

## **Kombinasi Vitamin E dan Omega-3 Topikal Intraperitoneum Mencegah Adhesi Intraperitoneum Kajian terhadap Interleukin-10 (IL-10) Cairan Peritoneum**

*(Combination of Vitamin E and Omega-3 Topical Intraperitoneum Preventing Intraperitoneum Adhesion Study on Interleukin-10 (IL-10) Peritoneum Fluid)*

**Rizka Adi Nugraha Putra, Iman Darjito**

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto  
Jl. Raya Dukuhwaluh Purwokerto 53182

### **ABSTRAK**

Adhesi intraperitoneum merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada operasi laparotomi, sebagai akibat iritasi peritoneum yang disebabkan oleh infeksi maupun trauma bedah serta proses penyembuhannya. Presentasi kejadian ini mencapai kisaran 50% - 97% tindakan laparotomi. Studi ini bertujuan untuk mengetahui dampak pemberian kombinasi vitamin E dan omega-3 yang dilarutkan *soybean oil* terhadap kadar IL-10 cairan peritoneum dan derajat adhesi intraperitoneum pada tikus wistar yang dilakukan tindakan abrasi ileum. Penelitian ini berjenis quasi experimental dengan menggunakan tikus jantan galur wistar (n = 24) yang dilakukan abrasi intraperitoneum setelah dilakukan adaptasi sebelumnya, terbagi menjadi 4 kelompok: P0 (kontrol), P1 (vitamin E dilarutkan dengan 5 *soybean oil*), P2 (Omega-3 dilarutkan dengan *soybean oil*), P3 (kombinasi vitamin E dan Omega-3 yang dilarutkan dengan *soybean oil*). Setelah mendapat perlakuan tikus akan di relaparotomi setelah 14 hari. Kemudian dilakukan penilaian derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneum. Analisis statistik digunakan untuk mengetahui beda derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10, serta uji korelasi dari keduanya. Derajat adhesi intraperitoneum kelompok P3 lebih rendah secara bermakna ( $p < 0,05$ ), dibandingkan kelompok P0, P1 dan P2. Kadar IL-10 cairan peritoneum kelompok P3 lebih tinggi secara bermakna, dibandingkan kelompok P0, P1 dan P2. Uji korelasi antara derajat adhesi intraperitoneum intestinum dan kadar IL-10 cairan peritoneum menunjukkan korelasi negatif sangat kuat dengan  $r : 0,783$ . Pemberian kombinasi vitamin E dan omega-3 topikal intraperitoneum memiliki efek yang lebih baik terhadap penurunan derajat adhesi intraperitoneum dan peningkatan kadar IL-10 dibandingkan dengan yang tidak diberi kombinasi.

**Kata-kata Kunci:** adhesi intraperitoneum, IL-10, vitamin E intraperitoneum, omega-3 intraperitoneum

### **ABSTRACT**

*Intraperitoneal adhesion is one complications that is commonly found after laparotomy surgery or anatural consequence as a result of peritoneum irritation caused by infection or surgery trauma as well as process of healing, occured almost on range 50% to 97% laparotomy treatment. This research aimed to examine the effect of medication using combination of vitamin E and omega-3 which was dissolved with soybean oil on level IL-10 peritoneum liquid and intraperitoneal adhesion degree on wistar rats with ileum abration. This research used male rats of wistar strain (n=24) treated with intraperitoneal abration after adaptation, classified into 4 groups: P0 (control), P1 (vitamin E dissolved with 5 soybean oil), P2 (Omega-3 dissolved with soybean oil), P3 (combination of vitamin E and Omega-3 40 dissolved with soybean oil). The rats were treated relaparotomy after*

---

(Kombinasi Vitamin E ..... Rizka Adi Nugraha Putra, Iman Darjito)

14 days, the measurement of intraperitoneal adhesion and level IL-10 peritoneum fluid. Also, the statistic analysis on the difference of intraperitoneal adhesion degree and level IL-10 as well as the test on correlation of both. Intraperitoneal adhesion degree group P3 was significantly lower ( $<0.05$ ) than group P0, P1, and P2. The level IL-10 peritoneum liquid of group P3 was significantly higher than group P0, P1, and P2. The correlation test between intestinal intraperitoneal adhesion degree and level IL-10 peritoneum liquid shows that the negative correlation was very strong with  $r : 0.783$ . The medication using combination of vitamin E and omega-3 topical intraperitoneum had better effect on the decrease of adhesion intraperitoneal and the increase of level IL-10 compared to those which were not given combination.

**Keywords:** Intraperitoneal Adhesion, IL-10, Intraperitoneal Vitamin E, Intraperitoneal Omega-3

## PENDAHULUAN

Adhesi intraperitoneum merupakan salah satu komplikasi yang sering ditemukan setelah tindakan operasi laparotomi, sebagai konsekuensi alamiah akibat iritasi peritoneum yang disebabkan oleh infeksi maupun trauma bedah, ataupun karena proses penyembuhan. Kondisi ini terjadi memiliki angka kejadian sekitar 50% - 97% dari seluruh tindakan laparotomi. 34% atau sepertiga dari pasien yang menjalani operasi laparotomi tersebut, akan menjalani perawatan ulang (Wilde et al, 2012).

Keadaan adhesi intraperitoneum memiliki morbiditas dan mortalitas tinggi, hal ini menyebabkan banyak dilakukan penelitian untuk menemukan cara pencegahan dari kondisi tersebut. Risberg mengemukakan 2 strategi utama mencegah terbentuknya adhesi, yaitu dengan teknik operasi yang baik dan pemberian *adjuvant* anti adhesi (Trew, 2004).

Vitamin E terdiri dari 4 golongan famili yaitu  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol, dan  $\delta$ -tocopherol. Secara biologis diketahui bahwa  $\alpha$ -tocopherol merupakan golongan yang paling aktif dibandingkan dengan famili yang lain (Durmus et al, 2011). Efektifitas vitamin E sebagai barrier mekanik dalam mencegah terjadinya adhesi, sebanding dengan *sodium hyaluronat*. Vitamin E juga memiliki efek anti inflamasi dan anti koagulan, sehingga dapat mengurangi kejadian adhesi (Maciver et al, 2011).

Omega-3 memiliki efek anti inflamasi yang bekerja secara luas didalam tubuh, bahkan diduga kuat juga memiliki pengaruh yang kuat terhadap proses resolusi peradangan (Calder, 2011).

Menurut Calder (2011), omega-3 memiliki efek anti-inflamasi seperti berikut:

- a. Menurunkan kemotaksis neutrofil dan monosit.
- b. Menurunan ekspresi beberapa molekul adhesi pada permukaan monosit, makrofag, ataupun sel endotel.
- c. Menurunkan produksi *reactive oxygen species*.
- d. Menghambat produksi interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) oleh monosit dan produksi IL-6, IL-8 oleh sel endotel.

IL-10 adalah sitokin yang banyak disekresi oleh monosit, memiliki efek pleiotrofik pada sistem peradangan dan kekebalan. Pertama kali IL-10 dikenal karena memiliki kemampuan untuk menghambat aktivasi dan fungsi efektor dari sel T, monosit dan makrofag. Efek tersebut diduga bekerja dengan cara menekan kerja mediator dan sitokin proinflamasi yang mengaktifkan proses fibrinolitik peritoneum (Mataram, 2014).

IL-10 dikenal sebagai *immune supressant cytokine*, karena dapat menurunkan fungsi *antigen presenting cell* dan T helper tipe 1. IL-10 merupakan sitokin *pleiotropic* yang

diproduksi oleh sel T aktif, sel B, monosit/makrofag, sel mast dan keratinosit. IL-10 juga bisa dikenal sebagai *cytokine synthesis inhibitory factor*. IL-10 juga memiliki aktifitas menstimuli proliferasi dan diferensiasi sel B, sel mast, dan sel T (Zdanov, 2006).

Studi eksperimental ini menggunakan tikus galur wistar untuk menganalisis efek kombinasi Vitamin E dengan Omega-3 terhadap derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 pada cairan peritoneum. Eksperimen ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap upaya mempercepat penyembuhan adhesi intraperitoneum dan penurunan kadar IL-10 akibat laparotomi.

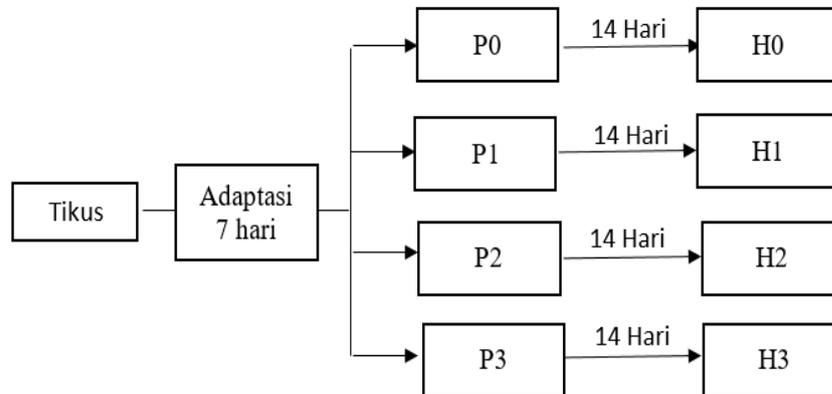
## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental di laboratorium, dengan pendekatan *post test control design* yang menggunakan hewan coba sebagai subjek penelitian (Gambar 1). Studi ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto (FK UMP) serta Laboratorium Farmakologi dan Riset Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman. Studi ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari komite etik FK UMP. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Besar sampel dihitung menggunakan rumus Federar yaitu  $(t-1)(n-1) \geq 15$ , dengan  $t$  = jumlah perlakuan,  $n$  = jumlah tikus jantan galur wistar untuk tiap perlakuan (Leary et al, 2013).

Besar sampel ditemukan dari perhitungan adalah 24 ekor dibagi dalam 4 kelompok, yang terdiri dari 6 ekor tikus putih jantan galur wistar dalam setiap kelompok perlakuan. Untuk menghindari adanya gangguan selama masa pemeliharaan ditambahkan 10% dari jumlah sampel total atau 27 ekor. 24 ekor tikus jantan galur wistar yang akan digunakan pada penelitian ini, memiliki berat 200-300 gram dan berusia 8-12 minggu. Percobaan ini dilakukan dengan *simple randomized sampling*.

Seluruh hewan coba diaklimatisasi selama satu minggu berdasarkan rekomendasi yang dikeluarkan oleh NIH (National Institutes of Health) pada buku "*Guide for The Care and Use of Laboratory Animals*", kemudian diberikan makan serta minuman standar. Dilakukan randomisasi pengambilan tikus dan kemudian dialokasikan ke dalam 4 kelompok. Setelah dilakukan adaptasi, tikus wistar diberikan perlakuan laparotomi dan abrasi ileum, dengan menggunakan teknik anestesi terlebih dahulu menggunakan ketamin 0,36 mg dan diazepam 0,3 mg. Setelah tikus teranestesi, dilakukan laparotomi pertama dan tindakan abrasi ileum.

Setiap kelompok diberikan perlakuan yang berbeda: kelompok P0 (Kontrol) tidak diberikan perlakuan, kelompok P1 diberikan vitamin E 10 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intra peritoneal, kelompok P3 diberikan omega-3 40 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intra peritoneal, sedangkan kelompok P4 diberikan kombinasi vitamin E 10 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intra peritoneal dan omega-3 40 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intra peritoneal. Laparotomi kedua dilakukan setelah menunggu 14 hari, untuk mengambil cairan intraperitoneum dan melihat derajat adhesi intraperitoneum (Maciver et al, 2011).



**Gambar 1. Alur Penelitian**

Keterangan P: perlakuan pada hewan coba Kelompok P0 (kontrol), P1 (vitamin E dalam *soybean oil* topikal intraperitoneum), P2 (omega-3 dalam *soybean oil* topikal intraperitoneum), P3 (kombinasi vitamin E dan omega-3 dalam *soybean oil* topikal intraperitoneum), H: Hasil kelompok perlakuan.

Penilaian adhesi intraperitoneum dilakukan dengan menggunakan Skoring Kriteria Derajat Adhesi Intraperitoneum:

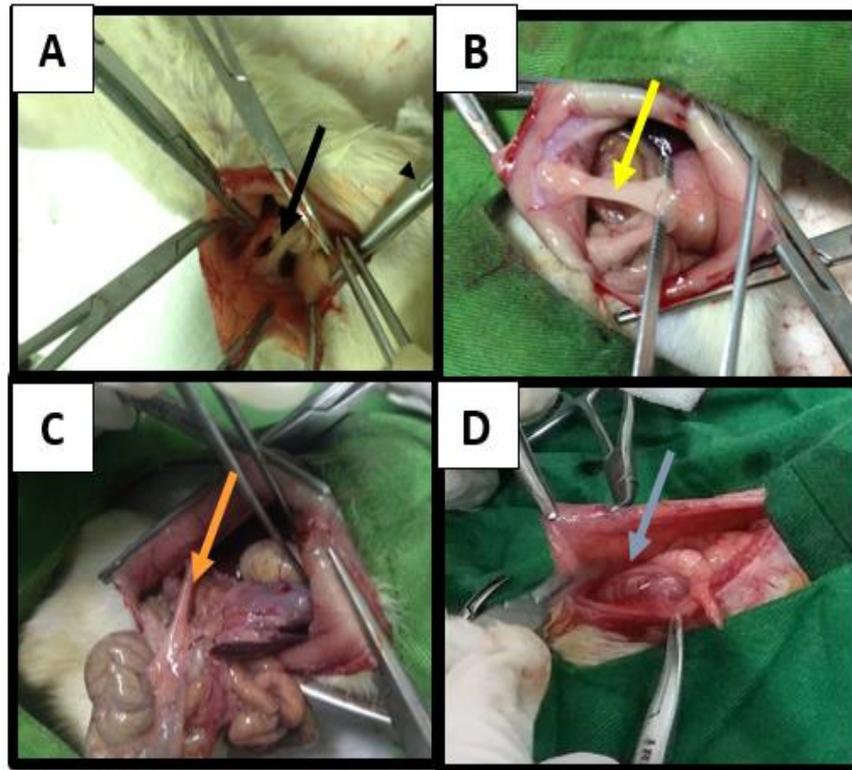
**Tabel 1. Skoring Kriteria Derajat Adhesi Intraperitoneum**

Grade	Diskripsi	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 kedinding abdomen, tanpa melihat jumlah dan perluasan band	Substantial

Data diambil dari derajat adhesi intra peritoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneum setiap kelompok, kemudian diolah menggunakan uji beda non parametrik *kruskal wallis* dan *mann whitney*. Untuk mengetahui korelasi diantara kedua hasil tersebut dilakukan uji *spearman* menggunakan aplikasi pengolahan data.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Semua hewan coba pada akhir penelitian tidak didapatkan hidup, tidak ada yang masuk ke dalam kriteria eksklusi, setelah mengikuti alur pada Gambar 1. Gambar 2 menunjukkan laparotomi adhesi pada hewan coba.



**Gambar 2. Hasil laparotomi adhesi**

(A) kelompok P0, panah hitam menunjukkan viscera melekat langsung ke dinding abdomen yang merupakan adhesi intraperitoneal derajat 4, (B) kelompok P1, panah kuning menunjukkan adhesi dengan single band derajat 1, (C) kelompok P2, panah orange menunjukkan adhesi dengan single band derajat 1, (D) kelompok P3, panah biru menunjukkan tidak terjadi adhesi yang merupakan adhesi intraperitoneal derajat 0.

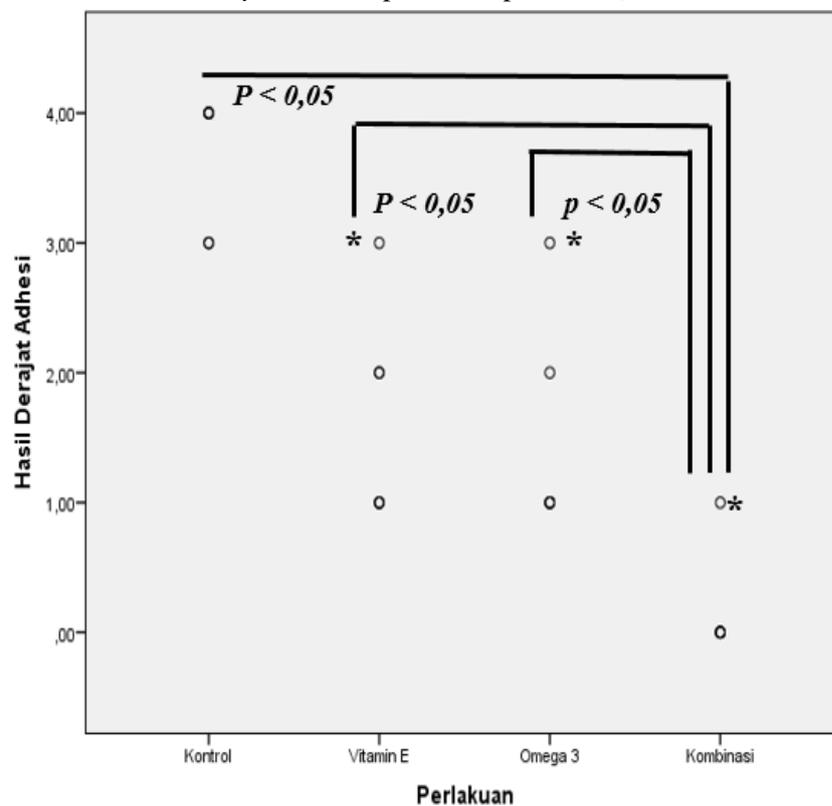
Gambar A merupakan hasil dari kelompok P0 yang memiliki adhesi intraperitoneum derajat 4, yaitu suatu derajat dengan ciri terdapat organ viscera yang melekat secara langsung ke dinding abdomen, tanpa melihat jumlah dan perluasan band. Derajat ini merupakan yang terberat dari seluruh derajat adhesi intraperitoneum. Gambar B merupakan hasil dari kelompok P1 yang memiliki adhesi intraperitoneum derajat 1, yaitu suatu derajat dengan ciri adanya adhesi single band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen.

Gambar C merupakan hasil dari kelompok P2 yang memiliki adhesi intraperitoneum derajat 1, yaitu suatu derajat dengan ciri adanya adhesi single band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen. Gambar D merupakan hasil dari kelompok P3 yang memiliki adhesi intraperitoneum derajat 0, yaitu suatu derajat dengan ciri ini tidak memiliki adhesi intraperitoneum (Tabel 2).

**Tabel 2. Rerata±SB (Simpangan Baku) derajat adhesi intraperitoneal**

	Kelompok	Rerata±SB
Derajat adhesi intraperitoneal	P0	3,66±0,51
	P1	1,66±0,81
	P2	1,50±0,83
	P3	0,16±0,40

Keterangan: P0: kontrol, P1 (vitamin E 10 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal), P2 (omega-3 40 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal), P3 (vitamin E 10 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal dan omega-3 40 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal).



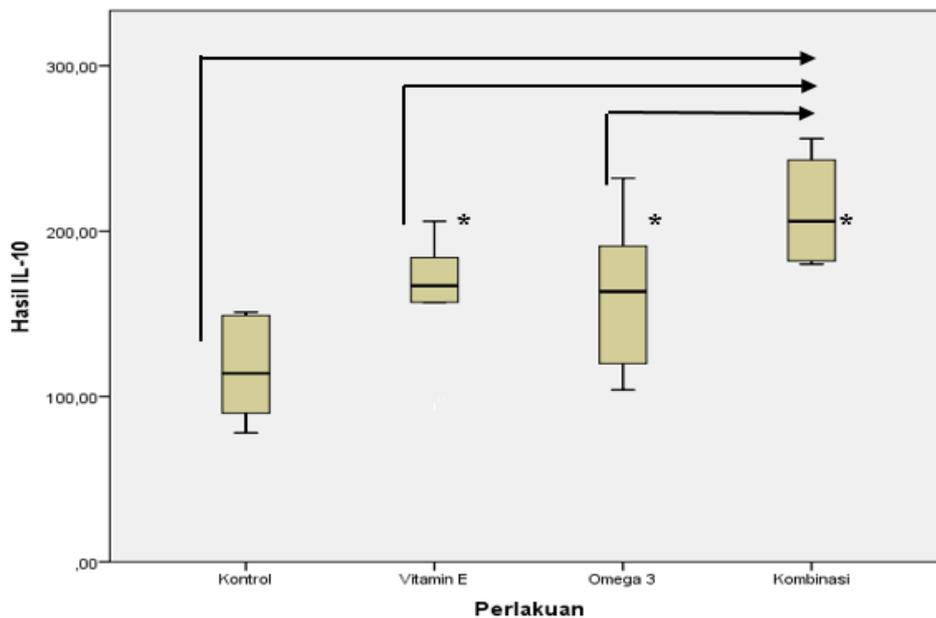
**Gambar 3. Scatter plot derajat adhesi intraperitoneum.**

Keterangan: Tanda (\*) menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol. Uji *post-hoc* Mann Whitney: P0 (kontrol) dengan P1 (vitamin E): (p= 0,005), P0 (kontrol) dengan P2 (omega-3): (p=0,004), P0 (kontrol) dengan P3 (kombinasi): (p=0,002), P1 (vitamin E) dengan P2 (omega-3): (p=0,652), P1 (vitamin E) dengan P3 (kombinasi): (p=0,005), P2 (omega-3) dengan P3 (kombinasi): (p=0,006).

**Tabel 3. Rerata±SB (Simpangan Baku) Kadar IL-10 Cairan Peritoneum**

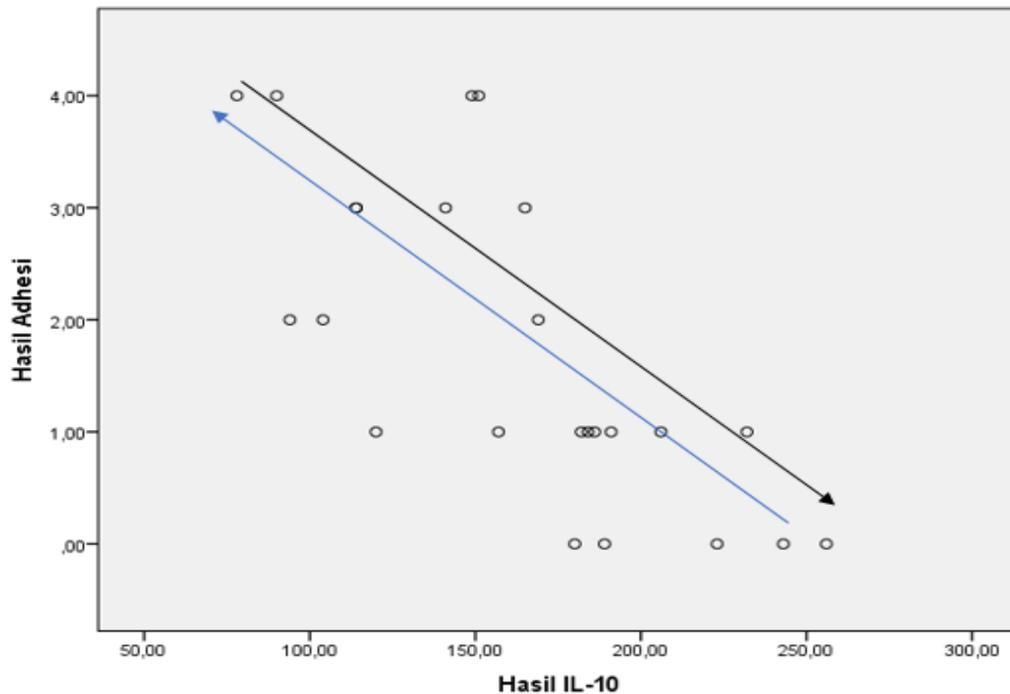
Kelompok		Rerata±SB
IL-10	P0	116,497±29,938
	P1	162,962±37,940
	P2	163,024±48,700
	P3	212,766±33,112

Keterangan: P0: kontrol, P1 (vitamin E 10 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal), P2 (omega-3 40 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal), P3 (vitamin E 10 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal dan omega-3 40 mg yang dilarutkan dalam 5 ml *soybean oil* topikal intraperitoneal).



**Gambar 4. Box plot kadar IL-10 cairan peritoneum.**

Keterangan: Hasil. Uji *anova*: tanda (\*) menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol P0 (kontrol) dengan P1 (vitamin E): ( $p=0,047$ ), P0 (kontrol) dengan P2 (omega 3): ( $p=0,047$ ), P0 (kontrol) dengan P3 (kombinasi): ( $p=0,000$ ), P1 (vitamin E) dengan P2 (omega 3): ( $p=0,0998$ ), P1 (vitamin E) dengan P3 (kombinasi): ( $p=0,035$ ), P2 (omega 3) dengan P3 (kombinasi): ( $p=0,035$ ).



**Gambar 5.** Scatter plot korelasi antara kadar IL-10 cairan peritoneum dan derajat adhesi intraperitoneum pada tikus galur wistar jantan yang dilakukan abrasi ileum. Panah biru menunjukkan jika kenaikan derajat adhesi intraperitoneum, akan diikuti dengan penurunan kadar IL-10. Sedangkan panah hitam menunjukkan jika penurunan derajat adhesi intraperitoneum, akan diikuti dengan peningkatan kadar IL-10 cairan peritoneum.

Kejadian adhesi intraperitoneal dapat ditimbulkan dengan berbagai metode, salah satunya dengan teknik abrasi ileum. Metode tersebut dipilih, karena cedera yang dihasilkan dapat menyerupai cedera peritoneum saat laparotomi (Ellis, 2007).

Analisa statistik yang digunakan terhadap derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneal menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok P0 dengan kelompok P1. Hal ini diduga karena vitamin E melalui percobaan in vitro mempunyai efek anti oksidan dengan cara membersihkan radikal bebas. Vitamin E juga disinyalir dapat menghambat enzim peroxidase dan melindungi membran sel dari degradasi oksidatif (Maciver et al, 2011).

Sedangkan analisa statistik terhadap derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneal juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok P0 dengan kelompok P2. Hal ini diyakini karena omega-3 memiliki efek inhibisi terhadap proses inflamasi, sehingga pembentukan jaringan ikat berupa adhesi intraperitoneum dapat dicegah (Diana, 2012).

Pemberian vitamin E yang dilarutkan dengan *soybean oil* topikal intraperitoneum dan pemberian omega-3 yang dilarutkan dengan *soybean oil* topikal intraperitoneum, sama-sama dapat meningkatkan kadar IL-10 cairan peritoneum dan menurunkan derajat adhesi intraperitoneum pada tikus wistar yang dilakukan abrasi ileum. Perbandingan diantara keduanya didapatkan hasil yang tidak bermakna secara statistik.

Vitamin E merupakan vitamin yang paling sering diteliti dalam mencegah adhesi. Secara invitro vitamin E memiliki efek sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikoagulan, antifibroblastik, antikolagen, serta dianggap efektif dalam mengurangi kejadian adhesi (Durmus et al, 2011).

Analisa statistik terhadap derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneal menunjukkan hasil perbedaan yang bermakna antara kelompok P0 dengan kelompok P3. Hal ini diduga karena terdapat sinergisitas antara sifat antiinflamasi dari vitamin E dan omega-3 (Karakas et al, 2014).

Efek antioksidan dari vitamin E juga berperan dalam menghambat oksidasi yang diinisiasi dan dimediasi oleh radikal bebas, dimana hal ini dapat memicu proses inflamasi peritoneum yang menyebabkan adhesi. Vitamin E juga dapat menekan proses inflamasi peritoneum yang dipicu trauma melalui penghambatan COX-2 dan konversi endogen asam arakhidonat menjadi PGE<sub>2</sub> dan PGF<sub>2α</sub>, serta dapat menekan sitokin proinflamasi terutama IL-1 dan IL-6 (Coralles et al, 2008).

Omega-3 adalah asam lemak tidak jenuh ganda yang mempunyai ikatan rangkap banyak, ikatan rangkap pertama terletak pada atom karbon ketiga dari gugus metil omega, ikatan rangkap berikutnya terletak pada nomor atom karbon ketiga dari ikatan rangkap sebelumnya. Gugus metilomega adalah gugus terakhir dari rantai asam lemak. Induk dari asam lemak omega-3 adalah alpha linolenic acid (ALA). ALA dengan bantuan enzim delta-6-desaturase dapat berubah menjadi stearidonic acid, yang kemudian oleh enzim delta-5-desaturase akan dikonversi tubuh menjadi eicosapentaenoic acid (EPA) dan oleh enzim delta-4-desaturase diubah menjadi docosahexaenoic acid (DHA), yang lebih dikenal sebagai omega-3 (Diana, 2012).

Analisa statistik terhadap derajat adhesi intraperitoneum dan kadar IL-10 cairan peritoneal menunjukkan hasil perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok P3 dibandingkan dengan kelompok P2 dan kelompok P1. Hal ini digambarkan dengan adanya penurunan derajat adhesi intraperitoneum yang diikuti dengan peningkatan kadar IL-10 cairan peritoneum.

IL-10 memiliki kemampuan untuk menekan makrofag, menghambat produksi sejumlah sitokin (terutama sitokin proinflamasi, termasuk TGF-β yang merupakan sitokin fibrosis kuat), serta berperan sebagai sel aksesori untuk stimulasi fungsi sel T dan *natural killer* (NK). IL-10 juga memiliki aktifitas menstimuli proliferasi dan diferensiasi sel B, sel mast, dan sel T (Kusumo, 2013).

## KESIMPULAN

Pemberian kombinasi vitamin E dan omega-3 yang dilarutkan *soybean oil* topikal intraperitoneum dapat meningkatkan kadar IL-10 cairan peritoneum dan sekaligus menurunkan derajat adhesi intraperitoneum pada tikus wistar yang dilakukan abrasi ileum. Hal ini tergambar dari data yang menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan kombinasi memiliki kadar IL-10 cairan peritoneum yang lebih tinggi dan derajat adhesi intraperitoneum yang lebih rendah, dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang tidak diberi kombinasi vitamin E dan omega-3 yang dilarutkan *soybean oil* topikal intraperitoneum.

## DAFTAR PUSTAKA

Calder, P.C. 2011. "Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma". *Eur J Pharmacol*; 668: S50–58.

- Corrales, F, Corrales, M, dan Schirmer, C.C. 2008. "Preventing Intraperitoneal Adhesions with Vitamin E and Sodium Hyaluronate/ Carboxymethylcellulose. A Comparative Study in Rats". *Acta Cir Brasil*; 23, 36-40.
- Diana, F.M. 2012. "Omega-3". *Jurnal Kesehatan Masyarakat*; 4(2). 113 – 117.
- Durmus, A.S., Yildiz H., Yaman I., dan Simsek H. 2011. "Efficacy of Vitamin E and Selenium for the Prevention of Intra-Abdominal Adhesions in Rats: Uterine Horn Models". *Clinics (Sao Paulo)*; 66(7):1247-51.
- Ellis, H. 2007. "Postoperative intra-abdominal adhesions: a personal view". *Colorectal Dis*; 7(9), 3-8.
- Karakas, OzgurD., Cengizhan, Y., Levhi, A.M. 2014. "Comparison of 4 % Icodextrin and Omega 3 Fatty Acids in Prevention of Peritoneal Adhesions". *Indian J Surg*; 76(3), 181–186.
- Kucuk, H., Kaptanoglo, L., Kurt, N., Uzun, H., Eser, M., Bingul, S. *et al.* 2007. "The role of simvastatin on postoperative peritoneal adhesion formation in an animal model". *Eur Surg Res*; 39: 98-102.
- Kusumo, M.H.B. 2013. *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*, Semarang: UNDIP.
- Leary, Underwood, Anthony, Cartner, Corey, Grandin *et al.* 2013. "AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals". *America: American Veterinary Medical Association*.
- Maciver, A., McCall, M., Shapiro, A. 2011. "Intra abdominal adhesions: cellular mechanism and strategies for prevention". *Int J Surg*; 9: 589- 94.
- Mataram, R. 2014. *Hubungan antara peningkatan kadar kortisol Darah sebagai respon terhadap stress dengan Kadar interleukin-10 (il-10) dan derajat adhesi Pasca laparotomi dan laparotomi*, Semarang: UNDIP.
- Trew, G. 2004. "Consensus in Adhesion Reduction Management". *The Obstetrician & Gynaecologist*; 6(2):1-16.
- Wilde, R.L., Brölmann, H., Koninckx, P.R., Lundorff, P., Lower, A.M., Wattiez, A., *et al.* 2012. "Prevention of Adhesions in Gynaecological Surgery: the 2012 European Field Guideline". *Gynecol Surg*; 9: 365–368.
- Zdanov, A. 2006. "Structure and Function of IL-10 and the IL-10 Receptor". Dalam: Marincola FM. Medical Intelligence Unit: Interleukin-10. *Landes Bioscience*, Texas, hal: 1-10.