the formation of fibrous adhesions permanen. This research will prove the relationship between serum levels of cortisol in response to stress with increased levels of IL-10 and the degree of adhesion after laparotomy and laparoscopy

Material and Method : This study is an experimental laboratory, with a post-test design approach using experimental animals as objects of research on 12 New Zealand rabbits after adaptation for 1 week were divided into 2 groups. The first group (K1) was performed laparotomy with abration the ilium , group-2 (K2) was performed laparoscopy with abration the ilium too.. All groups taken its blood sample bepre and 6 hours after operation to be assessed levels of cortisol with ELISA kit. 6 days after operation (day of 7th) , all group determinate and performed laparotomy, than assessed the degree of adhesion and the level of IL-10 from its peritoneal fluid. Statistical tests were used to assess defferences in the level of cortisol, IL-10 and degree do adhesion between laparotomy and laparoscopy. Data analysis was done using SPSS.

Result : There was significant difference in the level of cortisol, IL-10 and degree of adhesion among groups ($p = 0.021$, $p < 0.001$, $p = 0.002$). There were negatif correlation (high) between the level of blood cortisol with IL-10 ($r = -0.805$, $p = 0.0$) and significant negative correlation between the level of IL-10 with the degree of adhesion ($r = -0,833$, $p = 0.001$).

Conclusion : Laparoscopic surgery can minimize the effects of systemic stress and immune response, so as to lower the incidence of adhesion.

Key words : *Degrees of adhesion, cortisol, IL-10, laparotomy , laparoscopy.*

*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

