

**EFEK DOKSISIKLIN TERHADAP KADAR MATRIX
METALLOPROTEINASE – 9 PADA KOLON TIKUS WISTAR
DENGAN ILEUS OBSTRUKSI**

***THE EFFECT OF DOXYCYCLINE ON MATRIX
METALLOPROTEINASE – 9 LEVELS IN THE COLON OF WISTAR
RATS WITH OBSTRUCTIVE ILEUS***

**dr. DEVBY ULFANDI, Sp.B
C028211003**



**PROGRAM STUDI SUBSPELIALIS (SP2) ILMU BEDAH
PEMINATAN BEDAH DIGESTIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

KARYA AKHIR

**EFEK DOKSISIKLIN TERHADAP KADAR MATRIX
METALLOPROTEINASE – 9 PADA KOLON TIKUS WISTAR
DENGAN ILEUS OBSTRUKSI**

***THE EFFECT OF DOXYCYCLINE ON MATRIX
METALLOPROTEINASE – 9 LEVELS IN THE COLON OF WISTAR
RATS WITH OBSTRUCTIVE ILEUS***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Konsultan
Program Studi Subspesialis Ilmu Bedah Digestif

Disusun dan diajukan oleh

**dr. DEVBY ULFANDI, Sp.B
C028211003**

**PROGRAM STUDI SUBSPESIALIS (SP2) ILMU BEDAH
PEMINATAN BEDAH DIGESTIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA DISERTASI

EFEK DOKSISIKLIN TERHADAP KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE – 9 PADA ANASTOMOSIS KOLON TIKUS WISTAR DENGAN ILEUS OBSTRUKSI

Disusun dan diajukan oleh

dr. Devby Ulfandi, Sp.B
C028211003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 03 April 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp.B, Subsp.BD(K)
NIP. 19590912 198803 1 006

Pembimbing Pendamping

dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subs.BD(K)
NIP. 19821206 202204 3 001

Ketua Program Studi

DR. dr. Warsjagih, Sp.B, Subsp.BD(K), M.Kes
NIP. 19580309 198603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : DEVBY ULFANDI
Nomor Induk Mahasiswa : C028211003
Program Studi : SubSpesialis Ilmu Bedah (Sp 2) Peminatan Bedah Digestif

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 April 2023

Yang menyatakan


DEVBY ULFANDI

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah Yang Maha Esa atas karunia dan ridho-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Studi Subspesialis (SP 2) Ilmu Bedah Peminatan Bedah Digestif di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp.B, Subsp.BD(K), dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp.BD(K), dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Dr.dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An.,KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas; serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; Juga kepada Dr. Dr. Warsinggih, Sp.B, Subsp.BD(K) sebagai Ketua Divisi Bedah Digestif dan Ketua Program Studi Subspesialis (SP 2) Departemen Ilmu Bedah Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Divisi Bedah Digestif dan Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing saya dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri saya.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada saudara seperjuangan Trainee Program Divisi Ilmu Bedah Digestif dan Ilmu

Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Ungkapan istimewa dan terimakasih tak terhingga saya haturkan kepada orangtua saya Alm. Rismayadi dan Ulfa Sunanti, mertua saya Udin Lamaitong Lasiata dan Isnaini, istri saya tercinta dr. Dian Puteri Pratami, anak kebanggaan saya Alifandra Alchemyo Sa'dan dan Muhammad Alfatih Azzaydan, yang selalu mendo'akan dan mendukung dalam keadaan apapun baik senang maupun susah.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Allah Subhanahu Wata'ala senantiasa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Makassar, 17 April 2023



dr. Devby Ulfandi, Sp.B

ABSTRAK

DEVBY ULFANDI. *Efek Doksisisiklin terhadap Kadar Matrix Metalloproteinase-9 pada Kolon Tikus Wistar dengan Ileus Obstruksi* (dibimbing oleh Ibrahim Labeda, Erwin Syarifuddin, dan Andi Alfian Zainuddin).

Reseksi anastomosis kolon yang disertai ileus obstruksi meningkatkan angka kebocoran hingga 2,5 kali lipat. Salah satu elemen potensial yang terlibat dalam kebocoran anastomosis usus adalah degradasi matriks ekstraseluler (ECM), yakni MMP-9 secara negatif memengaruhi penyembuhan anastomosis. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek doksisisiklin terhadap kadar MMP-9 pada kolon tikus coba dengan ileus obstruksi. Metode yang digunakan ialah eksperimental pada 28 ekor tikus wistar jantan secara acak dengan *posttest control group design* yang terdiri atas 4 kelompok kontrol (kelompok A), satu kelompok tanpa ileus obstruktif yang diberikan doksisisiklin (kelompok B), satu kelompok dengan obstruktif ileus tidak diberikan doksisisiklin (kelompok C), dan satu kelompok dengan ileus obstruktif diberikan doksisisiklin (kelompok D). Doksisisiklin diberikan dengan dosis 30mg/kg. Seluruh kelompok menjalani reseksi anastomosis 24 jam setelah prosedur ileus obstruksi dan jaringan kolon diperiksa kadar MMP-9 dengan metode ELISA. Data dianalisis menggunakan uji Shapiro-Wilk, analisis varian, dan uji Mann-Whitney dengan mempertimbangkan tingkat signifikansi $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar MMP-9 meningkat sesuai dengan peningkatan perlakuan terutama pada kelompok C ($4,294 \pm 0,226$), yang memiliki kadar MMP-9 lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok A ($1,017 \pm 1,569$, $p < 0,001$). Kelompok B tidak berbeda bermakna dengan kelompok A ($p = 0,848$). Kadar MMP-9 berbeda secara signifikan antara kelompok B dan D ($p < 0,001$). Kadar MMP-9 berbeda secara signifikan antara kelompok C dan D ($p < 0,001$). Dapat disimpulkan bahwa pemberian doksisisiklin secara oral dapat mengurangi peningkatan kadar MMP-9 pada tikus wistar dengan ileus obstruktif.

Kata kunci: ileus obstruksi, doksisisiklin, matriks metaloproteinase-9



ABSTRACT

DEVBY ULFANDI. *The Effect of Doxycycline on Matrix Metalloproteinase-9 Level in Colon of Wistar Rats with Obstructive Ileus* (supervised by Ibrahim Labeda, Erwin Syarifuddin, and Andi Alfian Zainuddin)

Obstructive ileus after colonic anastomosis resection can increase leakage by up to 2.5-fold. One of the potential factors involved in intestinal anastomotic leakage is extracellular matrix degradation in which matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) negatively affects anastomotic healing. This study aims to determine the effect of doxycycline on MMP-9 level in the colon of experimental rats with obstructive ileus. In this experimental study, 28 male Wistar rats were selected randomly in a post-test control-group design comprising one control group (Group A), one group without obstructing ileus given doxycycline (Group B), one group with obstructive ileus not given doxycycline (Group C), and one group with obstructive ileus given doxycycline (Group D). Doxycycline was given at a dose of 30 mg/kg. All groups underwent anastomotic resection for 24 hours after the obstructive ileus procedure. Colonic tissue was collected to examine MMP-9 level using an enzyme-linked immunosorbent assay. All data analyses used Shapiro-Wilk test, analyses of variance, and Mann-Whitney U tests, considering a significance level of $p < 0.05$. The results show that the average MMP-9 level increases with increasing treatment, especially in group C (4.294 ± 0.226), which has a significant higher MMP-9 level than group A (1.017 ± 1.569 , $p < 0.001$). Group B does not differ significantly from group A ($p = 0.848$). MMP-9 level differs significantly between group B and group D ($p < 0.001$). MMP-9 level differs significantly between group C and group D ($p < 0.001$).

In conclusion, oral administration of doxycycline can attenuate the increase of MMP-9 level in Wistar rats with obstructive ileus.

Keywords: obstructive ileus; doxycycline, matrix metalloproteinase-9.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Umum	3
1.3.2. Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.5. Keaslian Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Ileus Obstruksi	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Klasifikasi	6
2.1.3. Patofisiologi	8
2.1.4. Manifestasi Klinis	9
2.1.5. Diagnosis	10
2.1.6. Tatalaksana	12
2.1.7. Respon Inflamasi dan Penyembuhan Luka	13

2.1.8. Kebocoran Anastomosis	16
2.2 <i>Matriks Metalloproteinase</i>	19
2.3 Doksisisiklin	25
2.3.1. Mekanisme Aksi	26
2.3.2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik	26
2.3.3. Dosis	27
2.3.4. Mekanisme Doksisisiklin dalam Menghambat MMP	28
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KONSEP	30
3.1. Kerangka Teori	30
3.2. Kerangka Konsep	31
3.2. Hipotesis Penelitian	31
BAB 4 METODE PENELITIAN	32
4.1. Desain Penelitian	31
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	33
4.3. Teknik Sampel	33
4.4. Kriteria Penelitian	33
4.4.1. Kriteria Inklusi	33
4.4.2. Kriteria Eksklusi	34
4.4.2. Kriteria Putus Penelitian	34
4.5. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	34
4.6. Definisi Operasional	35
4.7. Kriteria Objektif	35
4.8. Instrumen Pengumpulan Data	35
4.9. Metode Pemeriksaan	36
4.10. Alur Penelitian	38
4.11. Analisa Data	40

BAB 5 HASIL PENELITIAN	41
5.1. Pelaksanaan Penelitian	41
5.2. Deskripsi Umum Subjek Penelitian	41
BAB 6 PEMBAHASAN	45
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	52
7.1 Kesimpulan	52
7.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Penyebab Obstruksi Mekanis	7
Tabel 2.2	Klasifikasi Kebocoran Anastomosis ISREC	17
Tabel 2.3	Klasifikasi Kebocoran Anastomosis Clavien-Dindo	17
Tabel 2.4	Rekomendasi Final Konsensus WJG 2020	18
Tabel 2.5	Grup MMP	22
Tabel 2.6	Hasil Praklinis Penghambatan MMP terhadap Kekuatan Biomekanik Anastomosis Kolon Tikus Coba	29
Tabel 5.1	Nilai Rerata Matriks Metaloproteinase-9 (ng/ml) pada Semua Kelompok Tikus Coba	42
Tabel 5.2	Uji Normalitas	42
Tabel 5.3	Kadar MMP-9 perbandingan Kelompok K dengan Kelompok IO-D	43
Tabel 5.4	Kadar MMP-9 Perbandingan Kelompok K dengan Kelompok +D	43
Tabel 5.5	Kadar MMP-9 perbandingan Kelompok +D dengan Kelompok IO+D	44
Tabel 5.6	Kadar MMP-9 perbandingan Kelompok IO-D dengan Kelompok IO+D	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Foto Penunjang Ileus Obstruksi	9
Gambar 2.2 Gambaran <i>Imaging</i> Ileus Obstruksi	12
Gambar 2.3 Algoritma Tatalaksana Ileus Obstruksi pada Kanker Kolon	13
Gambar 2.4 Struktur MMP	20
Gambar 2.5 Ilustrasi Skematis tentang Target MMP-9 di Lingkungan Ekstraseluler	24
Gambar 2.6 Peran MMP-9 Secara Luas Terkait dengan Patologi Kanker	25
Gambar 2.7 Struktur Kimia Doksisisiklin	26
Gambar 2.8 Langkah Regulasi Matrix Metalloproteinases dan Efek Tetrasiklin pada Regulasi MMP	28
Gambar 3.1 Kerangka Teori Penelitian	30
Gambar 3.2 Kerangka Konsep Penelitian	31
Gambar 4.1 Kelompok Subjek Penelitian	32
Gambar 4.2 Alur Penelitian	38
Gambar 4.3 Foto Klinis Penelitian Eksperimental.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	57
Lampiran 2. Surat Keterangan Selesai Penelitian	58
Lampiran 3. Data Penelitian.....	59
Lampiran 4. Publikasi Jurnal	61
Lampiran 5. Daftar Riwayat Hidup	62

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Ileus obstruktif dan kebocoran anastomosis adalah komplikasi yang paling sering dari kanker kolorektal, bermanifestasi pada 7-39% kasus. Kebocoran anastomosis (AL) merupakan komplikasi fatal pada operasi kolorektal. Pada kasus reseksi anastomosis kolon yang disertai ileus obstruksi, angka kebocoran meningkat hingga 2,5 kali lipat.¹ Prevalensi kebocoran anastomosis pada kolon kanan lebih rendah (1,35%) daripada kolon kiri (5,20%) dari seluruh kasus kebocoran anastomosis pada kolon.² Kegagalan penyembuhan anastomosis dapat menyebabkan kontaminasi berupa perforasi gastrointestinal dan peritonitis. Dan penyembuhan anastomosis merupakan proses yang kompleks untuk memperbaiki kerusakan jaringan, dimana hasil akhirnya tergantung pada beberapa faktor lokal dan sistemik.³

Telah banyak dilakukan penelitian untuk meningkatkan penyembuhan anastomosis usus termasuk penggunaan berbagai macam teknik bedah dan material, benang operasi yang berkualitas tinggi, penggunaan stapler, kontrol sepsis dengan persiapan usus sebelum pembedahan, persiapan pra operasi yang memadai, dan kemoprofilaksis perioperatif, namun demikian tingkat kebocoran anastomosis tetap tinggi (3-30%) selama beberapa dekade terakhir. Secara khusus, berkisar lebih dari 17% dalam intervensi elektif hingga 30% dalam intervensi kegawatdaruratan. Juga diketahui bahwa lebih dari 30% pasien dengan kanker kolorektal datang pertama kali dengan gejala ileus obstruksi dan 10% di antaranya memerlukan pembedahan segera, yang disertai dengan peningkatan insiden kebocoran anastomosis.⁴

Salah satu elemen potensial yang diketahui terlibat dalam kebocoran anastomosis adalah degradasi matriks ekstraseluler (ECM), yang pada jaringan sehat memberikan struktur dan integritas pada jaringan usus. Degradasi kolagen ekstraseluler diperlukan setelah cedera jaringan, yaitu setelah operasi, untuk mengganti jaringan yang rusak dengan jaringan sehat untuk mendukung penyembuhan. Namun, ketika keseimbangan terganggu dan kelebihan kolagen

terdegradasi secara proporsional dengan kolagen yang baru diproduksi, hal ini dapat menyebabkan hilangnya integritas anastomosis dan akibatnya menjadi kebocoran anastomosis. Sebelumnya, studi eksperimental yang menyelidiki hubungan antara *matrix metalloproteinases* (MMP) dan kebocoran anastomosis menyimpulkan bahwa MMP secara negatif mempengaruhi penyembuhan anastomosis. Selain itu, inhibitor MMP menunjukkan untuk meningkatkan kekuatan putus anastomosis kolon selama fase awal pasca operasi. Secara khusus, matriks metaloproteinase-9 (MMP-9), enzim yang bergantung pada *zink*, berperan dalam degradasi terutama kolagen yang terdiri dari ECM.⁵

Studi Stumpf dkk menggunakan skor imunoreaktif untuk mengukur aktivitas MMP-9 dalam biopsi yang diambil dari segmen kolorektal yang direseksi selama operasi, yang ditanamkan parafin. Skor ini berkisar dari 1 dengan jumlah sel positif MMP-9 yang rendah hingga 20 dengan jumlah sel positif MMP-9 yang tinggi. Pada 119 pasien, reseksi kolorektal dilakukan di mana 15 (12,6%) dari mereka didapatkan kebocoran anastomosis. Jenis reseksi bedah tidak ditentukan lebih lanjut. Skor MMP-9 yang lebih tinggi secara signifikan ditemukan pada lapisan submukosa pasien dengan kebocoran anastomosis dibandingkan dengan mereka yang tanpa kebocoran anastomosis (median=13, IQR (11-14) vs. median=11, IQR (9-13) ($p < 0,05$)).⁶

Pada studi Shogan dkk diukur aktivitas MMP-9 pada tikus menggunakan *zymography* dan *western blots*. Lima belas tikus menjalani reseksi segmen usus besar 1 cm pada refleksi peritoneal dengan devaskularisasi. Aktivitas MMP-9 lebih tinggi pada jaringan tikus yang diekstraksi dengan kebocoran anastomosis dibandingkan dengan tikus dengan jaringan anastomosis yang sembuh dengan baik. Oleh karena itu, penghambatan MMP-9 menjadi target yang penting dalam penyembuhan anastomosis usus..⁷

Tetrasiklin merupakan antibiotik spektrum luas yang mampu melawan berbagai mikroorganisme. Penelitian pada tetrasiklin menemukan sifat farmakologis penting yang berfokus pada pengaturan sistem kekebalan tubuh dan jalur peradangan. Spektrum luas dari efek anti-inflamasi pada tetrasiklin disebabkan karena kemampuannya dalam menghambat sintesis atau aktivitas dari

beberapa mediator peradangan, seperti MMP, prostaglandin (PGE), dan sitokin (*tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleukin-(IL-) 1 β , IL-6).⁸⁻⁹

Derivat tetrasiklin yang memiliki potensi inhibitor MMP non spesifik yang kuat salah satunya adalah Doksisisiklin.^[9] Doksisisiklin secara in vitro terbukti mampu menghambat regulasi MMP-2 dan MMP-9, mengurangi invasi dan migrasi dalam sel kanker, memunculkan efek anti inflamasi pada jaringan normal dan mendukung penyembuhan anastomosis lebih baik.⁸⁻¹⁰

Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan doksisisiklin sebagai penghambat MMP dan menguji hipotesis bahwa perlakuan ini akan menurunkan kadar MMP-9 pada kolon tikus wistar dengan ileus obstruksi.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat ditarik rumusan masalah penelitian yaitu, bagaimana efek pemberian doksisisiklin terhadap perubahan kadar MMP-9 pada kolon tikus wistar pada kasus ileus obstruksi.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian doksisisiklin terhadap perubahan kadar MMP-9 pada tikus wistar yang mengalami ileus obstruksi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai rata-rata MMP-9 pada tikus coba yang tidak mengalami ileus obstruksi
2. Mengetahui nilai rata-rata MMP-9 pada tikus coba yang mengalami ileus obstruksi
3. Mengetahui nilai rata-rata MMP-9 pada tikus coba yang diberikan doksisisiklin dan tidak mengalami ileus obstruksi
4. Mengetahui nilai rata-rata MMP-9 pada tikus coba yang diberikan doksisisiklin pada kasus ileus obstruksi

5. Mengetahui perbedaan kadar MMP-9 tikus coba yang tidak mengalami ileus obstruksi (kontrol) dengan tikus coba yang mengalami ileus obstruksi
6. Mengetahui perbedaan kadar MMP-9 pada tikus coba yang mengalami ileus obstruksi yang diberikan doksisisiklin dan tikus coba tanpa pemberian doksisisiklin

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Teoritik

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh doksisisiklin terhadap kadar MMP-9 pada kasus ileus obstruksi.

1.4.2 Metodologik

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai hubungan doksisisiklin pada kasus ileus obstruksi.

1.4.3 Aplikatif

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk mempertimbangkan pemberian doksisisiklin sebagai terapi pada kasus ileus obstruksi.

1.5. KEASLIAN PENELITIAN

Peneliti belum pernah menemukan penulisan karya ilmiah atau penelitian yang sejenis tentang efek doksisisiklin terhadap kadar MMP-9 pada kasus ileus obstruksi tikus coba. Peneliti melakukan penelusuran pada PubMed dan perpustakaan Fakultas Kedokteran Unhas dengan kata kunci “**The Effect of Doxycycline on Matrix Metalloproteinase – 9 levels in the Colon of Wistar Rats with Obstructive Ileus**” yang menghasilkan beberapa penelitian sebagai berikut:

- 1) *Doxycycline improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat.*¹¹

Penelitian ini dilakukan pada tikus wistar jantan menerima anastomosis di ileum dan kolon. Sejak hari sebelum operasi dan seterusnya, hewan coba

setiap hari diberikan doksisisiklin. Hasil penelitian menunjukkan pemberian doksisisiklin meningkatkan kekuatan anastomosis.

- 2) *Anastomotic healing in a rat model of peritonitis after non-steroidal anti-inflammatory drug administration.*¹²

Penelitian ini dilakukan pada tikus yang dikondisikan dalam keadaan peritonitis dan diberikan terapi diklofenak dan ketorolak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian diklofenak dan ketorolak tidak mempengaruhi penyembuhan pascaoperasi dan tidak meningkatkan risiko kebocoran anastomosis kolik selama peritonitis.

- 3) *Expression and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9 and MMP-12 in early colonic anastomotic repair.*¹³

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur transkrip dan tingkat protein dari beberapa MMP dalam anastomosis kolon dan mengevaluasi efek penghambatan MMP yang menunjukkan tingkat ekspresi tertinggi pada perbaikan anastomosis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gen dan ekspresi protein MMP-8, MMP-9 dan MMP-12 gen meningkat tajam, dan MMP-13 mRNA dan MMP-2 mRNA dan protein sedikit menurun dalam anastomosis. Kesimpulan temuan ini membenarkan konsep penghambatan MMP selektif untuk meningkatkan kekuatan anastomosis di usus besar.

- 4) *Doxycycline Suppresses Cerebral Matrix Metalloproteinase-9 and Angiogenesis Induced by Focal Hyperstimulation of Vascular Endothelial Growth Factor in a Mouse Model.*¹⁴

Penelitian ini mengevaluasi doksisisiklin sebagai inhibitor MMP nonspesifik dalam menekan induksi vascular endothelial growth factor (VEGF) pada angiogenesis cerebri model tikus. Hasil penelitian ini menemukan bahwa doksisisiklin efektif dalam menurunkan stimulasi aktifitas MMP-9 cerebri dan angiogenesis parenkimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ileus Obstruksi

2.1.1 Definisi

Kata ileus berasal dari bahasa latin yang berarti putaran (*twist*). Ileus adalah gangguan/hambatan pasase isi usus yang merupakan tanda adanya obstruksi usus akut yang segera membutuhkan pertolongan atau tindakan. Ileus terbagi 2, yaitu ileus obstruksi dan ileus paralitik. Ileus obstruksi atau disebut juga ileus mekanik adalah keadaan dimana isi lumen saluran cerna tidak bisa disalurkan ke distal atau anus karena adanya sumbatan/hambatan mekanik yang disebabkan kelainan dalam lumen usus, dinding usus atau gangguan di luar usus yang menekan ataupun adanya kelainan vaskularisasi pada suatu segmen usus yang menyebabkan nekrosis segmen usus tersebut.¹⁵ Sedangkan ileus paralitik adalah suatu keadaan dimana terjadi dismotilitas yang menghambat pergerakan isi usus ke bagian distal, tanpa adanya obstruksi mekanis. Penyebab yang paling sering ditemukan adalah ileus paralitik pasca operasi dan ketidakseimbangan elektrolit.¹⁵⁻¹⁷

2.1.2 Klasifikasi¹⁸

Ileus obstruksi dapat dibagi menjadi mekanik (dinamis) dan penyebab non-mekanis (adinamis).

1. Obstruksi mekanis (dinamis)

Pada obstruksi mekanik terdapat obstruksi fisik pada lumen usus yang berhubungan dengan peningkatan peristaltik dalam upaya mengatasi sumbatan tersebut. Penyebab obstruksi mekanik termasuk adhesi, hernia, tumor, volvulus dan striktur. Meskipun penyebab ini dapat diklasifikasikan sebagai intra-luminal, di dinding usus atau di luar dinding usus, akan lebih membantu untuk mempertimbangkan gejala klinis pada setiap lokasi obstruksi (usus halus atau usus besar).

USUS HALUS		USUS BESAR	
Adhesi		Kanker Kolorektal	
<i>Band</i> kongenital			
Didapat (Pasca bedah/inflamasi)			
Hernia		Hernia	
Inguinal			
Femoral			
Insisional			
Paraumbilical			
Internal			
Tumor		Volvulus	
Neuro-endokrin		Sigmoid	
Limfoma		Caecum	
Hamartoma (Peutz-Jegher's)			
<i>Gastro-intestinal stromal tumor</i> (GIST)			
Striktur / Inflamasi		Striktur / Inflamasi	
Penyakit Chron's		Divertikular	
Pasca bedah (anastomosis)		Colitis iskemik	
Ulkus peptikum		Penyakit Chron's	
Pasca radioterapi			
Vaskulitis			
Kasus Jarang		Kasus Jarang	
<i>Gallstone</i> ileus		Fekal impaksi	
Intususepsi		Intususepsi	
Masa ekstrinsik		Masa ekstrinsik	
Benda asing		Volvulus	
<i>Bezoar</i> (rambut, tanaman yang tidak dapat dicerna seperti biji, batu, dll)			
Parasit			

Tabel 2.1. Penyebab Obstruksi Mekanis¹⁸

2. Obstruksi non-mekanis (adinamis)

Pada obstruksi adinamik, peristaltik usus berkurang atau menghilang karena gangguan transmisi neuromuskular dari persarafan parasimpatis ke usus. Obstruksi adinamik dapat diklasifikasikan menjadi ileus paralitik, yang berpengaruh terhadap usus halus dan usus besar juga pseudo-obstruksi usus.

2.1.3 Patofisiologi

Usus menjadi dilatasi pada proksimal dari lokasi obstruksi dan cairan mengalami gangguan reabsorpsi. Kondisi ini diperparah dengan berkurangnya asupan oral dan timbul muntah. Terdapat kehilangan volume intravaskular dan depleksi elektrolit. Hal ini dapat berkembang menjadi syok hipovolemik.

Pada obstruksi mekanis pada awalnya, terdapat peningkatan aktivitas peristaltik dalam upaya untuk mengatasi penyumbatan, yang menyebabkan nyeri kolik. Akhirnya otot polos usus menjadi lelah dan peristaltik berhenti. Pada daerah distal obstruksi, usus menjadi kosong (awalnya sering menimbulkan gejala diare), sebelum menjadi kolaps. Pada obstruksi adinamik terdapat ketidaknyamanan abdomen akibat distensi dan nyeri kolik serta aktivitas peristaltik yang berkurang atau menghilang. Perubahan mikrovaskuler dapat mengakibatkan hilangnya integritas mukosa dan translokasi bakteri ke dalam aliran darah, yang mengarahkan situasi penyakit menjadi sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS).

Akibat distensi progresif dari dinding usus, aliran balik vena menjadi terhambat dan menyebabkan komplikasi lebih lanjut, kehilangan cairan dalam lumen usus dan kebocoran cairan serosa ke kavum abdomen menyebabkan asites. Pembengkakan vena lebih lanjut mengganggu aliran arteri ke dalam kapiler, dan mengakibatkan iskemia usus (strangulasi).

Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan nekrosis dan perforasi dinding usus. Strangulasi dapat terjadi tanpa adanya obstruksi pada hernia *tight-necked* (misalnya femoralis) jika hanya satu dinding usus yang terlibat dan lumen tetap paten (hernia Richter). Dengan obstruksi 'loop tertutup', dua saluran usus terhambat (misalnya loop usus yang terperangkap di bawah pita adhesi, melalui hernia internal

atau volvulus). Hal ini secara cepat menyebabkan distensi dan peningkatan tekanan intraluminal, dengan oklusi vaskular dini.



Gambar 2.1. Foto Penunjang Ileus Obstruksi a. Foto rontgen polos abdomen menunjukkan obstruksi usus halus distal karena adhesi setelah operasi apendektomi sebelumnya. b. CT Scan abdomen menunjukkan obstruksi kolon akibat tumor.¹⁶

2.1.4 Manifestasi Klinis¹⁵

1. Obstruksi sederhana

Obstruksi usus halus merupakan obstruksi saluran cerna tinggi, artinya disertai dengan pengeluaran banyak cairan dan elektrolit baik di dalam lumen usus bagian oral dari obstruksi, maupun oleh muntah. Gejala penyumbatan usus meliputi nyeri kram pada perut, disertai kembung. Pada obstruksi usus halus proksimal akan timbul gejala muntah yang banyak, yang jarang menjadi muntah fekal walaupun obstruksi berlangsung lama. Nyeri bisa berat dan menetap. Nyeri abdomen sering dirasakan sebagai perasaan tidak enak di perut bagian atas. Semakin distal sumbatan, maka muntah yang dihasilkan semakin fekulen. Tanda vital normal pada tahap awal, namun akan berlanjut dengan dehidrasi akibat kehilangan cairan dan elektrolit. Suhu tubuh bisa normal sampai demam. Distensi abdomen dapat minimal atau tidak ada pada obstruksi proksimal dan semakin jelas pada sumbatan di daerah distal. Bising usus yang meningkat dan “metallic sound” dapat didengar sesuai dengan timbulnya nyeri pada obstruksi di daerah distal.

2. Obstruksi disertai proses strangulasi

Gejalanya seperti obstruksi sederhana tetapi lebih nyata dan disertai dengan nyeri hebat. Hal yang perlu diperhatikan adalah adanya skar bekas operasi atau hernia. Bila dijumpai tanda-tanda strangulasi berupa nyeri iskemik dimana nyeri yang sangat hebat, menetap dan tidak menyurut, maka dilakukan tindakan operasi segera untuk mencegah terjadinya nekrosis usus.

3. Obstruksi mekanis

Di kolon timbul perlahan-lahan dengan nyeri akibat sumbatan yang biasanya terasa di epigastrium. Nyeri yang hebat dan terus menerus menunjukkan adanya iskemia atau peritonitis. *Borborygmus* dapat keras dan timbul sesuai dengan nyeri. Konstipasi atau obstipasi adalah gambaran umum obstruksi komplisit. Muntah lebih sering terjadi pada penyumbatan usus besar. Muntah timbul kemudian dan tidak terjadi bila katup ileosekal mampu mencegah refluks. Bila akibat refluks isi kolon terdorong ke dalam usus halus, akan tampak gangguan pada usus halus. Muntah fekal akan terjadi kemudian. Pada keadaan valvula *Bauchini* yang paten, terjadi distensi hebat dan sering mengakibatkan perforasi sekum karena tekanannya paling tinggi dan dindingnya yang lebih tipis. Pada pemeriksaan fisis akan menunjukkan distensi abdomen dan timpani, gerakan usus akan tampak pada pasien yang kurus, dan akan terdengar metallic sound pada auskultasi. Nyeri yang terlokasi, dan terabanya massa menunjukkan adanya strangulasi.

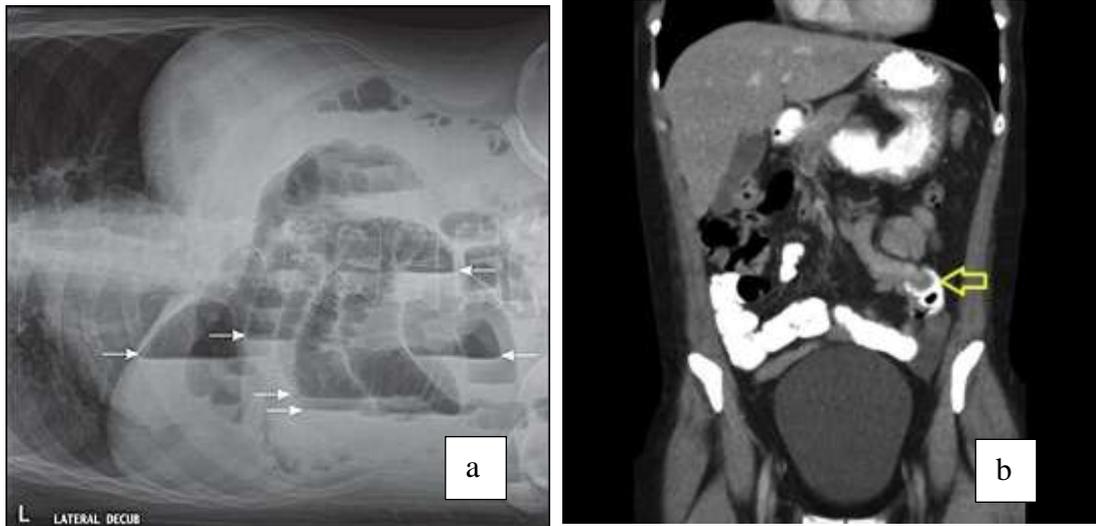
2.1.5 Diagnosis¹⁵

Pada anamnesis obstruksi tinggi sering dapat ditemukan penyebab misalnya berupa adhesi dalam perut karena pernah dioperasi atau terdapat hernia. Gejala umum berupa syok, oliguri dan gangguan elektrolit. Selanjutnya ditemukan meteorismus dan kelebihan cairan di usus, hiperperistaltis berkala berupa kolik yang disertai mual dan muntah. Kolik tersebut terlihat pada inspeksi perut sebagai gerakan usus atau kejang usus dan pada auskultasi sewaktu serangan kolik, hiperperistaltis kedengaran jelas sebagai bunyi nada tinggi. Penderita tampak gelisah dan menggeliat sewaktu kolik dan setelah satu dua kali defekasi tidak ada

lagi flatus atau defekasi. Pemeriksaan dengan meraba dinding perut bertujuan untuk mencari adanya nyeri tumpul dan pembengkakan atau massa yang abnormal. Gejala permulaan pada obstruksi kolon adalah perubahan kebiasaan buang air besar terutama berupa obstipasi dan kembung yang kadang disertai kolik pada perut bagian bawah. Pada inspeksi diperhatikan pembesaran perut yang tidak pada tempatnya misalnya pembesaran setempat karena peristaltis yang hebat sehingga terlihat gelombang usus ataupun kontur usus pada dinding perut. Biasanya distensi terjadi pada sekum dan kolon bagian proksimal karena bagian ini mudah membesar.

Dengan stetoskop, diperiksa suara normal dari usus yang berfungsi (bising usus). Pada penyakit ini, bising usus mungkin terdengar sangat keras dan bernada tinggi, atau tidak terdengar sama sekali.

Nilai laboratorium pada awalnya normal, kemudian akan terjadi hemokonsentrasi, leukositosis, dan gangguan elektrolit. Pada pemeriksaan radiologis, dengan posisi tegak, terlentang dan lateral dekubitus menunjukkan gambaran anak tangga dari usus kecil yang mengalami dilatasi dengan air fluid level. Pemberian kontras akan menunjukkan adanya obstruksi mekanis dan letaknya. Pada ileus obstruksi letak rendah jangan lupa untuk melakukan pemeriksaan rektosigmoidoskopi dan kolon (dengan colok dubur dan barium in loop) untuk mencari penyebabnya. Periksa pula kemungkinan terjadi hernia. Pada saat sekarang ini radiologi memainkan peranan penting dalam mendiagnosis secara awal ileus obstruksi secara dini.



Gambar 2.2. Gambaran *Imaging* Ileus Obstruksi a. Lateral dekubitus tampak salah satu tanda ileus obstruksi berupa multiple *air-fluid level* b. Intususepsi pada potongan CT scan coronal¹⁶⁻¹⁸

2.1.6 Tatalaksana¹⁸

Pada umumnya dikenal 4 macam (cara) tindakan bedah yang dikerjakan pada ileus obstruksi, yaitu:

1. Koreksi sederhana (*simple correction*).

Hal ini merupakan tindakan bedah sederhana untuk membebaskan usus dari jepitan, perlekatan atau invaginasi, misalnya pada adesi sederhana, hernia inkarserata non-strangulasi, jepitan oleh *band*/adhesi pada volvulus ringan atau pada invaginasi.

2. Tindakan *operatif by-pass*.

Membuat saluran usus baru "melewati" bagian usus yang tersumbat, misalnya pada tumor intraluminal yang tidak dapat direseksi dan pada striktur (*Crohn disease*).

3. Melakukan reseksi usus

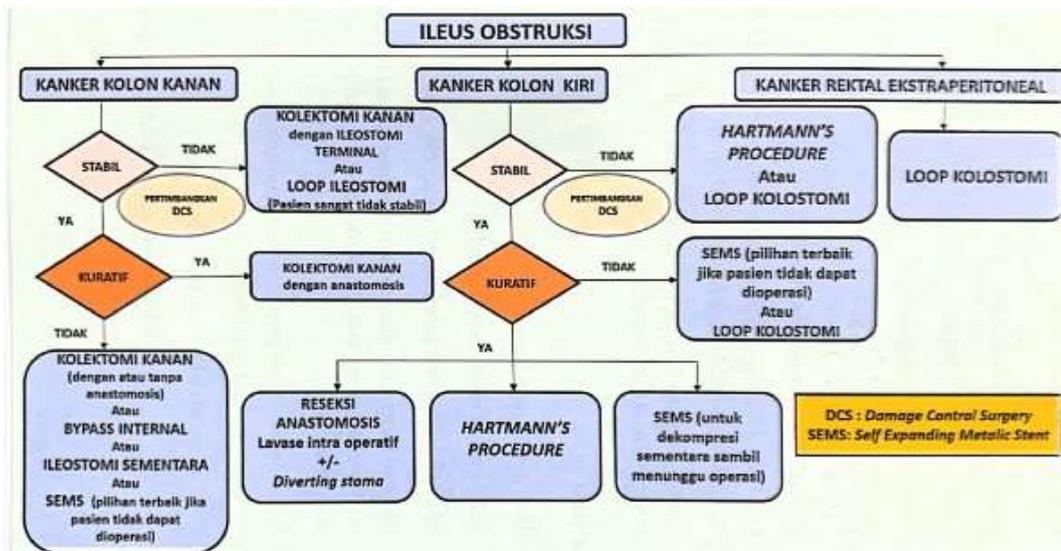
Di daerah yang tersumbat dan membuat anastomosis usus (dengan mempertimbangkan kondisi lokal dan sistemik pasien), misalnya pada tumor usus halus, invaginasi, strangulata, dan sebagainya. Pada beberapa kondisi ileus

obstruksi, terkadang dilakukan tindakan operatif bertahap sebelum dilakukan anastomosis usus.

4. Pilihan operasi pada ileus obstruksi karena tumor kolorektal

Ada beberapa pilihan dengan mempertimbangkan kondisi pasien, kondisi sistemik dan kondisi lokal dari usus, pilihannya dapat berupa :

- *Intraoperative colonic irrigation*
- Reseksi dan anastomosis dengan membuat stoma di proksimal anastomosis
- Pembuatan stoma (tanpa reseksi tumor)
- Pembuatan *intestinal bypass*
- Pemasangan *metallic stents* dengan endoskopi



Gambar 2.3. Algoritma Tatalaksana Ileus Obstruksi pada Kanker Kolon¹⁸

2.1.7 Respon Inflamasi dan Penyembuhan Luka

Respon inflamasi tubuh terhadap jaringan yang mati terutama pada kasus iskemik tanpa keterlibatan komponen infeksi merupakan suatu respon tubuh untuk melawan proses patologis dalam tubuh. Misalnya pada kasus jaringan yang iskemik, respon inflamasi akan menginduksi pelebaran diameter pembuluh darah pada area kerusakan dan peningkatan permeabilitas. Terjadi peningkatan aliran darah pada area tersebut dan mengakibatkan eritema yang berhubungan dengan

inflamasi. Respon inflamasi pada kerusakan jaringan yang steril juga berperan dalam menginduksi perbaikan jaringan. Pada tingkat sel, nekrosis akan menyebabkan sel mengalami edema dan kehilangan integritasnya. Hal ini akan menyebabkan sel tersebut menghasilkan *danger sign* yang menstimulasi mediator proinflamasi dan respon imun.¹⁹⁻²⁰

Proses penyembuhan luka terdiri atas empat fase yang harus terjadi secara sistematis meskipun dapat bersifat *overlapped*. Keempat fase tersebut yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling.^{20,21}

- **Hemostasis dan inflamasi**

Luka didefinisikan sebagai diskontinuitas jaringan dengan sebab apapun, diikuti dengan rupturnya pembuluh darah, terbentuk pajanan kolagen subendotel terhadap platelet. Fase hemostasis diperankan oleh trombosit yang membentuk *clotting* pada daerah luka. Selama proses inflamasi, agregasi trombosit akan diikuti oleh infiltrasi leukosit. Selanjutnya terjadinya serangkaian proses yaitu agregasi platelet dan aktivasi kaskade pembekuan intrinsik melalui produksi trombin yang memulai pembentukan fibrin dan fibrinogen. Fibrin inilah yang nantinya menstabilkan agregasi trombosit. Dimana trombosit mengeluarkan substansi seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), yang diakui sebagai salah satu faktor pertama dalam proses penyembuhan luka. Substansi lain seperti *transforming growth factor-β* (TGF-β), *platelet activating factor* (PAF), *fibronectin*, dan serotonin yang akan berperan dalam tahapan selanjutnya.

Inflamasi pada proses ini merupakan tahapan dimana berbagai sel inflamasi seperti *Polymorphonuclear* (PMN), makrofag dan limfosit direkrut ke area luka untuk menjalankan perannya masing-masing. Peran tersebut antara lain untuk debridement jaringan, fagositosis bakteri sekaligus memicu proses lainnya seperti angiogenesis dan degradasi serta sintesis matriks dan substansi dasar melalui aktivasi dan rekrutmen sitokin. Fase ini berlangsung selama 1 – 6 hari.

- **Proliferasi**

Fase ini ditandai dengan angiogenesis, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granulasi, kontraksi luka dan epitelisasi. Sel utama yang terlibat dalam proses ini adalah fibroblast. Fibroblast yang direkrut ke area luka akan memproduksi lebih banyak kolagen. Kolagen yang diproduksi pada awalnya merupakan kolagen tipe III. Kemudian seiring dengan pembentukan glikosaminoglikan (kondroitin sulfat) sebagai substansi dasar pada jaringan granulasi, kolagen akan berinteraksi dengan substansi dasar tersebut membentuk *fibril* dan *fiber*. Pada tahap yang lebih lanjut (minggu ke-2), fibroblas akan membentuk kolagen tipe I yang nantinya akan menjadi tipe kolagen paling banyak ditemukan di dermis. Fibril dan fiber yang sebelumnya sudah terbentuk dari kolagen tipe III akan digantikan dengan kolagen tipe I pada fase remodeling agar terbentuk komposisi kolagen yang normal di jaringan yang sembuh.^{20,22} Fase ini berlangsung sejak hari keempat hingga minggu kedua.

- **Maturasi dan remodeling**

Tahapan ini ditandai dengan adanya reorganisasi kolagen tipe I. Pada jaringan yang sedang mengalami proses penyembuhan maupun pada jaringan normal, terjadi proses sintesis dan degradasi kolagen yang konstan. Kolagen didegradasi oleh matrix metalloproteinase (MMP) dan keseimbangan antara kedua proses degradasi serta sintesis inilah yang menentukan kekuatan dan integritas dari penyembuhan luka.²⁰ Meski begitu, faktor sistemik juga memegang peranan dalam proses sintesis kolagen yang termasuk didalamnya antara lain asupan oksigen, nutrisi (asam amino, karbohidrat), kofaktor (vitamin dan mineral), serta status lokal area luka (asupan vaskular dan sterilitas jaringan dari infeksi).^{20,21} Proses ini merupakan tahapan akhir dalam penyembuhan luka dan dapat berlangsung hingga berbulan-bulan.

Penyembuhan luka *full thickness* pada jaringan gastrointestinal termasuk didalamnya jaringan usus halus maupun kolon masih merupakan masalah yang

belum terselesaikan. Proses penyembuhan terjadi jika tercapai presisi yang baik pada tiap lapisan saat penyambungan. Kegagalan proses penyembuhan dapat berakibat pada terjadinya kebocoran, fistula atau lepasnya jahitan. Karenanya beberapa prinsip yang perlu diperhatikan antara lain lapisan submukosa yang memiliki *tensile strength* sekaligus kapasitas penjahitan terkuat serta pentingnya penyembuhan lapisan serosa yang akan menyediakan kondisi *watertight sealed* dari lumen kolon.²²

Kolagenase yang diproduksi di kolon dan usus halus juga akan mempengaruhi jumlah akhir kolagen yang ada pada jaringan. Meski begitu perlu diketahui bahwa kekuatan anastomosis tidak selalu terkait dengan jumlah kolagen yang ada pada jaringan, melainkan yang lebih penting yaitu pada struktur dan organisasi matriks kolagen.²⁰

2.1.8 Kebocoran Anastomosis

The United Kingdom Surgical Infection Study Group memperkenalkan definisi "Kebocoran isi luminal dari sambungan bedah antara dua jaringan berongga". *International Study Group of Rectal Cancer (ISREC)* mengusulkan definisi "Adanya defek integritas dinding usus anastomosis kolorektal atau koloanal yang mengakibatkan timbulnya hubungan antara intra dan ekstraluminal kompartemen" dikombinasikan dengan sistem penilaian. Namun demikian, tidak satupun dari definisi ini diterima secara luas. Van Rooijen dkk melakukan survei berdasarkan konsensus antara ahli bedah Belanda dan Cina dan menyimpulkan tidak ada definisi yang seragam dari kebocoran anastomosis kolorektal. Kelompok penelitian lain baru-baru ini melakukan tinjauan sistematis pada definisi kebocoran anastomosis kolorektal, untuk mendapatkan wawasan tentang definisi yang berbeda dan untuk menunjukkan efek dari definisi yang berbeda pada tingkat kejadian kebocoran anastomosis kolorektal. Oleh karena itu, 2938 abstrak dan 1382 artikel teks lengkap ditinjau.²³

Akhirnya, hanya 347 artikel yang berisi definisi kebocoran anastomosis kolorektal, yang cukup mengejutkan mengingat kebocoran anastomosis kolorektal adalah salah satu ukuran hasil dalam studi ini. Definisi yang digunakan dalam

makalah sangat bervariasi dalam komposisi dan terdiri dari parameter klinis, temuan radiologis, konsekuensi pengobatan dan sistem penilaian. Hampir 66% artikel menggunakan tanda dan gejala klinis dalam definisi atau metode diagnosis, mulai dari demam dan nyeri perut hingga keluarnya nanah dari luka atau drainase. Sistem penilaian untuk kebocoran anastomosis kolorektal digunakan pada 19% definisi yang dirumuskan. Yang paling umum digunakan adalah sistem penilaian ISREC dari kebocoran anastomosis kolorektal (Tabel 2), diikuti oleh klasifikasi Clavien-Dindo (CD) (Tabel 3). Juga menjadi suatu kejelasan bahwa insiden kebocoran anastomosis kolorektal yang dilaporkan tergantung pada definisi yang digunakan.²³

Tabel 2.2. Klasifikasi Kebocoran Anastomosis ISREC²³

Grade A	Anastomotic leakage requiring no active therapeutic intervention
Grade B	Anastomotic leakage requiring active therapeutic intervention but manageable without re-laparotomy
Grade C	Anastomotic leakage requiring re-laparotomy

Tabel 2.3. Klasifikasi Kebocoran Anastomosis Clavien-Dindo²³

Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
Grade IIIa	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention <u>not</u> under general anesthesia
Grade IIIb	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention under general anesthesia
Grade IVa	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU-management, with single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management, with multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

Tabel 2.4. Rekomendasi Final konsensus WJG 2020 (*World Journal of Gastroenterology*)²³

Category	Recommendation
General definition	The ISREC definition of CAL is used by the majority of the participants (71%)
Clinical parameters	Tachycardia, clinical deterioration, abdominal pain other than wound pain, discharge from the abdominal drain, discharge from the rectum, rectovaginal fistula and anastomotic defect found by digital examination are clinical symptoms that contribute to the suspicion of CAL.
Laboratory tests	CRP and the combination of CRP and leukocytosis are appropriate laboratory tests and should be tested if there is a suspicion of CAL. Albumin, urea and creatinine do not contribute to the suspicion of CAL and therefore should not be tested
Radiological findings	Extravasation of endoluminal administered contrast, collection around the anastomosis, presacral abscess near the anastomosis, perianastomotic air and free intra-abdominal air should be defined as CAL on CT-scan. However, defining free intra-abdominal air as CAL depends on the amount of post-operative days
Findings during reoperation	Necrosis of the anastomosis, necrosis of the blind loop, signs of peritonitis and dehiscence of the anastomosis should all be defined as CAL when observed during reoperation
Grading systems	It is important to grade or classify CAL. Both the ISREC-classification and Clavien-Dindo classification are appropriate grading systems
Timing	Distinction between early and late anastomotic leakage should be made. There should not be a fixed range of days in which CAL can occur to define it as CAL
Colon/rectum	Colonic anastomotic leakage and rectal anastomotic leakage should be seen as two separate problems, based on different incidence rates, different anatomy, different surgical technique

Kebocoran anastomosis adalah komplikasi yang paling ditakuti setelah operasi kolorektal dan dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien baik jangka pendek maupun jangka panjang. Insiden kebocoran anastomosis yang dilaporkan bervariasi antara 6 dan 8% setelah reseksi kolon dan antara 7 dan 20% setelah reseksi rektum. Angka kematian terkait dengan kebocoran anastomosis berkisar antara 15,6 hingga 16,4% dan 5,7 hingga 9,9%, masing-masing untuk reseksi kolon dan rektal. Meskipun penelitian ekstensif dan kemajuan yang sedang berlangsung dalam bedah kolorektal, tingkat kejadian kebocoran anastomosis tidak menurun selama dekade terakhir.¹⁹

Beberapa faktor yang terkait dengan kebocoran anastomosis antara lain teknik operasi operator, komplikasi lokal, serta kondisi umum pasien. Selanjutnya, prinsip penting untuk menjaga kekuatan anastomosis adalah suplai darah yang cukup, lokasi jahitan atau *stapler* yang tepat sehingga aproksimasi submukosa baik, regangan yang minimal, tidak adanya obstruksi distal, kondisi umum pasien, sepsis dan nutrisi yang baik. Nutrisi dapat mempengaruhi penyembuhan luka terutama

terkait dengan kadar protein. Protein dapat mempengaruhi produksi kolagen sekaligus status imunitas tubuh pasien yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Regulasi pembentukan kolagen dikontrol oleh beberapa *growth factor* seperti TGF- β dan fibroblas.²⁴

Salah satu elemen potensial dalam perkembangan kebocoran anastomosis adalah degradasi matriks ekstraseluler (ECM), yang pada jaringan sehat memberikan integritas dan struktur jaringan usus. Degradasi kolagen ekstraseluler diperlukan setelah cedera jaringan, yaitu setelah operasi, untuk mengganti jaringan yang rusak dengan jaringan sehat untuk mendukung penyembuhan. Namun, ketika keseimbangan terganggu dan kelebihan kolagen terdegradasi secara proporsional dengan kolagen yang baru diproduksi, hal ini dapat menyebabkan hilangnya integritas anastomosis dan akibatnya menjadi kebocoran anastomosis. Sebelumnya, studi eksperimental menyelidiki hubungan antara MMP dan kebocoran anastomosis dan menyimpulkan bahwa MMP secara negatif mempengaruhi penyembuhan anastomosis. Selain itu, inhibitor MMP menunjukkan peningkatan kerusakan anastomosis kolon selama fase awal pasca operasi.^{19,25}

Secara khusus, matriks metaloproteinase-9, enzim yang bergantung pada zink, berperan dalam degradasi terutama kolagen yang terdiri dari ECM. Sampai saat ini, masih belum diketahui apakah asosiasi ini merupakan hubungan kausal atau merupakan efek konsekuensial dari kebocoran anastomosis.^{19,25}

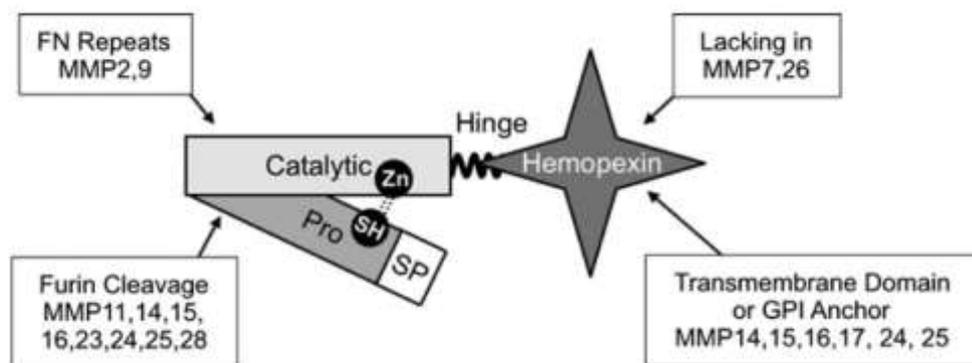
2.2. Matrix Metalloproteinase (MMP)

Matriks metalloproteinase pertama kali diidentifikasi pada vertebra oleh Jerome Gross dan Charles M. Lapiere pada tahun 1962 yang meneliti degradasi kolagen *triple-helical* selama metamorfosis pada kecebong.¹⁹ Matriks metalloproteinase (MMP), *cysteine proteinases*, *aspartic proteinases* dan *serine proteinase* merupakan enzim proteolisis yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler.²⁶

MMP merupakan famili *zinc dependent endopeptidase*, kumpulan besar enzim yang bertanggung jawab terhadap *remodelling* jaringan dan degradasi berbagai komponen dari matriks ekstraseluler, termasuk kolagen, elastin, gelatin,

matriks glikoprotein dan proteoglikan. Biasanya, matriks ini berkontribusi dalam renovasi matriks ekstraseluler, angiogenesis, dan neurogenesis. MMP diproduksi dalam bentuk laten dan diaktifkan oleh protease atau radikal lain. Selama respon peradangan sebagai bagian dari cedera, induksi MMP dengan AP-1 dan NF- κ B sites pada daerah promotor gen, disebabkan oleh sitokin, seperti tumor necrosis factor- α ' (TNF- α) dan interleukin 1 β (IL-1 β). MMP akan memecah lamina basal dan ikatan kuat protein, sehingga menyebabkan perdarahan.^{27,28}

Saat ini, terdapat lebih dari 26 anggota keluarga MMP dan semuanya dapat dikelompokkan berdasarkan strukturnya.²⁶ Struktur MMP secara garis besar terdiri dari : 1) sinyal peptida yang mengarahkan MMP untuk mensekresi atau jalur insersi membran plasma; 2) prodomain; 3) katalitik domain berikatan dengan zinc; 4) domain hemopexin yang menjadi perantara interaksi dengan substrat dan enzim spesifik; 5) regio *hinge* yang berhubungan dengan katalitik dan domain hemopexin.²⁷



Gambar 2.4. Struktur MMP²⁹

MMP secara garis besar terbagi menurut spesifisitas substrat, persamaan rangkaian dan organisasi domain, dibagi menjadi enam grup, yaitu: *Kolagenase*, *Gelatinase*, *Stromelysin*, *Matrilysin*, *Membrane-type MMP Transmembrane*, MMP lainnya. Antara kondisi fisiologis dan patologis, ekspresi MMP akan cepat terangsang ketika remodeling jaringan diperlukan.²⁸

Protein dari keluarga *matrix metalloproteinase* (MMP) ini terlibat dalam pemecahan matriks ekstraseluler dalam proses fisiologis normal, seperti perkembangan embrio, reproduksi, dan *remodeling* jaringan, serta dalam proses penyakit, seperti radang sendi dan metastasis tumor. Sebagian besar MMP disekresikan sebagai proprotein tidak aktif yang diaktifkan ketika dipecah oleh proteinase ekstraseluler. Gen ini mengkodekan enzim yang mendegradasi kolagen tipe IV, komponen struktural utama dari membran basal. Enzim tersebut berperan dalam pemecahan menstruasi endometrium, regulasi vaskularisasi dan respon inflamasi.²⁷

MMP diekskresikan oleh bermacam *connective tissue* dan sel proinflamasi termasuk fibroblast, osteoblas, sel endotelial, makrofag, neutrofil dan limfosit. Ekspresi aktivasi MMP dapat dikontrol pada tingkat transkripsi gen oleh aktivasi proenzim dan inhibitor spesifik dan non spesifik. Kebanyakan MMP disekresi sebagai proenzim laten (*inactive zymogen*) yang mengalami pemecahan proteolisis di amino-terminal domain saat aktivasi. Secara kolektif, kesemua famili MMP dapat mendegradasi semua komponen matriks ekstraseluler dan membran basalis epitel. Masing-masing komponen matriks ekstraseluler dapat dipecah oleh kelompok atau MMP yang spesifik.²³

Dari keseluruhan jenis MMP yang pernah ditemukan sampai sekarang ini, jenis Gelatinase dalam hal ini MMP-2 dan MMP-9 merupakan enzim utama untuk mendegradasi kolagen tipe IV, V, VII, X, XI dan XIV, gelatin, elastin, *proteoglycan core protein*, *myelin basic protein*, fibronektin, fibrilin-1 dan prekursor TNF- α dan IL-1b dan mampu memecah kolagen tipe I, komponen utama yang membentuk struktur molekul stroma.²⁹

Enzim	MMP
Kolagenase :	
• Kolagenase - 1	MMP - 1
• Kolagenase - 2	MMP - 8
• Kolagenase - 3	MMP - 13
Gelatinase :	
• Gelatinase - A	MMP - 2
• Gelatinase - B	MMP - 9
Stromelysin :	
• Stromelysin - 1 (progelatinase)	MMP - 3
• Stromelysin - 2	MMP - 10
• Stromelysin - 3	MMP - 11
Matrilysin :	
• Matrilysin - 1 (uterine matrilysin)	MMP - 7
• Matrilysin - 2 (endometase)	MMP - 26
Membrane-type MMPs Transmembrane :	
• MT1 - MMP	MMP - 14
• MT2 - MMP	MMP - 15
• MT3 - MMP	MMP - 16
• MT5 - MMP	MMP - 24
• MT4 - MMP	MMP - 17
• MT6 - MMP (leukolysin)	MMP - 25
Lainnya :	
• Macrophage elastase	MMP - 12
• RASI-1	MMP - 19
	(MMP - 18)
• Enamelysin	MMP - 20
<hr/>	
• XMMP (Xenopus)/Cy-MMP (Cynops)	MMP - 21
	(MMP - 23A)
• Femalysin	MMP - 22
• CA-MMP	MMP - 23
• CMMP (Gallus)	MMP - 27
• Epilysin	MMP - 28

Tabel 2.5. Grup MMP²⁶

Umumnya ekspresi dan aktivitas MMP meningkat setelah cedera jaringan meskipun polanya bervariasi di antara MMP yang berbeda. Sel inflamasi tampaknya menjadi sumber utama MMP (MMP-8 dan MMP-9) pada fase inflamasi awal perbaikan jaringan. Peningkatan kadar dan aktivitas MMP juga telah ditunjukkan pada luka anastomosis dengan sejumlah teknik seperti imunohistokimia, hibridisasi in situ, uji aktivitas fungsional dan zimografi. MMP lebih lanjut meningkat dengan adanya infeksi lokal dan obstruksi usus besar. Degradasi kolagen usus besar oleh MMP yang aktif dalam anastomosis secara substansial meningkat, setidaknya 10 kali lipat, di daerah jahitan luka anastomosis dibandingkan dengan daerah tanpa jahitan yang berdekatan. Kolagenolisis endogen yang dapat diabaikan terdeteksi pada kolon proksimal yang tidak cedera.²⁵

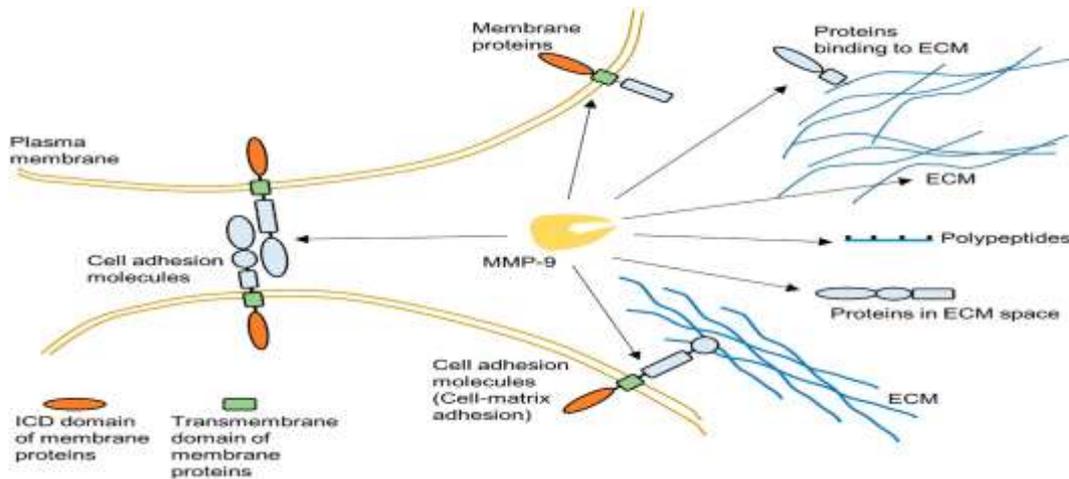
Peningkatan aktivitas MMP tercermin dalam 30% penurunan konsentrasi hidroksiprolin jaringan di area yang dijahit dibandingkan dengan area yang tidak dijahit di dekatnya. Temuan ini menggarisbawahi lebih lanjut peran patogen dari satu atau lebih MMP pada autodestruksi molekul kolagen penahan jahitan anastomosis yang mengarah pada peningkatan risiko *dehiscence* anastomosis.²⁵

Neutrofil adalah sumber yang kaya dari MMP pada fase akut cedera jaringan dan neutropenia tampaknya bermanfaat untuk integritas anastomosis awal. Infiltrasi neutrofil masif juga diamati pada luka anastomosis kolon hari ke-3. Gelatinase B atau MMP-9 yang diturunkan dari neutrofil juga meningkat pada luka anastomosis kolon. Dengan menggunakan analisis imunohistokimia, dapat dikonfirmasi keberadaan MMP-9 dan selanjutnya menunjukkan bahwa neutrofil kolagenase-2 atau MMP-8 hadir di kompartemen ekstraseluler luka tetapi tidak pada usus besar tikus yang tidak terluka hari ke-3. Sebelumnya penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa kolagenase dan gelatinase bekerja secara sinergis dalam kolagenolisis tulang rawan.²⁵

Untuk menguji hipotesis bahwa MMP-8 dan MMP-9 mendegradasi kolagen kolon secara bersamaan, MMP-8 dan MMP-9 teraktivasi rekombinan dan aminofenilmerkuriik ditambahkan secara individual atau bersama-sama ke biopsi kolon tikus normal yang diinkubasi secara *in vitro*. Meskipun MMP-8 dan MMP-9 menunjukkan beberapa aktivitas kolagenolitik, efek sinergis MMP-8 dan MMP-9 sangat mencolok dan kolagenolisis meningkat tiga kali lipat dibandingkan dengan kontribusi MMP-8 dan MMP-9 saja. Temuan ini menunjukkan bahwa kolagenolisis pada luka anastomosis dicapai oleh setidaknya dua jenis MMP, kolagenase yang membuat pembelahan spesifik lokasi awal molekul kolagen utuh diikuti oleh degradasi lebih lanjut dari kolagen terdenaturasi oleh gelatinase.²⁵

Sebagai salah satu MMP yang paling banyak diselidiki, MMP-9 adalah protease signifikan yang memainkan peran penting dalam banyak proses biologis, seperti penyembuhan luka. Protease ini memiliki berbagai substrat. Substrat penting dari MMP-9 termasuk, tetapi tidak terbatas pada, gelatin, kolagen dan elastin. MMP-9 dapat mendegradasi banyak protein matriks ekstraseluler (ECM) melalui pembelahan proteolitik untuk mengatur remodeling ECM. Selain itu,

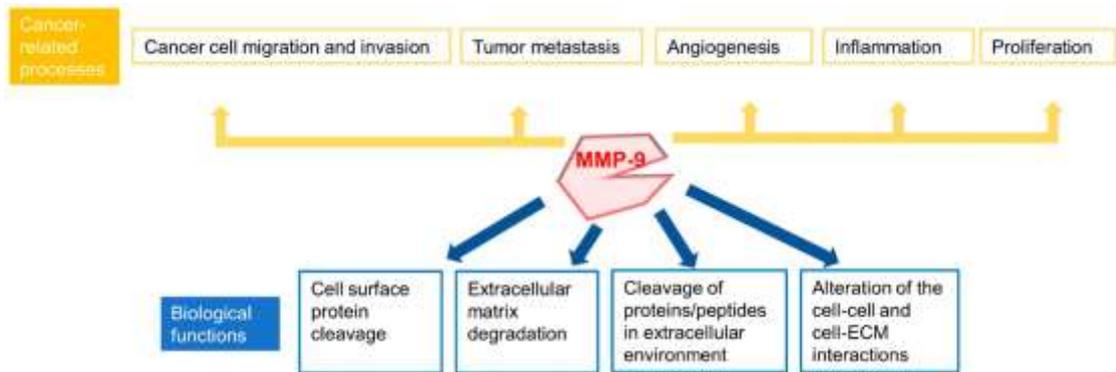
beberapa protein membran plasma adalah target dari MMP-9. MMP-9 secara khusus dapat membelah domain ekstraseluler dari beberapa protein permukaan sel untuk melepaskannya dari membran plasma. Di ruang ekstraseluler, beberapa polipeptida juga dapat dipecah oleh MMP-9. Selain itu, MMP-9 juga bisa membelah substrat intraseluler setelah diaktifkan di dalam sel.



Gambar 2.5. Ilustrasi Skematis tentang Target MMP-9 di Lingkungan Ekstraseluler²⁷

Karena aktivitas pembelahan proteolitiknya di lingkungan ekstraseluler, MMP-9 terlibat dalam banyak proses biologis. Proses biologis ini termasuk, tetapi tidak terbatas pada, degradasi proteolitik ECM, perubahan interaksi sel-sel dan sel-ECM, pembelahan protein permukaan sel dan pembelahan protein di lingkungan ekstraseluler.²⁷

Beberapa proses penting karsinogenesis, yang meliputi, tetapi tidak terbatas pada, migrasi, invasi, metastasis, dan angiogenesis, terkait erat dengan lingkungan ekstraseluler. Karena MMP-9 memainkan peran penting dalam remodeling ECM dan pembelahan protein membran, ditemukan secara luas terkait dengan patologi kanker.



Gambar 2.6. Peran MMP-9 Secara Luas Terkait dengan Patologi Kanker²⁷

Setelah reseksi dan anastomosis, degradasi jaringan menyebabkan melemahnya tempat perbaikan dan risiko kebocoran pasca operasi meningkat. Matrix metalloproteinase (MMP) dianggap bertanggung jawab untuk kolagenolisis di sekitar jahitan bedah di banyak jaringan. MMP menyerang protein dari matriks ekstraseluler termasuk kolagen tipe IV, laminin, fibronectin, dan proteoglikan. Degradasi komponen lamina basal oleh MMP dapat membahayakan integritas struktural kapiler. Pelemahan proteolitik dinding pembuluh darah juga dapat meningkatkan risiko ruptur. Selain itu, ikatan kuat dari protein dalam sel endotel rentan terhadap proteolisis MMP. Pengembangan inhibitor MMP-9 merupakan bidang penelitian yang penting untuk mencapai tujuan ini. Sampai saat ini, belum ada inhibitor MMP-9 spesifik yang berhasil digunakan di klinik.^{27,28}

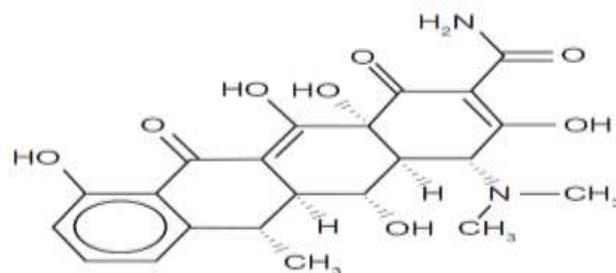
2.3 Doksisiklin

Doksisiklin merupakan obat antibakteri dari kelas tetrasiklin dan secara umum bersifat bakteriostatik. Antibakteri kelas tetrasiklin menghambat sintesis protein pada bakteri dengan mengikat subunit ribosom 30S dan memblokir masuknya molekul tRNA amino-Asil ke site A pada ribosom. Hal ini mencegah penggabungan dari residu asam amino menjadi elongasi rantai peptide.³⁰

Doksisiklin (alpha-6-deoxytetracycline) dikembangkan oleh Pfizer dan merupakan turunan semi sintesis dari oksitetrasiklin yang pertama kali dikenalkan pada tahun 1967. Obat ini memiliki keuntungan dibandingkan anggota tetrasiklin lainnya karena penyerapan oral yang lebih cepat dan waktu paruh serum yang

panjang. Doksisiklin memiliki jangkauan yang luas dalam melawan bakteri gram-positif, bakteri gram negatif dan bakteri atipikal serta beberapa protozoa seperti pada penyakit malaria.³¹

Spektrum antibakteri dari doksisiklin termasuk organisme Gram positif dan Gram negatif (seperti spesies aerobik dan anaerobik), mencakup *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), dan beberapa *Mycobacteria*.³⁰



Gambar 2.7. Struktur kimia Doksisiklin³¹

2.3.1 Mekanisme Aksi

Doksisiklin menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat subunit ribosom 30S secara reversibel dan mencegah penggabungan aminoacyl-tRNA dengan ribosom bakteri. Inhibisi sintesis protein terjadi di mitokondria melalui pengikatan ribosom 70S. Oleh karena itu, obat ini bersifat bakteriostatik. Doksisiklin memasuki sel melalui pori-pori hidrofik pada membran sel luar dan pada sistem transpor aktif pH-dependent dalam inner membran sitoplasmik.³²

Obat ini dapat menghambat matriks metalloproteinase (MMP) tertentu, yaitu enzim proteolitik yang diproduksi oleh sel-sel inflamasi. Hal ini menyebabkan doksisiklin berpotensi digunakan dalam berbagai kondisi anti-inflamasi dan anti-neoplastik.³³

2.3.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Doksisiklin hampir benar-benar diserap setelah pemberian oral dalam perut dan usus kecil proksimal. Produk makanan atau susu tidak signifikan mampu mengubah penyerapan, tidak seperti pada tetrasiklin dan manitol, dengan penurunan kadar serum sebanyak 20%.³² Waktu paruh serum obat ini panjang yaitu 18-22 jam, dan tidak berubah meskipun terdapat gangguan fungsi ginjal. Kadar serum puncak terjadi selama 2-3 jam setelah pemberian per oral dan 30 menit

setelah pemberian intravena. Dosis tunggal doksisisiklin oral 200 mg mencapai puncak konsentrasi serum kira-kira 3.0-5.0 µg/mL, dan dosis tunggal intravena doksisisiklin pada dosis yang sama mencapai konsentrasi serum puncak pada 4-10 µg/mL.³⁴

Penetrasi terjadi dalam cairan tubuh dan jaringan. Doksisisiklin lebih larut dalam lemak daripada tetrasiklin, sehingga tingkat doksisisiklin yang tinggi dapat terdeteksi pada berbagai jaringan seperti cairan limfatik, cairan peritoneal, jaringan kolon, jaringan prostat dan ASI. Doksisisiklin lebih mudah menembus ke dalam sel bakteri dibandingkan dengan tetrasiklin lain. Doksisisiklin juga menembus ke dalam cairan serebrospinal dengan tingkat rata-rata 0.37-1,3 µg/mL atau 14% – 26% dari konsentrasi serum. Konsentrasi tertinggi terdapat pada organ-organ ekskretoris termasuk sistem empedu. Konsentrasi terendah berada dalam air liur dan sputum.³⁵

Sekitar lebih dari sepertiga doksisisiklin diekskresikan oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus dan persentasi kecil diekskresikan dalam empedu.³⁶ Sisa doksisisiklin akan diekskresikan dalam tinja. Lebih dari 90% dosis oral doksisisiklin dikeluarkan dari tubuh selama 72 jam setelah pemberian obat.³¹

2.3.3 Dosis

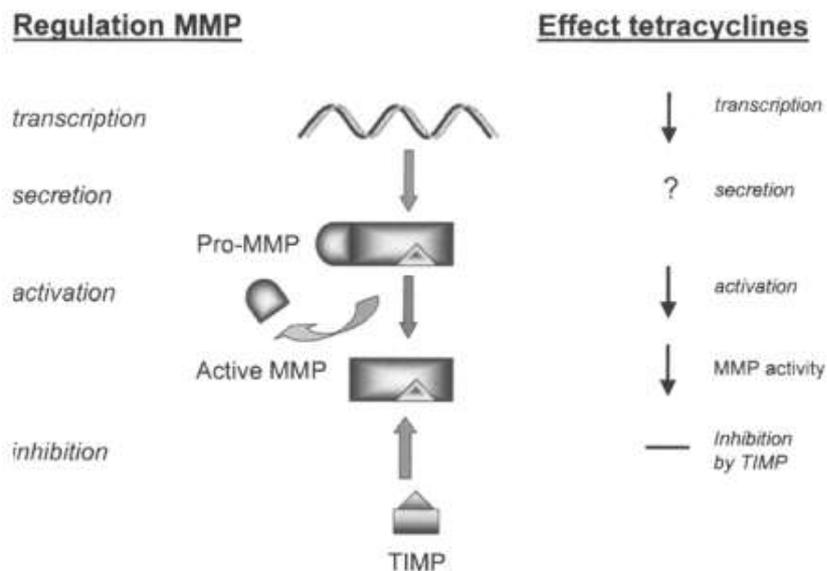
Doksisisiklin biasanya dimulai dengan dosis awal 200 mg setiap hari, diikuti dengan dosis pemeliharaan 100 mg sehari (atau dua kali sehari untuk infeksi berat). Obat ini dapat diberikan secara oral maupun intravena. Dosis oral harus digunakan dengan cairan yang cukup dan pasien tetap tegak selama 30 menit setelah administrasi. Dosis maksimum yang direkomendasikan ialah 300 mg setiap hari.^{36,37}

Beberapa penelitian terdahulu telah mengkaji dosis doksisisiklin yang diberikan pada hewan coba terkait MMP, yaitu dengan dosis oral 30mg/kg (berdasarkan konsumsi air harian rata-rata). Dosis ini telah ditunjukkan sebelumnya untuk memblokir aktivitas MMP pada penelitian in vivo.³⁸

2.3.4. Mekanisme Doksisisiklin dalam Menghambat MMP

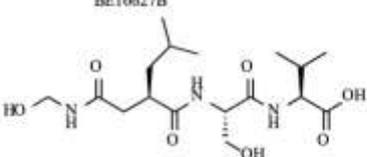
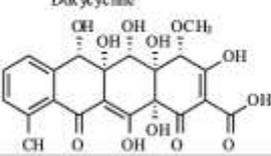
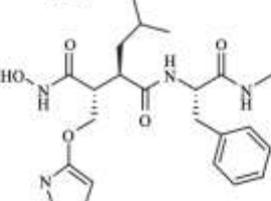
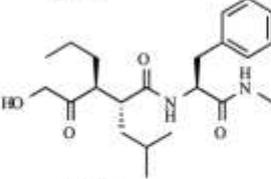
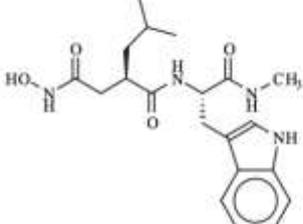
Remodeling matriks adalah proses kompleks di mana matriks metalloproteinases (MMP) memainkan peran utama. Aktivitas MMP muncul melalui multi-proses. Ekspresi berlebih dan aktivasi MMP berkorelasi dengan sejumlah kelainan patologi. Tetrasiklin dan turunan tetrasiklin mampu menghambat aktivitas MMP, terlepas dari aksi anti-mikroba.³⁸

MMP terdiri dari keluarga *zinc metallo-endorpeptidase* yang terkait secara struktural, dengan kekhususan substrat yang berbeda, secara kolektif mampu mendegradasi konstituen protein dari matriks ekstra-seluler. Anggota pertama dari keluarga MMP, suatu kolagenase, ditemukan pada tahun 1962 dan sekarang disebut sebagai MMP-I atau kolagenase I / kolagenase tipe fibroblast. Aktivitas MMP merupakan proses yang diatur secara teratur yang terdiri dari transkripsi, sekresi pro-enzim dan aktivasi; aktivitas lebih lanjut dikendalikan oleh seperangkat inhibitor spesifik (inhibitor jaringan metalloproteinases: TIMPs) yang sering diekspresikan bersama dengan protease masing-masing (Gambar 3). Transkripsi MMP dikendalikan oleh berbagai sitokin, mediator proinflamasi, faktor pertumbuhan dan hormon.³⁸



Gambar 2.8. Langkah Regulasi Matrix Metalloproteinases dan Efek Tetrasiklin pada Regulasi MMP. Efek tetrasiklin diberikan di sebelah kanan: ↓ = penghambatan; ? = tidak dikenal; - = tidak ada efek.³⁸

Empat studi eksperimental mengamati penghambatan MMP pada penyembuhan anastomosis telah dilaporkan dalam literatur (Tabel 6). Dua penelitian tersebut menggunakan hidrosamat berspektrum luas MMP Inhibitor (MMPI), satu penelitian menggunakan MMPI hidrosamat yang diturunkan dari bakteri dan satu penelitian dengan doksisisiklin. Dari Tabel 6 jelas bahwa pengobatan MMPI secara signifikan meningkatkan sifat biomekanik anastomosis usus besar dalam kondisi yang sederhana.

Study	MMPI	Dosage and route	Day of assessment	Efficacy*
Kiyama <i>et al.</i>	BE16627B 	8 mg/kg s.c.	Day 4	28% ↑ bursting pressure
Siemonsma <i>et al.</i>	Doxycycline 	15 mg/kg bid s.c.	Day 3	26% ↑ breaking strength 98% ↑ bursting pressure
De Hingh <i>et al.</i>	BB-94 	30 mg/kg i.p.	Day 3	27% ↑ breaking strength 54% ↑ bursting pressure
Syk <i>et al.</i>	BB-1101 	30 mg/kg s.c.	Day 3	48% ↑ breaking strength
Agren <i>et al.</i>	GM6001 	100 mg/kg s.c.	Day 3	99% ↑ breaking strength

Tabel 2.6. Hasil Praklinis Penghambatan MMP terhadap Kekuatan Biomekanik Anastomosis Kolon Tikus Coba.²⁵