

KARYA ILMIAH PARIPURNA

PENCEGAHAN ADHESI INTRA PERITONEAL PASCA
LAPAROTOMI MEMAKAI BARIER MEKANIK
EKSTRAK PROPOLIS 10% DALAM AIR
PADA KELINCI PERCOBAAN



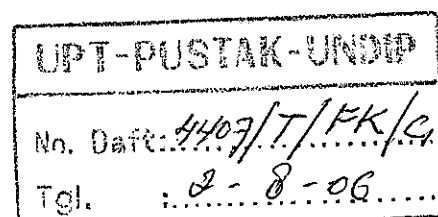
Oleh:

Emerson Budiarmas Masli

Pembimbing:

Dr. Andy Maleachi, SpB-KBD

BAGIAN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RSUP DR. KARIADI
SEMARANG
2005

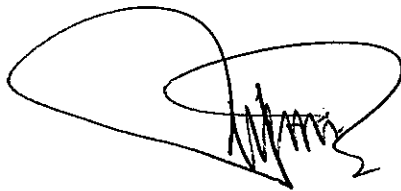


HALAMAN PENGESAHAN

TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA DAN DIKOREKSI

Semarang, Desember 2005

Pembimbing:



Dr. Andy Maleachi, SpB-KBD

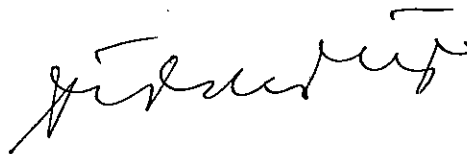
NIP: 130 345 794

Menyetujui,

Ketua Program Studi Laboratorium Ilmu Bedah

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Semarang



Dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU

NIP: 131 757 921

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan rahmat dan restu-Nya kami mampu menyelesaikan tugas Karya Ilmiah Paripurna sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna walaupun kami telah berusaha semaksimal mungkin. Hal ini semata-mata karena ketidakmampuan dan keterbatasan kami. Namun berkat dorongan, bimbingan dan bantuan guru-guru, keluarga, dan teman-teman kami maka tulisan ini dapat terujud.

Oleh karena ini, perkenankanlah kami pada kesempatan ini mengucapkan rasa hormat dan terima kasih kami kepada:

1. Dr. Andy Maleachi, SpB-KBD, yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan koreksi dalam penyusunan karya ilmiah ini.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti program pendidikan spesialisasi.
3. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf, yang telah memberikan kesempatan dan kerjasama yang baik selama masa pendidikan kami.
4. Dr. Djoko Handojo, SpB-KOnk, selaku Kepala Bagian Ilmu Bedah FK-UNDIP Semarang yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama kami menempuh pendidikan.
5. Dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, selaku Ketua Program Studi PPDS-I Ilmu Bedah FK-UNDIP yang telah membimbing dan mendidik kami.
6. Guru-guru kami di Bagian Ilmu Bedah FK-UNDIP Semarang yang sangat kami hormati: Dr. Darsito, SpB-KBD; DR.Dr. Rudy Yuwana, SpB, SpU; DR.Dr. Rifki Muslim, SpB, SpU; Dr.H. Abdul Wahab, SpB, SpBO, FICS; Prof. DR.Dr. H.A.Faik Heyder, SpB,SpBTV; Prof. DR.Dr.

I. Riwanto, SpB-KBD; Dr. Karsono Mertowidjojo, SpB,SpBP; Dr. Yulianto Suwardi, SpB, SpBA; Dr. H.Soebianto, SpB-KOnk; Dr. Johnny Sjooeib, SpB-KBD; Dr. Bambang Sutedja, SpB,SpBO,FICS; Dr. Ardy Santosa, SpU; Dr. M.Mulyono, SpB-KBD; Dr. Sahal Fatah, SpB,SpBTV; Dr. Benny Issakh, SpB-KOnk; Dr. M. Adi Soedarso, SpU; Dr. Nadjatullah, SpBP; Dr. Darwito,SH, SpB,SpBOnk; Dr.Gunadi K, SpBS; DR.Dr. Zaenal Muttaqien, SpBS; Dr. Erie BPS Andar, SpBS atas semua didikan ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama masa pendidikan.

7. Rekan-rekan residen PPDS-I Ilmu Bedah FK-UNDIP, atas kerjasamanya dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.
8. Dr. Edi SS, Dr. Hery Unggul, Dr. Rizki Diposarosa, Dr. Cahyo Handaru, Dr. Yunada, Dr. Imam K, rekan kami yang selalu membantu dan menolong kami saat dibutuhkan, serta memberi dukungan yang sangat berarti bagi kami.
9. Ayah dan Ibu kami tercinta yang selalu menaruh kepercayaan kepada kami, membimbing dan mendukung kami selama pendidikan.
10. Dr. Tias Ayu dan keluarga yang telah membantu dan memberi dukungan kepada kami dalam masa pendidikan.

Akhirnya penulis berharap semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan rahmatNya kepada semua pihak yang telah membantu kami selama masa pendidikan dan penyelesaian karya ilmiah ini. Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi dunia pendidikan dan ilmu kedokteran, serta dapat menambah pengetahuan bagi yang membutuhkan.

Semarang, Desember 2005

Emerson Budiarmas Masli

Daftar Isi

Halaman judul	i	
Lembar pengesahan	ii	
Kata pengantar	iii	
Daftar isi	v	
Daftar tabel	vii	
Daftar gambar	viii	
Bab I	Pendahuluan	1
	1.1. Latar belakang masalah	1
	1.2. Perumusan masalah	5
	1.3. Tujuan penelitian	5
	1.4. Manfaat penelitian	5
Bab II	Tinjauan pustaka	6
	2.1. Epidemiologi	6
	2.2. Patogenesis pembentukan adhesi	7
	2.3. Penyebab adhesi intra peritoneal pada pembedahan	16
	2.4. Pencegahan adhesi intra peritoneal pada pembedahan	18
	2.5. Terapi adjuvan untuk mencegah adhesi pasca bedah	19
	2.6. Penggunaan barier anti adhesi	21
	2.7. Dasar pemikiran penggunaan propolis sebagai barier anti adhesi	23
	2.8. Kerangka teori terbentuknya adhesi intra peritoneal dan pencegahannya	30
	2.9. Kerangka teori propolis sebagai pencegah adhesi intra peritoneal	31
Bab III	Hipotesis penelitian	32
Bab IV	Metodologi penelitian	33
	4.1. Desain penelitian	33
	4.2. Tempat dan waktu	33
	4.3. Subyek penelitian	33
	4.4. Bahan penelitian	34
	4.5. Cara penelitian	34
	4.6. Identifikasi variabel	35
	4.7. Alur penelitian	36

	4.8. Pengumpulan data dan analisis data	37
	4.9. Penyajian data	37
Bab V	Hasil penelitian	38
	5.1. Percobaan pendahuluan	38
	5.2. Hasil penelitian	38
Bab VI	Pembahasan	42
Bab VII	Simpulan dan saran	44
	7.1. Simpulan	44
	7.2. Saran	44
	Daftar pustaka	45
	Lampiran	49

Daftar tabel

Tabel 2.1.1.	Obstruksi intestinal karena adhesi	7
Tabel 2.1.2.	Obstruksi usus halus karena adhesi	7
Tabel 2.7.1.	Kandungan utama propolis	24
Tabel 2.7.2.1.	Efek antimikrobial propolis	25
Tabel 2.7.2.2.	Berbagai efek propolis dalam bidang medis yang telah diteliti	27
Tabel 5.2.1.1.	Insiden terjadinya adhesi intra peritoneal	39
Tabel 5.2.1.2.	Rerata derajat adhesi	39
Tabel 5.2.1.3.	Gradasi adhesi intra peritoneal	40

Daftar gambar / grafik

Gambar 2.2.1.	Proses penyembuhan luka defek peritoneum dan sumber sel-sel mesotelium pada peritoneum dan subperitoneal.	8
Gambar 2.2.2.	Perubahan jumlah elemen seluler dan fibrin dalam penyembuhan peritoneal tikus	9
Gambar 2.2.3.	Jalur asam arachidonat, sintesis prostaglandin	10
Gambar 2.2.4.	Histiogenesis adhesi dalam hubungannya dengan tahapan penyembuhan peritoneum	12
Gambar 2.2.5.	Pengaturan keseimbangan pembentukan adhesi peritoneal	14
Gambar 2.2.6.	Perkembangan waktu terbentuknya adhesi	15
Grafik 5.2.1.1.	Derajat adhesi keseluruhan kelinci percobaan	39
Grafik 5.2.1.2.	Gradasi adhesi untuk tiap kelompok	40

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Adhesi pasca bedah terjadi pada hampir setiap laparotomi, dan adhesi pasca bedah merupakan penyebab terbanyak terjadinya obstruksi intestinal yaitu lebih dari 40%. Sekitar 60% hingga 70% dari obstruksi tersebut terjadi pada usus halus.¹⁻⁵ Berbagai operasi abdominal dapat mengakibatkan terjadinya adhesi. Operasi yang sering mengakibatkan terjadinya adhesi adalah operasi colo-rectal, apendektomi, dan prosedur ginekologi.^{1,6-8} Laparaskopi tampaknya juga tidak menghilangkan risiko terjadinya adhesi.¹

Adhesi akan mengakibatkan mortalitas dan morbiditas yang tidak sedikit, dan memerlukan biaya yang besar, serta memperpanjang masa perawatan. Pasien dengan obstruksi usus halus akibat adhesi merupakan 1,3% dari total seluruh pasien yang masuk ke rumah sakit, dan merupakan 4,1% penyebab laparotomi di New Zealand.⁹ Adhesi pasca bedah di negara-negara Barat juga merupakan alasan dari 3,5% hingga 5% laparotomi.^{2,10} Angka mortalitas karena obstruksi usus halus berkisar dari 3% pada pasien dengan 'simple obstruction' hingga 30% pada pasien dengan perforasi usus.^{1,11} Biaya yang dikeluarkan berkisar antara 6 juta dolar hingga 13 juta dolar per tahun.^{12,13} Lama perawatan juga akan bertambah pada pasien yang dikelola dengan operatif dibanding pada pasien yang dikelola secara konservatif.^{14,15} Adhesi juga akan mengakibatkan komplikasi berupa infertilitas akibat tertutupnya tuba falopii.¹⁶

Pengelolaan terbaik untuk adhesi adalah dengan pencegahan atau meminimalkan pembentukan adhesi. Adhesi dapat dikurangi atau dicegah dengan melakukan langkah-langkah; 1) mengurangi reaksi inflamasi awal dan pengeluaran eksudat; 2) mencegah terjadinya koagulasi eksudat; 3) mempermudah pembuangan deposit fibrin; 4) memisahkan permukaan yang terlapsi oleh fibrin secara mekanis; 5) mencegah proliferasi fibroplastic.¹⁷

Laparotomi akan memberikan trauma pada peritoneum. Adanya trauma akan merangsang pembentukan eksudat inflamasi yang pada akhirnya akan berlanjut pada proses pembentukan adhesi. Selain oleh akibat instrumen bedah,

pada saat operasi trauma permukaan peritoneum dapat terjadi pula akibat *abrasi, kekeringan, iritasi kimiawi* dan *perubahan temperatur*, misalnya pada penggunaan kauter.^{4,17}

Mengingat hal diatas, pencegahan yang terbaik ialah dengan mengurangi trauma pada peritoneum selama operasi dengan tehnik yang baik. Namun ternyata 'tehnik operasi yang baik' saja tidak cukup untuk mencegah terjadinya adhesi sehingga diperlukan terapi lain untuk mencegah atau meminimalkan adhesi.^{16,18}

Cara-cara yang ada saat ini dalam mencegah atau meminimalkan adhesi dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori, 1) mengurangi eksudat fibrinous dengan memakai obat-obatan anti-inflamasi; 2) pemberian antihistamin dan antikoagulan, serta menghilangkan matriks fibrin dengan enzim-enzim fibrinolitik; 3) penempatan barier untuk mencegah kontak peritoneum ke peritoneum selama masa pembentukan mesotelium.^{16,17}

Berbagai penelitian dengan menggunakan bermacam obat telah dilakukan, seperti NSAID, antikoagulan, kortikosteroid dan anithistamin, namun hingga saat ini belum ada satupun cara yang efektif dan teruji secara klinis dalam mencegah atau meminimalkan adhesi. Pemberian kortikosteroid, NSAID, heparin mempunyai efek samping terhadap penyembuhan luka, balans cairan dan elektrolit, serta hemostasis. Aktivator plasminogen jaringan dapat mengurangi pembentukan adhesi secara bermakna pada hewan coba, namun obat ini masih sangat sulit diperoleh.¹⁹

Penggunaan barier mekanik untuk mencegah atau meminimalkan terjadinya adhesi dari berbagai penelitian memberikan hasil yang menjanjikan pada hewan coba.^{20,21} Bahan-bahan yang dipergunakan sebagai barier antara lain, cairan ringer laktat, dextran-70, sodium hyaluronat, carboxymethyl-celulosa, polyethylene glycol, amniotic membran. Namun dari berbagai barier mekanik ini hanya beberapa yang secara bermakna mengurangi terjadinya adhesi pada manusia, yaitu sodium hyaluronat dan carboxymethylcelulosa (seprafilm, Adcon-P, interceed, intergel), polyetilene glycol (spray-gel, polyactive), polytetrafluoroethylene (preclude, Gore-tex).^{22,23} Cairan ringer laktat, memberikan efek adhesi dengan cara hidrofloation, namun secara klinis

ternyata tidak memberikan efek dalam pembentukan adhesi pasca bedah.²² Sodium hyaluronat dan carboxymethyl-celulosa, barrier mekanik yang berbentuk lembaran film (seprafilm). Beberapa penelitian menunjukkan pasien yang menggunakan seprafilm 51% bebas adhesi dibanding hanya 6% pasien yang bebas adhesi jika tidak memakai barrier anti adhesi.^{22,23,24,25} Namun terdapat beberapa laporan tentang efek samping seprafilm berupa reaksi inflamasi yang ekstensif serta kebocoran anastomosis.^{25,26} Sodium hyaluronat yang berbentuk cairan (interceed, intergel, Adcon-P) memberikan hasil yang lebih baik dibanding sodium hyaluronat dengan bentuk padat.^{20,21} Penelitian multisenter menunjukkan kemampuan Interceed mampu mengurangi terjadinya adhesi sebesar 57%.¹⁶ Polyetilene glycol pada berbagai penelitian juga dapat mengurangi pembentukan adhesi, namun pemakaiannya harus disertai dengan hemostasis yang sangat baik.²² Polytetrafluoroethylene juga mengurangi pembentukan adhesi, namun merupakan bahan yang non absorbable, sehingga membutuhkan operasi kedua untuk mengambil bahan tersebut.^{22,23} Di Indonesia, bahan-bahan ini masih sangat sulit didapat dan memerlukan biaya yang tinggi, sehingga perlu dipikirkan suatu bahan alternatif yang dapat mencegah adhesi, dapat diperoleh dengan lebih mudah dan lebih murah biayanya.

Bahan yang paling sering dipergunakan sebagai profilaksis anti adhesi adalah 32% Dextran 70. Cairan ini diserap dengan lambat pada rongga peritoneal, menciptakan pemisahan mekanik permukaan peritoneum. Sebagai tambahan dextran 70 bersifat sebagai antikoagulan lokal, dan sebagai bahan osmotik yang menarik cairan tubuh ke rongga peritoneal dan menciptakan efek hidroflokasi. Penelitian dari 'adhesion study group' menunjukkan pengurangan adhesi yang bermakna pada pasien yang diberikan dextran 70 sebagai profilaksis anti adhesi, meski penelitian yang dilakukan oleh kelompok lain tidak menunjukkan hasil yang serupa.¹⁶

Madu adalah suatu produk lebah yang mempunyai efek anti bakterial berspektrum luas, merangsang penyembuhan jaringan, anti inflamasi, antitumor, merangsang respons imun, anti oksidan.²⁷ Berbagai penelitian mengenai manfaat madu dalam mempercepat penyembuhan luka telah membuktikan

efektifitas madu dalam mempercepat penyembuhan luka, merangsang pertumbuhan jaringan, dan mengurangi jaringan parut.^{28,29}

Propolis, adalah produk lebah yang berupa resin, mengandung campuran beeswax, larut dalam air dan alkohol.³⁰ Propolis mengandung lebih dari 180 kandungan yang telah teridentifikasi. Kandungan yang dianggap paling aktif dalam propolis adalah flavonoids, dan asam phenolat atau esternya, yang merupakan 50% dari kandungan total dalam propolis.³⁰ Dalam pemakaian klinis, propolis yang dipergunakan adalah dalam bentuk cair, yang merupakan ekstrak dalam air ataupun dalam alkohol dengan kadar antara 10% hingga 20%.

Propolis mempunyai efek antimikrobia, efek antioksidan dan merusak radikal bebas oksigen, serta efek antiinflamasi. Adanya kemampuan untuk menghancurkan radikal bebas oksigen ini memungkinkan propolis untuk menghambat keluarnya mediator-mediator inflamasi, yang pada akhirnya akan menghambat terbentuknya adhesi intra peritoneal. Efek antiinflamasi propolis juga mungkin disebabkan karena kemampuannya dalam menghambat agregasi trombosit dan menghambat pengeluaran prostaglandin, leukotriene, dan histamin.³⁰

Propolis diharapkan dapat bermanfaat sebagai barrier anti adhesi karena, non-inflamasi (bahkan bersifat sebagai anti-inflamasi), mempunyai efek antimikrobia, mampu menstimulasi imun respons, mempercepat penyembuhan luka, merupakan bahan natural sehingga biodegradable, bersifat sebagai resin sehingga dapat bertahan cukup lama dalam rongga peritoneal sehingga dapat mencegah kontak antara permukaan-permukaan peritoneum hingga tahap remesotelialisasi selesai, cukup lengket sehingga dapat bertahan pada tempatnya tanpa harus dijahit ataupun di staples. Sebagai tambahan, efek antioksidan dan merusak radikal bebas oksigen yang dikandung propolis diharapkan akan menambah efek pencegahan adhesi dari propolis jika diberikan secara topikal intra-peritoneal.

1.2. Perumusan masalah

Dari latar belakang masalah diatas, dapat ditarik suatu rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah ekstrak propolis dalam air yang diberikan topikal intra peritoneal mempunyai efek barrier anti adhesi sehingga mampu mencegah terbentuknya adhesi.

Apakah ekstrak propolis dalam air yang diberikan topikal intra peritoneal mempunyai efek barrier anti adhesi sehingga mampu meminimalkan adhesi.

1.3. Tujuan penelitian

Tujuan umum:

Mencari alternatif bahan barrier mekanik untuk mencegah dan meminimalkan terjadinya adhesi intra peritoneal pasca bedah.

Tujuan khusus:

Menunjukkan efek barrier anti adhesi dari ekstrak propolis dalam air.

1.4. Manfaat penelitian

Menemukan barrier mekanik yang dapat mengurangi adhesi intra peritoneal pasca bedah yang murah, aman, dan efektif sehingga dapat direkomendasikan untuk dilakukan uji lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Adhesi Intra peritoneal adalah perlengketan fibrosa (jaringan ikat) yang abnormal diantara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antara peritoneum viserale, maupun antara peritoneum viserale dengan parietale. Adanya adhesi tersebut dapat menyebabkan perlengketan diantara organ-organ intra peritoneal, misalnya antara loop-loop usus yang berdekatan, maupun dengan dinding peritoneum parietale.³¹

Adhesi dapat diklasifikasikan menjadi kongenital atau dapatan. Adhesi kongenital ada sejak lahir karena abnormalitas pembentukan peritoneum secara embriologis. Adhesi dapatan dibedakan pula menjadi adhesi akibat inflamasi, dan adhesi pasca bedah. Sebagian besar adhesi adalah adhesi pasca bedah. Adhesi pasca bedah adalah akibat dari adanya cedera pada permukaan jaringan, setelah insisi, kauterisasi, jahitan, iskemia, atau trauma lainnya.⁴ Adhesi kongenital umumnya jarang mengakibatkan terjadinya obstruksi intestinal, kecuali pada malrotasi.⁴ Sedangkan adhesi pasca laparotomi mengakibatkan obstruksi usus halus pada 60% - 70% penderita. Sebanyak 93% pasien yang pernah menjalani minimal satu kali operasi abdominal akan mempunyai adhesi pasca bedah.¹

2.1. EPIDEMIOLOGI

Adhesi intra peritoneal pasca bedah (APB) merupakan salah satu penyebab utama obstruksi usus, terutama di negara-negara yang telah berkembang dan maju. Pada negara-negara berkembang seperti Indonesia, insidensi obstruksi yang disebabkan oleh adhesi intra peritoneal berada di posisi ke dua atau ketiga setelah hernia inguinalis dan keganasan kolon. Persentase obstruksi intestinal akibat adhesi dapat dilihat pada tabel 2.1.1. Obstruksi intestinal akibat adhesi intra-peritoneal pasca bedah paling sering mengenai usus halus, seperti dapat dilihat pada tabel 2.1.2.

Tabel 2.1.1. Obstruksi intestinal karena adhesi^{6, 12, 32 - 37}

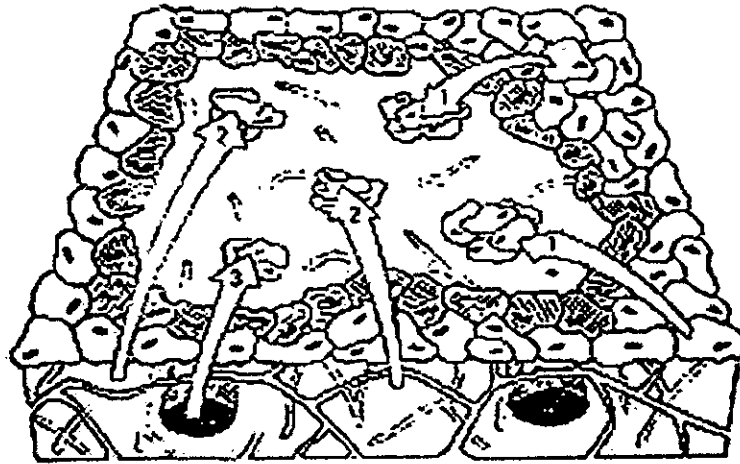
Peneliti	Negara / kota	Tahun publikasi	N	Adhesi (%)
McEntee G	Inggris	1987	228	32
Fuzun M	Turki	1991	582	44
Sourkati EO	Sudan	1996	239	21
Adesunkanmi AR	Nigeria	1996	142	41,5
Jastaniah S	Saudi Arabia	1996	56	57,1
Ivarsson ML	Swedia	1997	57	60%
Sinha S	India	2002	107	27,1
Alibasah S	Indonesia	2002	60	50%

Tabel 2.1.2. Obstruksi usus halus karena adhesi^{3, 38 - 41}

Peneliti	Negara / kota	Tahun publikasi	N	Adhesi (%)
Laws HL	Birmingham	1976	415	69
Bizer LS	Amerika Serikat	1981	405	74
Chaib E	Sao Paolo	1990	121	43,3
Liu MY	Taiwan	1990	707	47,4
Miller G	Canada	2000	552	74

2.2 PATOGENESIS PEMBENTUKAN ADHESI

Proses penyembuhan peritoneum sangat berbeda dari proses penyembuhan kulit. Reepitelisasi kulit akan melalui tahapan proliferasi sel-sel epitel dari perifer menuju ke bagian tengah luka, sedangkan pada peritoneum mesotelialisasi akan terjadi secara simultan, dan tidak tergantung pada besarnya luka, dengan sel mesotel baru yang tumbuh dari pulau-pulau sel mesotel yang kemudian akan berproliferasi membentuk lapisan-lapisan sel. Sehingga luka kecil maupun besar pada peritoneum akan mengalami reepitelisasi dengan waktu yang sama cepatnya, sekitar 5-6 hari untuk peritoneum parietal, dan dalam 5-8 hari lapisan mesotel akan melapisi baik peritoneum parietal dan peritoneum viseral.⁴ Sel-sel mesothelium yang berperan dalam penyembuhan dan pembentukan adhesi berasal baik dari tepi luka, maupun secara simultan dari tengah luka yang berasal dari lompatan dan proliferasi sel-sel mesothelium dan fibroblast subperitoneal.



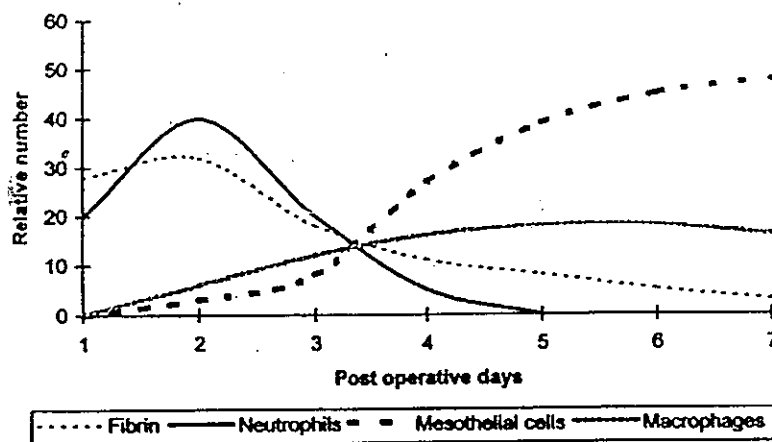
Gambar 2.2.1.
Proses penyembuhan luka defek peritoneum dan sumber sel-sel mesothelium pada peritoneum dan subperitoneal.

Tempat pertama terjadinya adhesi adalah pada permukaan peritoneum. Permukaan peritoneum yang sangat mudah rusak dan kecepatan remesotelialisasi adalah faktor penting pembentukan adhesi. Cedera atau inflamasi pada peritoneum akan memulai serangkaian reaksi yang diawali dengan pelapasan berbagai mediator kimia pada daerah yang mengalami cedera.⁴

Sel-sel mesotel peritoneal melapisi jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah, kolagen, limfosit, fibroblast, makrofag, sel plasma, dan sel mast.¹⁸ Cairan peritoneum mengandung lekosit, makrofag, protein plasma, dan sejumlah besar fibrinogen.^{4,18,42} Sel mesotel akan mensekresikan Interleukin-1, Interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- α , dan transforming growth factor (TGF)- β . Sel mesotel juga ikut berperan dalam proses fibrinolitik dengan mensekresikan tissue plasminogen activator (TPA) dan plasminogen activator inhibitors (PAI). Sel-sel mesotel juga dapat menghasilkan asam hyaluronat dan prostaglandin.⁴²

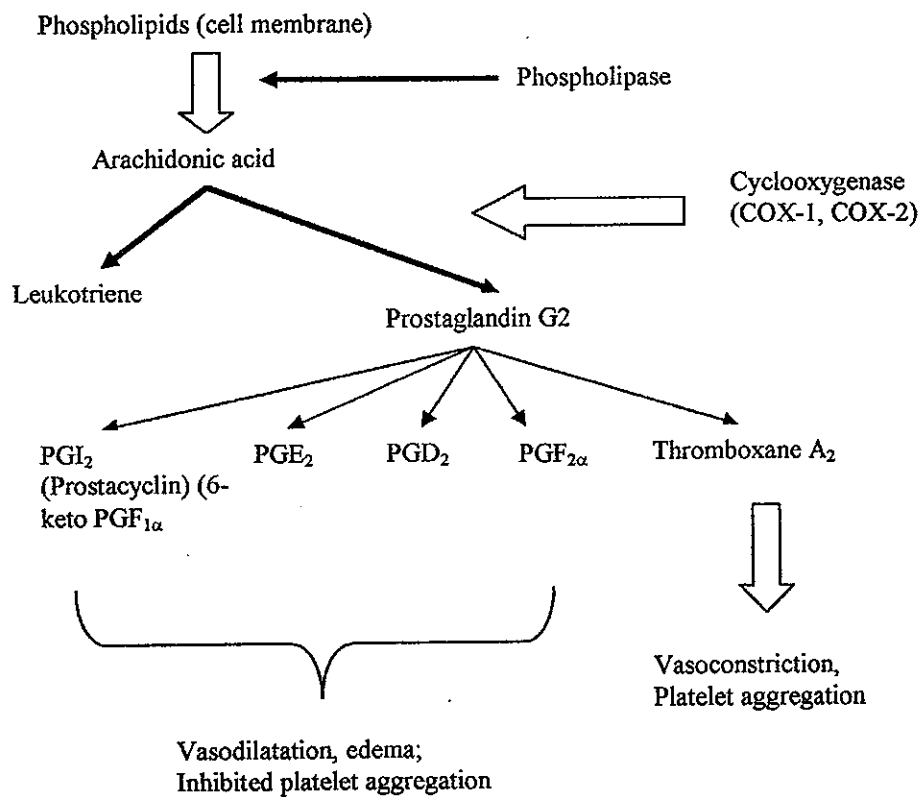
Lekosit peritoneal, sel mesotel, dan makrofag adalah komponen seluler penting dalam proses penyembuhan peritoneal. Proses penyembuhan peritoneal

ditandai dengan infiltrasi seluler dan respon sel mesotel pada daerah cedera. Sebagai respon dari cedera, sel-sel pada peritoneum seperti makrofag dan sel mesotel mengeluarkan mediator seluler. Sel-sel yang pertama kali muncul pada peritoneum yang cedera terutama neutrofil polimorfonuklear yang bertahan 1-2 hari. Kemudian diikuti dengan masuknya monosit yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan menempel pada permukaan luka. Pada hari ke-3, sel mesotelial akan mulai menutupi makrofag peritoneal pada permukaan luka sehingga makrofag-makrofag ini akan semakin tertanam dalam luka. Pada hari 4-7, sel yang predominan pada permukaan peritoneum adalah sel mesotel. Sedangkan pada cairan peritoneal, sejak hari ke lima, sel yang terbanyak adalah makrofag. Sel-sel mesotel ini kemudian akan berproliferasi sepanjang dasar luka dan membentuk pulau-pulau sel. Penggabungan sel-sel ini memungkinkan luka yang lebih lebar untuk sembuh dengan waktu yang sama dengan luka yang lebih kecil.⁴²



Gambar 2.2.2. Perubahan jumlah elemen seluler dan fibrin dalam penyembuhan peritoneal tikus.⁴²

Cedera pada lapisan sel mesotel akan mengakibatkan pelepasan berbagai sitokin dan mediator awal inflamasi oleh sel-sel mesothelium peritoneum maupun endotel pembuluh darah yang terluka. Sitokin yang diproduksi adalah sitokin-sitokin pro inflamasi, antara lain; IL-1, TNF- α , dan IL-6. Akibat produksi sitokin-sitokin tersebut, maka selanjutnya akan menstimulasi proses aktivitas kaskade sistem koagulasi darah dan menekan aktivitas plasminogen aktivator. Bersamaan dengan produksi mediator mediator tersebut, dirangsang pula aktivasi sistem kinin, komplemen, jalur asam arakhidonat (termasuk prostaglandin), pembentukan thrombin, dan konversi fibrinogen menjadi fibrin.³¹



Gambar 2.2.3.
Jalur asam arakhidonat, sintesis prostaglandin³¹

Sistem kinin dan prostaglandin akan menstimulasi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas kapiler, fagositosis bakteri dan benda asing lainnya oleh sel-sel PMN dalam 24 – 48 jam, dan merangsang migrasi makrofag dan monosit melalui kemo-atraktan sehingga proses debridement dan inflamasi menjadi sempurna. Jalur asam arakhidonat berhubungan erat dengan sintesis prostaglandin dan prosesnya terlihat pada gambar 2.2.3. Fosfolipid pada membran sel mesotel dengan bantuan phospholipase akan menghasilkan asam arakhidonat yang kemudian akan menghasilkan leukotriene dan berubah menjadi prostaglandin dengan bantuan enzim cyclooxygenase. Prostaglandin yang dihasilkan dapat berupa Prostacyclin, Prostaglandin E-2, D₂, F_{2α}, dan Thromboxane A₂. Prostacyclin, Prostaglandin E-2, D₂, F_{2α}, memiliki efek vasodilatasi, edema dan menghambat agregasi trombosit. Sedangkan Thromboxane A₂ akan menimbulkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit.³¹

Lebih lanjut, sitokin-sitokin pro inflamasi akan menurunkan aktivitas plasminogen peritoneal-aktivator dan meningkatkan aktivitas inhibornya yaitu (PAI -1,2,3, Protease, Nexin). Hasil dari aktivitas ini melalui sistem kaskade koagulasi akan menghasilkan fibrin pada rongga peritoneal. Adanya fibrin tersebut akan merangsang pembentukan adhesi melalui peningkatan aktivitas fibroblast yang distimulasi oleh growth factor yaitu PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) dan TGF-β (*Transforming Growth Factor-β*). Fibroblast dan juga sel-sel mesotel akan mendeposisi serabut kolagen sehingga terbentuk *fibrinous adhesion*. Oleh karena itu proses ini sebetulnya merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum.³¹

Sedangkan proses histiogenesis sebetulnya adalah hasil dari tahapan atau fase-fase penyembuhan peritoneum setelah integrasi jaringan peritoneum dapat dipulihkan. Fase-fase tersebut adalah sebagai berikut.³¹

Fase Inflamasi :

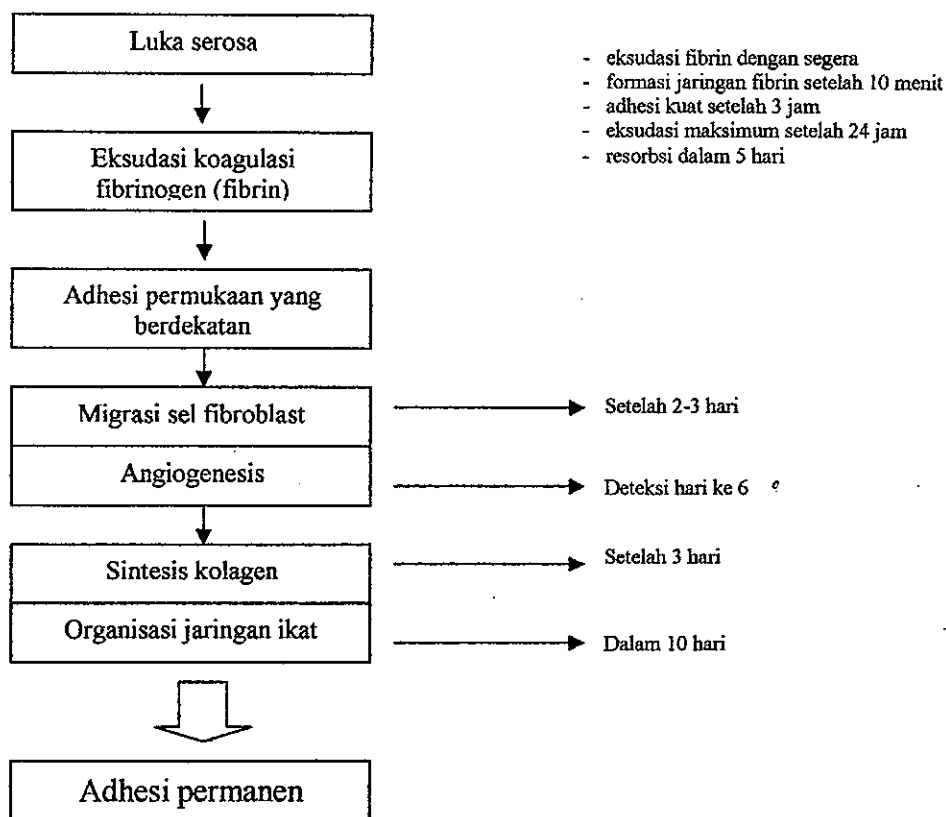
Dimulai pada hari pertama sampai dengan hari ke-empat. Pada tahap ini terjadi pengaktifan kaskade koagulasi, sistem kinin, komplemen, jalur asam arakhidonat dan prostaglandin, pembentukan thrombin, serta perubahan fibrinogen menjadi fibrin .

Fase proliferasi :

Fase ini akan menghasilkan jaringan granulasi pada hari ke-3, fibroblast mengalami migrasi, dan di bawah pengaruh *growth factor* akan mempercepat deposisi kolagen dan ikatan antara serabut-serabut kolagen. Proses reepitelisasi pun berjalan di bawah pengendalian *growth factor* dan inhibisi kontak antar sel.

Fase Maturasi :

Fase ini terjadi mulai hari ke – 8 sampai dengan hari ke-10 setelah cedera. Proses ini akan berakhir pada beberapa bulan setelah cedera dan sangat bergantung pada jenis jaringannya. Serabut kolagen mengalami redistribusi dan pengaturan ulang, kemudian terbentuk angiogenesis pada jaringan ikat. Pada akhirnya akan terbentuk jaringan adhesi permanen yang matur.



Gambar 2.2.4.
Histiogenesis adhesi dalam hubungannya dengan tahapan penyembuhan peritoneum.³¹

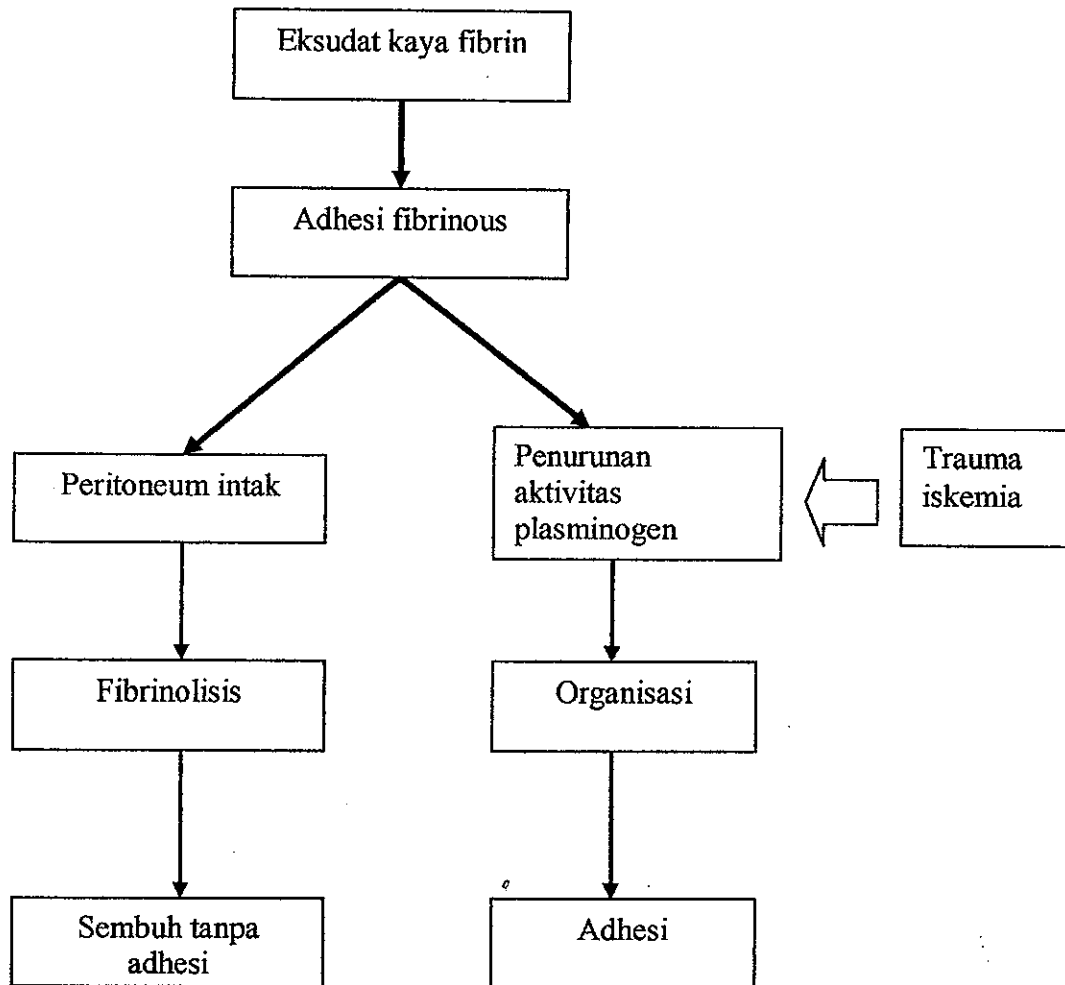
Pada penyembuhan peritoneum terdapat hal khusus yang membedakannya dengan proses penyembuhan pada kulit, yaitu apabila proses inflamasi dan trauma fase awal telah teratasi atau dapat dihilangkan, maka fibrin yang terbentuk akan diuraikan kembali oleh proses fibrinolisis.^{18,31}

Pengaturan keseimbangan pada kedua proses tersebut dilakukan oleh peranan sitokin. Setelah sitokin pro-inflamasi bekerja dan etiologi penyebab inflamasi dapat diatasi, maka sitokin-sitokin tersebut akan menurun konsentrasinya di dalam peritoneum karena tidak diproduksi kembali oleh sel-sel yang terlibat di dalam inflamasi. Selanjutnya yang berperanan adalah sitokin-sitokin yang memiliki fungsi sebagai anti inflamasi. Sitokin-sitokin tersebut adalah IL-4 dan IL-10. Akibat peningkatan konsentrasi dan aktifitas sitokin-sitokin tersebut, maka aktifitas Plasminogen Activator akan meningkat, sedangkan Plasminogen Activator Inhibitornya akan dihambat aktifitasnya. Hasil akhir proses tersebut adalah proses fibrinolisis, sehingga fibrinous adhesi diuraikan kembali dan tidak terbentuk adhesi permanen.³¹

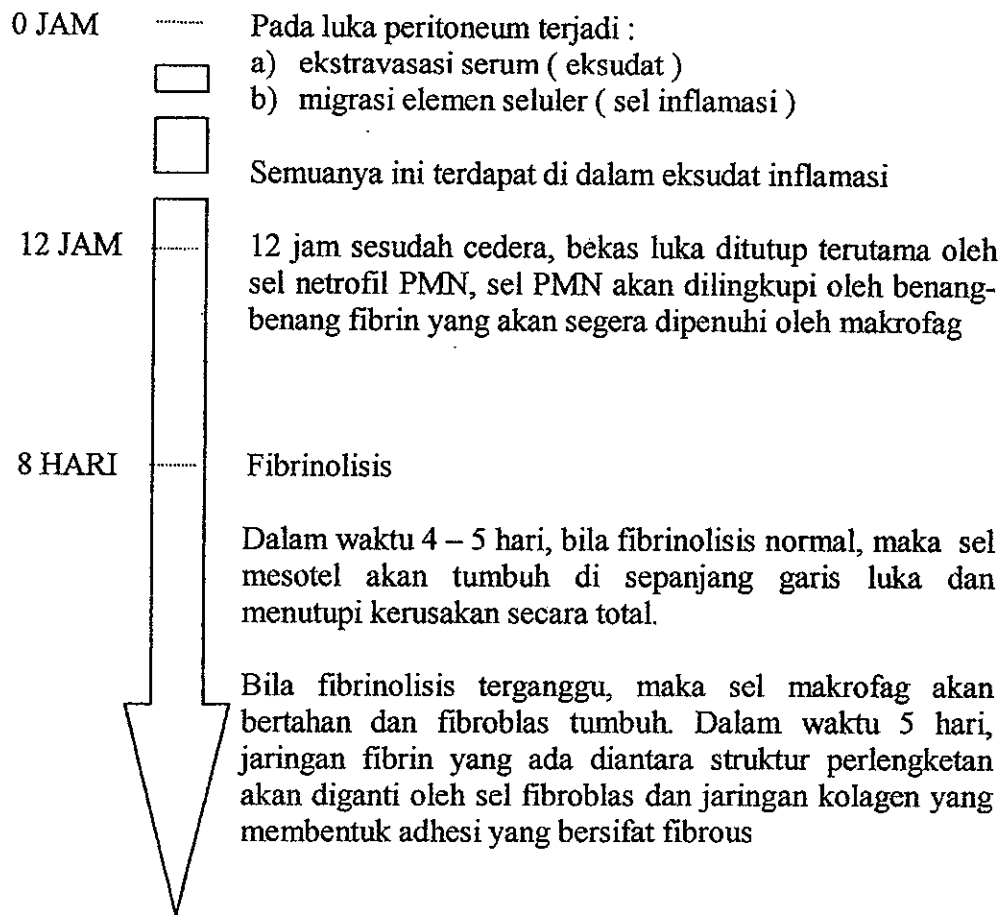
Faktor-faktor yang mengakibatkan pengurangan aktivitas fibrinolitik termasuk iskemia jaringan, devaskularisasi, nekrosis, graft atau penjahitan pada defek peritoneum. Darah pada intra peritoneal serta pengeringan serosa juga akan berpengaruh. Iskemia jaringan adalah penentu dalam pembentukan adhesi intra peritoneal. Respon jaringan terhadap cedera menentukan berat atau ringannya adhesi yang terbentuk. Aktivitas Plasminogen aktivator sebagai respon terhadap cedera menentukan apakah adhesi fibrinous dapat diresorpsi atau persisten.¹⁸

Pengaruh sitokin proinflamasi pada penekanan aktifitas plasminogen aktivator yang dipengaruhi oleh meningkatnya aktifitas plasminogen inhibitor juga dibuktikan oleh hasil pemeriksaan aktifitas keduanya pada cairan peritoneum para penderita setelah operasi laparotomi. Segera setelah operasi aktifitas plasminogen aktivator sangat rendah, sedangkan pada periode yang sama pula aktifitas inhibitornya meningkat yang ditunjukkan oleh meningkatnya konsentrasi PAI saat pasca-operatif. Dengan demikian proses lisis dari fibrinous adhesi tidak terjadi apabila masih terdapat faktor-faktor yang dapat menstimulasi sekresi sitokin-sitokin pro-inflamasi. Sel-sel yang terstimulasi

untuk mengeluarkan sitokin-sitokin pro-inflamasi adalah sel-sel mesotelial peritoneum, endotel, dan sel-sel monosit di bawah lapisan mesotelium. Sedangkan plasminogen aktivator juga dihasilkan oleh jaringan peritoneum dan dikenal dengan istilah *tissue plasminogen aktivator* (tPA).³¹



Gambar 2.2.5. Pengaturan keseimbangan pembentukan adhesi peritoneal.³¹



Gambar 2.2.6.
Perkembangan waktu terbentuknya adhesi.

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

- Grade 0 : Tidak terdapat adhesi
- Grade I : Adhesi ringan, tipis, serat fibrin dapat dilepas secara tumpul
- Grade II : Serat adhesi dapat dilepas secara tumpul ataupun tajam, telah terdapat vaskularisasi ringan
- Grade III : Serat adhesi lebih kuat, dilepas secara tajam. Vaskularisasi jelas
- Grade IV : Adhesi fibrotik tebal, seperti callus, melengket ke organ, lysis harus di lakukan secara tajam

2.3. PENYEBAB ADHESI INTRA PERITONEAL PADA PEMBEDAHAN

Adhesi peritoneal dapat terjadi akibat adanya trauma pada peritoneum. Pada operasi trauma pada peritoneum dan stimulasi respon inflamasi dapat disebabkan oleh hal-hal sebagai berikut:^{4,17,18,31}

2.3.1 Trauma operasi. Merupakan hal terpenting di dalam proses pembentukan adhesi yang permanen. Adanya trauma akan merangsang pembentukan eksudat inflamasi yang pada akhirnya akan berlanjut pada proses pembentukan adhesi temporer dan permanen. Selain oleh akibat instrumen bedah, pada saat operasi trauma permukaan peritoneum dapat terjadi pula akibat *abrasi, kekeringan, iritasi kimiawi* dan *perubahan temperatur*, misalnya pada penggunaan kauter .

2.3.2 Iskemia Jaringan. Iskemia dan jaringan nekrotik pada peritoneum adalah stimulus yang sangat poten bagi pembentukan adhesi. Adanya iskemia akan merangsang pembentukan neovaskularisasi, termasuk adhesi di dalamnya. Keadaan ini bisa terjadi pada penjahitan, atau ligasi peritoneum, serta devaskularisasi sepanjang anastomosis usus.

2.3.3 Infeksi, reaksi alergi, dan darah. Ketiganya merupakan stimulus inflamasi yang poten sehingga akan terbentuk adhesi permanen yang lebih banyak jika proses-proses tersebut terus berlangsung setelah pembedahan. Pada pembedahan, infeksi dapat terjadi karena penyakit yang menjadi indikasi pembedahannya sendiri, maupun sebagai akibat komplikasi operasi. Reaksi alergi tersering disebabkan oleh benda asing yang dipergunakan saat operasi seperti talk pada sarung tangan, kassa laparotomi, ataupun benang yang digunakan. Darah yang tersisa dan tidak dibersihkan setelah suatu laparotomi akan menimbulkan stimulasi pembentukan adhesi.

2.3.4 Benda Asing Iritatif. Reaksi benda asing yang terjadi dapat berupa adhesi, granuloma, dan akhirnya gangguan penyembuhan peritoneum. Peranan benda asing pada adhesi intra peritoneal telah banyak dikemukakan oleh para peneliti. Jenis benda asing yang sering ditemukan adalah berturut-turut 50% talk, 25% benang kain laparotomi,

dan sisanya adalah butir tepung yang diserap, isi usus, benang jahit dan lain-lain.

Talk yang banyak digunakan pada sarung tangan adalah Hydrus Magnesium Silicate yang bersifat tidak larut di dalam air, asam dingin, dan alkali. Talk masih tetap dipergunakan sewaktu mencetak sarung tangan latex, sehingga masih tetap mungkin dijumpai pada saat pembedahan.

Kain Laparotomi yang sering dicuci dan dipergunakan berulang juga berbahaya karena serat dan bulu mudah terlepas. Di samping itu detergen pencuci tersisa pada kain akan tercampur benda asing lain sewaktu dicuci. Oleh karena itu dianjurkan menggunakan "*One Time Laparotomy Pad*".

Starch (Corn Starch) adalah lubricant yang paling banyak dipergunakan dan dimodifikasi dengan epichlorhydrine dan 2% magnesium oksida. Starch paling kurang menimbulkan reaksi, namun kadang timbul *granuloma* benda asing, *starch peritonitis*, dan *adhesi*. Apakah hal ini timbul karena dicampur talk sejak dari pabrik, sampai dengan saat ini belum jelas.

Proses pembedahan menyebabkan trauma pada peritoneum, yang kemudian akan menimbulkan pelepasan berbagai sitokin sehingga mengakibatkan respon inflamasi pada peritoneum. Tahap berikutnya, setelah proses inflamasi berlalu dan bersamaan dengan berjalannya proses penyembuhan peritoneum, akan terbentuk adhesi fibrinous dan akhirnya menjadi adhesi permanen. Aposisi atau kontak antara dua permukaan peritoneal yang mengalami cedera akan mengakibatkan terbentuknya adhesi fibrous, tidak saja pada saat operasi, namun juga hingga hari ke3-5 pasca bedah.⁴

2.4. PENCEGAHAN ADHESI INTRA PERITONEAL PADA PEMBEDAHAN

Berdasarkan berbagai hasil penelitian yang telah dilakukan oleh para ahli sejak lima dekade terakhir, adhesi yang permanen dapat dicegah dengan menggunakan teknik pembedahan yang baik. Teknik bedah yang harus dilakukan untuk mencegah adhesi adalah sebagai berikut :^{4,13,17,18,31}

- 2.4.1. Minimalisasi cedera jaringan.** Peritoneum sangat mudah mengalami cedera, sehingga mengakibatkan kerusakan pada lapisan sel mesotel dan merusak jaringan ikat dibawahnya sehingga akan menimbulkan respon inflamasi, dan menurunkan aktivitas fibrinolisis. Hemostasis yang baik, penanganan jaringan secara gentle, mempertahankan kelembaban dengan memakai kasa lembab dan menghindari kasa kering, akan dapat meminimalkan cedera pada peritoneum.
- 2.4.2. Jahitan peritoneal.** Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penjahitan peritoneum akan menginduksi terbentuknya adhesi. Penjahitan dan graft peritoneum akan mengakibatkan iskemia, mengganggu vaskularisasi, mengakibatkan nekrosis, sehingga akan mengakibatkan turunnya aktivitas fibrinolisis pada tempat itu dan membentuk adhesi permanen. Penggunaan benang yang non reaktif dan halus juga akan mengurangi efek benda asing pada peritoneum.
- 2.4.3. Hindari benda asing dan jaringan nekrotik.** Hadirnya benda asing akan meningkatkan reaksi inflamasi yang bertambah sehingga terbentuk suatu granuloma dan terjadinya adhesi bertambah tebal. Jaringan nekrotik akan merangsang proses migrasi sel-sel neutrophil dan pelepasan mediator lainnya, dan pada akhirnya proses inflamasi akan berlanjut dan aktifitas fibrinolisis dihambat.
- 2.4.4. Mencegah timbulnya infeksi melalui tindakan aseptis dan antiseptik, serta antibiotika profilaksis.** Adanya proses infeksi yang berlanjut pada peritoneum akan terus merangsang proses inflamasi dan sintesis kolagen, dan aktifitas fibrinollisis akan dihambat, sehingga terjadi adhesi yang permanen.

2.4.5. Hindari ileus paralitik berlarut pasca bedah. Usahakan peristaltik usus cepat kembali, karena dengan Bergeraknya usus melalui proses peristaltik dan aktifitas fibrinolisis, adhesi yang temporer akan segera mengalami lisis karena kontak antara permukaan serosa tidak terlalu lama.

Berbagai teknik tersebut dapat lebih baik dicapai dengan bedah laparoskopik. Pada bedah laparoskopik luka operasi jauh berkurang, manipulasi jaringan lebih terbatas, kekeringan jaringan terhindarkan, penggunaan benda asing sangat minimal, sarung tangan tidak digunakan di dalam rongga peritoneum, dan pemulihan pasien lebih cepat sehingga mobilisasi pasien menjadi lebih cepat pula.

2.5. TERAPI ADJUVAN UNTUK MENCEGAH ADHESI PASCA BEDAH

Meskipun teknik bedah yang baik telah dilakukan, namun adhesi tetap sering terjadi. Oleh karena itu dibutuhkan suatu metode lain sebagai terapi adjuvan untuk mencegah terbentuknya adhesi yang permanen. Terapi adjuvan dibedakan menjadi dua kategori, yang pertama ialah dengan memberikan obat-obatan yang akan merubah kaskade inflamasi pro adhesi, dan yang kedua ialah dengan memisahkan permukaan serosal pada tahap-tahap awal proses penyembuhan luka dengan pemberian barrier.^{4,18}

Mekanisme untuk mengurangi pembentukan adhesi adalah:¹⁷

- (1) mengurangi respon inflamasi awal serta pengeluaran eksudasi,
- (2) menghambat koagulasi,
- (3) mempercepat fibrinolisis,
- (4) memisahkan permukaan yang terlapisi fibrin secara mekanis,
- (5) mengurangi proliferasi fibroblastik.

Secara garis besar terapi ajuvan tersebut dapat berupa:

- 2.5.1. **Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs).** NSAID merubah metabolisme asam arachidonat dengan merubah aktivitas siklooksigenase, mencegah terbentuknya produk radang termasuk prostaglandin dan tromboxane. Dengan menghambat prostaglandin dan tromboxane, NSAID akan menurunkan permeabilitas vaskuler, menurunkan agregasi trombosit serta koagulasi, serta menguatkan kerja makrofag. Pada beberapa penelitian, NSAID dapat menghambat terbentuknya adhesi intra peritoneal, namun efek penghambatannya tergantung pada dosis, sehingga dengan semakin tingginya dosis semakin besar pula efek sampingnya.^{4,17}
- 2.5.2. **Glukokortikoid dan antihistamin.** Kortikosteroid merubah respons inflamasi dengan menurunkan permeabilitas vaskuler dan pelepasan sitokin serta faktor kemotaktik. Antihistamin sering dipergunakan bersama dengan glukokortikoid dan menghambat proliferasi fibroblas. Efek penghambatan adhesi kedua obat ini masih beragam. Efek samping berupa immunosupresi dan memperlambat penyembuhan luka mengakibatkan penggunaan obat ini harus sangat berhati-hati.^{16,17}
- 2.5.3. **Progesteron dan estrogen.** Progesteron mampu menurunkan pembentukan adhesi pada percobaan binatang, namun tidak pada penelitian terhadap manusia.^{4,16,17}
- 2.5.4. **Antikoagulan.** Penggunaan antikoagulan seperti heparin dapat mengurangi pembentukan adhesi dengan menghambat pembentukan fibrin. Namun penggunaan antikoagulan ini dapat mengakibatkan perdarahan dan memperlambat penyembuhan luka. Sebuah penelitian melaporkan penggunaan Heparin dosis rendah (2.500/5.000 UI) sebagai irigasi intra peritoneal tidak mengurangi adhesi secara bermakna.⁴
- 2.5.5. **Antibiotika.** Antibiotika akan menyebabkan matinya bakteri penyebab infeksi, sehingga pada gilirannya akan mencegah induksi inflamasi dan adhesi permanen tidak terbentuk. Sebaliknya penggunaan antibiotika intra peritoneal malah akan merangsang pembentukan adhesi.⁴

2.5.6. **Fibrinolitik.** Enzim-enzim fibrinolitik serta tissue plasminogen activator pada hewan percobaan dapat mengurangi adhesi intra peritoneal. Penggunaan obat-obatan fibrinolitik akan mengakibatkan komplikasi perdarahan, meskipun recombinan tissue plasminogen activator (rtPA) yang diberikan secara lokal akan mengurangi adhesi tanpa meningkatkan angka komplikasi. Pemakaian rtPA pada kelinci percobaan dapat mengurangi adhesi, namun efektifitas serta keamanan obat ini terhadap manusia masih harus diteliti.⁴

2.5.7. **Barrier anti adhesi.** Barrier yang digunakan pada saat proses pembedahan laparotomi akan mencegah terjadinya adhesi permanen di antara permukaan peritoneum. Di pasaran telah beredar berbagai jenis barrier dari berbagai bahan.^{22,23}

Sebuah laporan uji klinis multisenter di Amerika Serikat menunjukkan bahwa asam hyaluronat secara signifikan aman dan efektif untuk menurunkan insidensi, luasnya, dan beratnya adhesi pasca bedah dibandingkan dengan standar teknik pembedahan mutakhir.^{22,23,24,25}

2.6. PENGGUNAAN BARRIER ANTI ADHESI

Barrier anti adhesi dibedakan menjadi dua kategori; larutan dengan makromolekul dan bahan mekanis. Barrier yang ideal selain harus aman dan efektif harus noninflamasi, nonimmunogenik, tetap bertahan pada tahap remotesotelialisasi, dapat tetap bertahan ditempatnya tanpa dijahit atau distaples, tetap aktif meskipun terdapat darah, dan harus biodegradable secara sempurna. Sebagai tambahan, bahan tersebut tidak mempengaruhi penyembuhan luka, serta tidak meningkatkan infeksi.^{4,17,18} Penggunaan barrier anti adhesi tampaknya merupakan adjuvan yang paling menjanjikan saat ini.¹⁸

2.6.1. Kristaloid.

Penyerapan air dan elektrolit dari cavum peritoneal sangat cepat, sampai 500mL isoosmolar NaCl diabsorpsi dalam kurang dari 24 jam. Proses remotesotelialisasi peritoneal memerlukan waktu 5-8 hari sehingga larutan kristaloid akan sudah terabsorpsi sebelum proses deposisi fibrin dan pembentukan adhesi selesai. Penelitian menunjukkan rerata pembentukan adhesi sekitar 80% pada pasien

yang diberikan irigasi kristaloid. Jumlah cairan yang berlebihan pada rongga peritoneal setelah operasi akan mengakibatkan rasio phagosit-bakteri sehingga mengurangi kemampuan untuk mengeliminasi infeksi. Meninggalkan sejumlah besar cairan kristaloid intra-peritoneal akan merugikan pasien pasca bedah.⁴

Pemakaian RL intra peritoneal pada hewan coba mengurangi terjadinya adhesi, tampaknya jumlah cairan RL yang banyak akan memisahkan permukaan peritoneal dan membersihkan eksudat fibrin sehingga mencegah terjadinya adhesi.⁴

2.6.2. Dextran.

Larutan Hyskon (32% Dextran 70) adalah cairan yang sering dipergunakan dalam mencegah terjadinya adhesi. Dengan efek hidroflotasi organ-organ intra peritoneal oleh cairan Dextran terjadi pemisahan permukaan peritoneum. Dextran juga akan melarutkan fibrin dan menjaga plasminogen aktivator. Dextran diabsorpsi secara lambat, dan mampu menarik cairan ke rongga peritoneal. Namun pada beberapa pengamatan, tampaknya Dextran tidak mengurangi adhesi. Penggunaan Dextran juga mempunyai efek samping ascites, efusi pleura, edema, abnormalitas fungsi hepar. Meskipun penggunaan dextran sangat populer, namun hasil yang diberikan masih meragukan.

2.6.3. Asam Hialuronat dan carboxymethylcellulose.

Asam hialuronat adalah suatu glycosaminoglikan dan merupakan komponen utama matriks ekstraseluler, termasuk pada jaringan ikat, kulit, kartilago, dan cairan sinovial. Asam hialuronat juga biokompatibel, nonimunogenik, nontoksik, dan bioabsorbable. Asam hialuronat akan melapisi permukaan serosa. Penggunaan asam hialuronat setelah terjadinya cedera tidak efektif. Carboxymethylcellulose (CMC) juga sering dipergunakan bersamaan dengan asam hialuronat. Carboxymethylcellulose (CMC) bekerja dengan memisahkan permukaan peritoneum.⁴

Penggunaan asam hyaluronat dan CMC pada beberapa penelitian tampaknya memberikan hasil yang baik dalam mengurangi adhesi.^{22,23,24,25}

2.6.4. Autologus peritoneal transplan.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan transplan peritoneal autologus yang menutupi lesi peritoneum parietal dapat mengurangi adhesi

secara bermakna. Namun penggunaan transplan ini memerlukan bedah mikro, sehingga tidak efisien pada pemakaian klinik.⁴

2.6.5. Barrier solid sintetik.

Berbagai bahan sintetik seperti polytetrafluoroethylene, oxidized regenerated cellulose (ORC), asam hialuronat yang digabung dengan CMC, dan lain sebagainya.

Sodium hyaluronat dan carboxymethylcellulose, barrier mekanik yang berbentuk lembaran film, (seprafilm) pada berbagai penelitian dinyatakan secara bermakna mengurangi pembentukan adhesi pasca bedah.^{22,23,24} Namun terdapat beberapa laporan tentang efek samping seprafilm berupa reaksi inflamasi yang ekstensif serta kebocoran anastomosis.^{24,25} Sodium hyaluronat yang berbentuk cairan (intergel, Adcon-P) memberikan hasil yang lebih baik dibanding sodium hyaluronat dengan bentuk padat.^{20,21} Polyetilene glycol pada berbagai penelitian juga dapat mengurangi pembentukan adhesi, namun pemakaiannya harus disertai dengan hemostasis yang sangat baik.²² Polytetrafluoroethylene juga mengurangi pembentukan adhesi, namun merupakan bahan yang non absorbable, sehingga membutuhkan operasi kedua untuk mengambil bahan tersebut.^{22,23} Oxidized regenerated cellulose (interceed) mengurangi adhesi dengan memisahkan permukaan peritoneal. Pemakaian ORC harus didahului dengan hemostasis yang sangat baik, adanya darah pada saat pemakaian ORC akan tetap mengakibatkan timbulnya adhesi.⁴

Di Indonesia, bahan-bahan ini masih sangat sulit didapat dan memerlukan biaya yang tinggi.

2.7. DASAR PEMIKIRAN PENGGUNAAN PROPOLIS SEBAGAI BARRIER ANTI ADHESI

2.7.1. Bentuk dan kandungan propolis.

Propolis adalah suatu produk lebah yang mengandung campuran beeswax, resin, protein, dan mineral, serta mempunyai efek serupa atau bahkan lebih baik dibanding madu.³⁰ Propolis dalam bentuk aslinya adalah resin berwarna kuning kecoklatan hingga coklat gelap. Pada temperatur 25°C hingga 45°C propolis mempunyai konsistensi kenyal dan lengket. Pada suhu

dibawah 15°C propolis menjadi keras dan rapuh. Pada suhu diatas 45°C propolis sangat kenyal dan sangat lengket. Propolis bersifat higroskopis. Mempunyai titik leleh pada suhu 60°C hingga 70°C. Pelarut yang paling sering digunakan untuk propolis adalah ethanol, glycol, dan air.³⁰ Dalam pemakaian klinis, propolis yang dipergunakan adalah dalam bentuk cair, yang merupakan ekstrak dalam air ataupun dalam alkohol dengan kadar antara 10% hingga 20%.

Propolis mengandung lebih dari 180 kandungan yang telah teridentifikasi. Kandungan yang dianggap paling aktif dalam propolis adalah flavonoids, dan asam phenolat atau esternya, yang merupakan 50% dari kandungan total dalam propolis. Tabel 2.7.1. mencantumkan kandungan utama propolis.

Tabel 2.7.1.
Kandungan utama propolis³⁰

Class of Compound	Group of Components	Amount
Resins	Flavonoids, phenolic acids and esters	45-55%
Waxes and Fatty Acids	Beeswax and Plant Origin	23-35%
Essential Oils	Volatiles	10%
Pollen	Proteins (16 free amino acids>1% arginine and proline together 46% of total)	5%
Other Organics and Minerals	14 trace minerals, iron and zinc most common; ketones, lactones, quinones, steroids, benzoic acid, vitamins and sugars	5%

2.7.2. Efek propolis.

Efek propolis yang paling banyak diketahui dan paling banyak diuji adalah kemampuan antibakterialnya. Beberapa penelitian juga telah menunjukkan adanya efek sinergistik ekstrak propolis bersama dengan antibiotik. Propolis dapat bersifat sebagai bakteriostatik atau bakteriosidal. Tabel 2.7.2.1. mencantumkan efek antimikrobia propolis yang pernah diteliti.

Tabel 2.7.2.1.
Efek antimikrobal propolis³⁰

Organism bacteria	Comment	Reference
<i>Bacillus larvae</i>	destroyed	Mlagan and Sulimanovic 1982
<i>B. subtilis</i>	destroyed	Meresta and Meresta 1985
<i>Helicobacter pylori</i>	inhibited	Itoh et al 1994
MRSA	strong inhibition	Grange and Davey, 1990
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tb	Karimova 1975 Grange and Davey, 1990
<i>Staphylococcus sp.</i>	inhibited	Chernyak, 1973
<i>Staphylococcus aureus</i>	synergistic effect	Kedzia and Holderna. 1986
<i>Streptococcus sp.</i>	inhibited	Rojas and Cuetara, 1990
<i>Streptomyces</i>	inhibited	Simuth et al, 1986
<i>S. sobrinus, mutans, cricetus</i>	dental caries	Ikeno et al, 1991
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	brewer's yeast	Petri et al, 1986
<i>Escherichia coli</i>	inhibited	Simuth et al, 1986
<i>Salmonella</i>	potential treatment	Okonenko, 1989 and others
<i>Giardia lamblia</i>	positive effect	Olarin et al, 1989 and others
<i>Bacteroides nodosus</i>	reduced foot rot	Munoz, 1989
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	positive effect	Dimov et al, 1991

Organism fungi / virus	Comment	Reference
Fungi		
<i>Candida albicans</i>	synergistic effect	Holderna and Kedzia, 1987 and others
<i>Aspergillus niger</i>	positive effect	Petri et al, 1988
<i>Botrytis cinerea</i>	<i>in vitro</i> fungicidal	La Torre et al, 1990
<i>Ascosphaera apis</i>	inhibited	Ross, 1990
Viruses		
Herpes	inhibited <i>in vitro</i>	Sosnowski, 1984
Potato virus	effective	Fahmy and Omar, 1989
Influenza (in mice)	reduced mortality	Serkedjjeva, 1992 and others
Newcastle Disease	affected virus reproduction	Maksimova-Todorova et al 1985

Efek propolis lainnya yang telah diteliti adalah efek antikankernya. Ekstrak propolis pada penelitian invitro menunjukkan kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan carcinoma payudara, melanoma, colon, renal, ovarium, dan hepar. Salah satu kandungan propolis yang dinamai Artepillin-C diketahui mempunyai efek sitotoksik terhadap karsinoma sel gaster, karsinoma

paru-paru, serta karsinoma colon. Ester asam caffeinat juga menunjukkan daya hambat terhadap terhadap gen-gen yang berpotensi menimbulkan sel kanker.^{30,43,44}

Efek antioksidan dan perusak radikal bebas oksigen, serta efek antiinflamasi adalah efek lain dari flavonoid di dalam propolis. Adanya kemampuan untuk menghancurkan radikal bebas oksigen ini memungkinkan propolis untuk menghambat keluarnya mediator-mediator inflamasi, yang pada akhirnya akan menghambat terbentuknya adhesi intra peritoneal. Efek antiinflamasi propolis juga mungkin disebabkan karena kemampuannya dalam menghambat agregasi trombosit dan menghambat pengeluaran prostaglandin, leukotriene, dan histamin. Efek antiinflamasi propolis adalah sebanding dengan diklofenak.^{30,45,46,47} Efek antioksidan dan perusak radikal bebas superoksida juga akan menghambat lipid peroksidase sehingga secara tidak langsung bersifat sebagai sitoprotektor terhadap mukosa lambung, serta mengurangi kerusakan akibat cedera iskemik-reperfusi.^{48,49,50}

Propolis juga mampu menstimulasi berbagai enzim, metabolisme sel, sirkulasi, dan pembentukan kolagen sehingga mempercepat penyembuhan luka pada kulit. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian propolis pada luka bakar memberikan hasil yang baik.^{30,51} Pemberian propolis secara topikal pada luka, luka bakar, dan ulcus mempercepat penyembuhan sampai hampir 80% dibanding kontrol.³⁰

Propolis memperlihatkan kemampuan untuk menstimulasi respons imun pada hewan percobaan. Penelitian di Jepang menunjukkan propolis mengaktifkan makrofag. Propolis mengaktifasi sel imun dan antibodi yang menghasilkan sitokin. Peningkatan respon imun ini mungkin menjelaskan efek anti tumor dari propolis. Propolis juga memperkuat aktivitas fagositosis.³⁰

Berbagai efek propolis dalam bidang medis yang telah diteliti dapat dilihat pada tabel 2.7.2.2.

Tabel 2.7.2.2.
Berbagai efek propolis dalam bidang medis yang telah diteliti.³⁰

Application	Comments	Reference
Irradiation protection	Of mice against gamma radiation after intra peritoneal injection of EEP	Scheller et al, 1989
	Free radical scavenger	Scheller et al, 1990
Anti tumor (cancer)	Review of anti-cancer, anti-viral, endocrinological and allergic activity of caffeic acid and derivatives extracted from propolis	König, 1988
	Review, Ehrlich carcinoma	Scheller et al, 1989
	Cytotoxicity on cultures of human and animal tumor cells	Grunberger et al, 1988
	Cytotoxic and cytostatic effects in vitro against hamster ovary cancer cells and sarcoma-type tumors in mice	Ross, 1990
Ulcers	Patient histories	Gorbatenko, 1971
	Patient histories	Makarov, 1972
	Beneficial for stomach ulcer cures, but not for ulcers of the duodenum	Gueorguieva and Vassilev, 1990
	Leprosy	Grange, 1990
Mammalian tissue regeneration	Stimulation of various enzym systems, cell metabolism, circulation, collagen formation, improved healing of burn wounds	Various reviews
	As a result of arginine presence	Gabrys et al, 1986
	Accelerated epithelial repair of skin wounds in rats, but not in dental sockets after tooth extraction	Filho and Carvalho, 1990
Anaesthesia	In strong concentrations, raw or extracted, review	Crane, 1990
	Anaesthetic, anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-fungal effect	Tóthné and Pápay, 1987
	Anaesthetizing ointment for dentistry	Sosnowski, 1984
Dental care	Less caries in rats	Ikeno et al, 1991
	Subsidiary treatment for gingivitis (gum infections) and plaque (deposit on teeth)	Neumann et al, 1986
	Pulp gangrene antiseptic (50% EEP)	Gafar et al, 1986
Other medicinal applications	Stimulation of immune response in mice	Manolova et al, 1987
	Immune system improvement in 2 cases of alveolitis fibroticans with a preparation containing EEP, Esberitox N, and a calcium magnesium preparation	Scheller et al, 1989

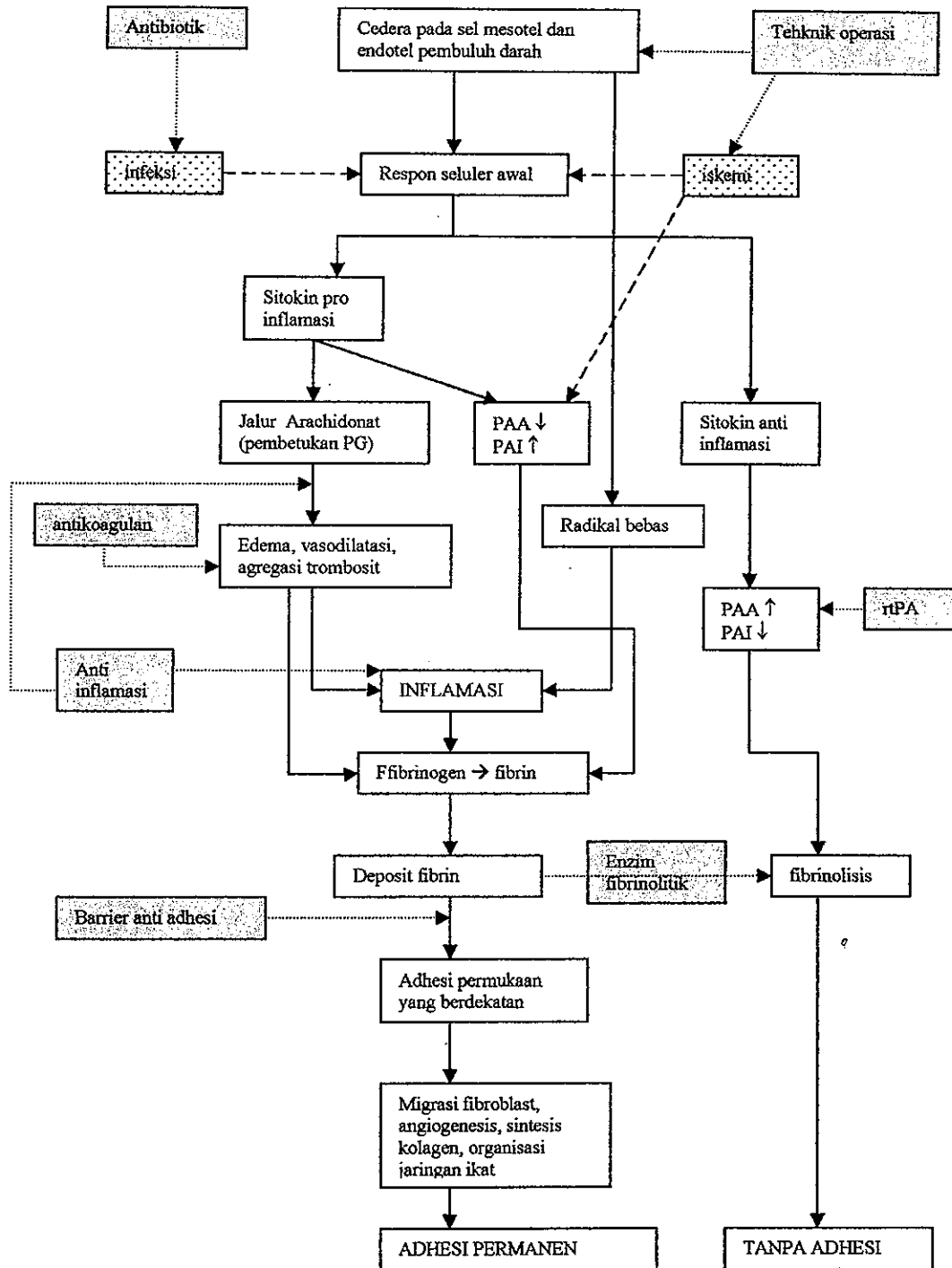
	Bronchitis best result with inhalation of EEP together with propolis tablets and application of dolomite	Scheller et al, 1989
	In rats and mice, a concentrated EEP dose at 100-500mg propolis per Kg body weight, reduce blood pressure, provide a sedative effect, protects the liver against tetrachloride, the stomach against ulcers, forms and maintains serum glucose, but has no diuretic, anti bleeding, or antisclerotic activities.	Kedzia et al, 1988
	Strengthening capillaries	Budavari, 1980
	Vaso-motor catarrh treatment with propolis ointment	Zommer-urbanska et al, 1989
	Legg calve perhes illness (hip joint disease in humans) by intra articular injection of AEP	Przybylski and Scheller, 1985
	Liver protection against alcohol (ethanol) in rats	Giurgea et al, 1987 and 1989
	Liver protection against tetrachloride in rats	Coprean et al, 1986
Antioxidants	As a result of synergism between individual ingredients	Yanishlieva and Marinova, 1986
	Oxydation at different speeds in different propolis types depending on presence of non saturated compounds: with less contamination by wax, more saturated compounds are present	Omar, 1989
	In the presence of polyunsaturated fatty acids in animal feed, EEP is better than vitamin E	Okonenko et al, 1988
	Stabilizing sunflower oil against oxidation	Yanishlieva et al, 1986
	As an anti hypoxic in form of lyophilized phenolic poly saccharides	Tikhonov and Mamontova, 1987
	As food preservatives in various reviews but without reference to scientific studies	various

Propolis telah terbukti nontoxic bagi manusia ataupun mamalia kecuali jika diberikan dalam jumlah yang sangat besar Efek samping dari propolis, walau sangat jarang, berupa reaksi alergi.³⁰ Namun apakah propolis memberikan efek benda asing dan semakin menambah terbentuknya adhesi jika ditempatkan intra peritoneal belum pernah diteliti sebelumnya. Beberapa penelitian yang menggunakan ekstrak propolis 10% dalam air sebagai injeksi pada hewan coba

(subcutan, intra-muskuler, ataupun secara intraartkuler) secara cukup aman, menjadi dasar pemikiran bahwa propolis dapat diberikan secara intra peritoneal dengan aman.^{30,47}

Ekstrak propolis 10% dalam air diharapkan dapat bermanfaat sebagai bahan barrier anti adhesi karena, non-inflamasi (bahkan bersifat sebagai anti-inflamasi), mempunyai efek antimikrobial, mampu menstimulasi imun respons, mempercepat penyembuhan luka, merupakan bahan natural sehingga biodegradable, bersifat sebagai resin sehingga dapat bertahan cukup lama dalam rongga peritoneal sehingga dapat mencegah kontak antara permukaan-permukaan peritoneum hingga tahap remesotelialisasi selesai, Sebagai tambahan, efek antioksidan dan perusak radikal bebas oksigen yang dikandung propolis diharapkan akan menambah efek pencegahan adhesi dari propolis jika diberikan secara topikal intra-peritoneal.

2.8. KERANGKA TEORI TERBENTUKNYA ADHESI INTRA PERITONEAL DAN PENCEGAHANNYA

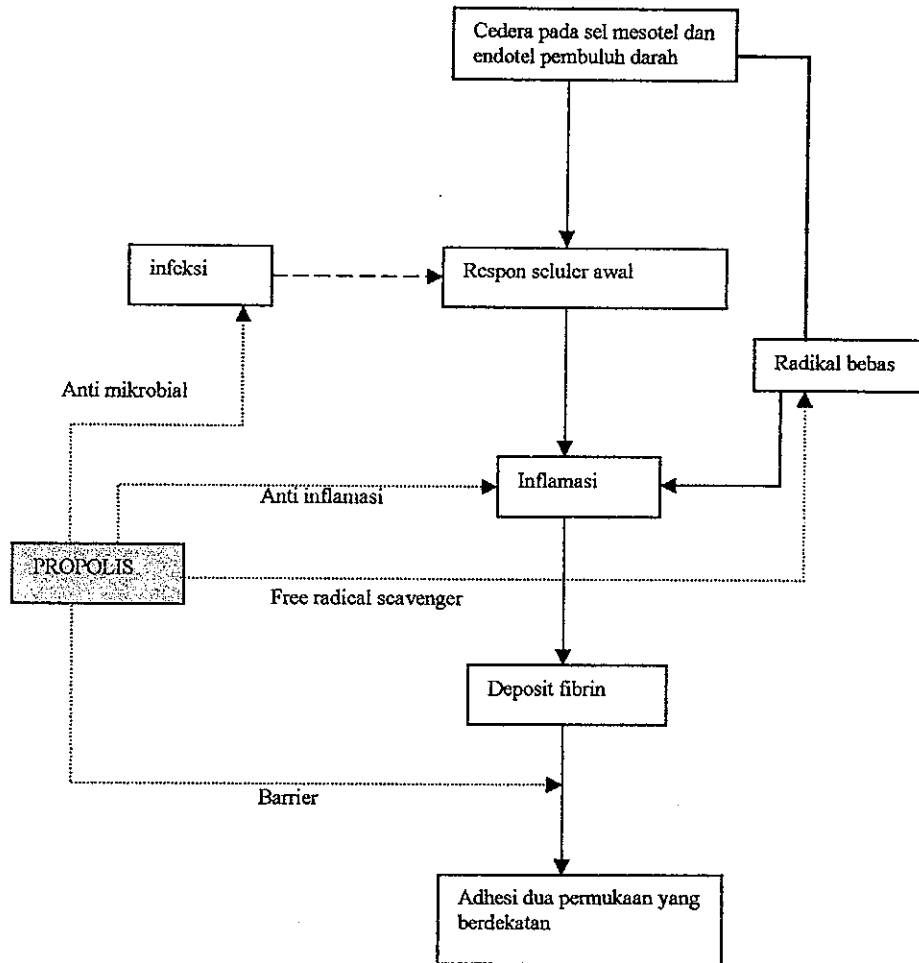


PAA : Plasminogen Activator Activity

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor

rTPA : recombinant Tissue Plasminogen Activator

2.9. KERANGKA TEORI PROPOLIS SEBAGAI PENCEGAH ADHESI INTRA PERITONEAL



BAB III

HIPOTESIS PENELITIAN

Berdasarkan tinjauan pustaka pada bab sebelumnya, maka disusunlah hipotesis penelitian sebagai berikut:

- 3.1. Pemberian ekstrak propolis 10% dalam air secara topikal intra peritoneal dapat mencegah terbentuknya adhesi intra peritoneal.
- 3.2. Pemberian ekstrak propolis 10% dalam air secara topikal intra peritoneal dapat meminimalkan terbentuknya adhesi intra peritoneal.

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Desain penelitian.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental terapeutic dengan menggunakan binatang percobaan (kelinci) dan memakai desain *pre and post test control group*.

4.2. Tempat dan waktu.

Penelitian dilakukan di bagian Bedah FK-UNDIP / RSUP. Dr. Kariadi dengan waktu penelitian selama 3 bulan (September – November 2005)

4.3. Subyek penelitian.

4.3.1. Populasi: Menggunakan binatang percobaan kelinci lokal.

4.3.2. Sampel:

Besar sampel ditentukan dengan rumus Federer⁵²

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

t = jumlah perlakuan (2 perlakuan)

n = besar sampel

Dari rumus diatas didapatkan besar sampel untuk tiap perlakuan minimal sebanyak 16 kelinci.

Dengan perincian setiap jenis kelamin 50% jantan dan 50% betina, dibagi menjadi dua kelompok secara simple random sampling dengan melemparkan koin.

Kelompok A: 16 ekor kelinci sebagai kelompok kontrol dengan
NaCl 0,9%

Kelompok B: 16 ekor kelinci sebagai kelompok perlakuan dengan
ekstrak propolis 10% dalam air

Kelinci yang dipergunakan adalah kelinci yang sehat, berumur 2-4 bulan, dengan berat badan 1000 -2000gram, tidak terdapat infeksi pada kulit

daerah abdomen sebelum perlakuan, tidak terdapat infeksi ataupun adhesi intra peritoneal sebelum perlakuan.

Setiap kelinci yang mati pasca operasi sebelum dilakukan laparotomi ulang akan digantikan oleh kelinci yang baru yang sesuai kriteria.

4.4. Bahan penelitian.

Kelinci didapatkan dari penjual hewan lokal di Semarang.

Propolis yang dipergunakan adalah ekstrak propolis dalam air dengan konsentrasi 10%, propolis didapatkan dari GlennHeaven Propolis Amerika Serikat dalam bentuk propolis cair 50%, propolis tersebut dilarutkan hingga menjadi 10%, dan diekstrak selama 2 minggu³².

NaCl 0,9% yang dipergunakan adalah NaCl 0,9% cairan untuk infus.

4.5. Cara penelitian.

Semua kelinci percobaan yang memenuhi syarat penelitian ditempatkan dalam kandang bersih Makanan dan minuman diberikan ad libitum.

Semua tindakan dilakukan oleh operator yang sama.

Dilakukan randomisasi dengan pelemparan koin, kelinci dikelompokkan menjadi dua kelompok. Kelompok A sebagai kontrol dan kelompok B sebagai perlakuan. Diberikan antibiotika profilaksis dengan cefotaxim 100mg/KgBB.

Pembiusan memakai ketamin 20mg/KgBB, dan diazepam 1,5mg/KgBB⁵³.

Tindakan dilakukan secara aseptik dengan menggunakan instrumen steril.

Dilakukan insisi linea mediana sepanjang 3 cm.

Dilakukan identifikasi colon dan ileum terminal, dan dilakukan abrasi sepanjang 4cm pada ileum terminal sampai tampak bintik-bintik perdarahan⁵³.

Pada kelompok A (kontrol) dilakukan instilasi dengan cairan NaCl 0,9% dan ditinggalkan pada rongga peritoneal sebanyak 5cc untuk menciptakan efek hidroflotasi.

Pada kelompok B (perlakuan) diberikan ekstrak propolis dalam air (EPA) dengan konsentrasi 10% sebanyak 5cc dalam rongga peritoneal.

Luka operasi ditutup, dengan jahitan satu lapis memakai sutra 3/0 atau 4/0. Pasca operasi kelinci dirawat di kandang semula. Setiap kelinci yang mati pasca operasi sebelum dilakukan relaparotomi dikeluarkan dari penelitian dan diganti oleh kelinci baru yang memenuhi kriteria. Setiap kelinci yang mati dicatat secara terpisah.

Relaparotomi dilakukan pada hari ke-14 untuk menilai adanya adhesi intra peritoneal. Insisi relaparotomi adalah dengan insisi paramedian.

4.6. Identifikasi variabel

4.6.1. Variabel bebas: pemberian barrier anti adhesi

Kelompok A: dengan cairan NaCl 0,9% intra peritoneal sebanyak 5cc.

Kelompok B: dengan ekstrak propolis 10% dalam air intra peritoneal sebanyak 5cc

skala nominal.

4.6.2. Variabel tergantung:

4.6.2.1. Gradasi adhesi

Grade 0 : Tidak terdapat adhesi

Grade I : Adhesi ringan, tipis, serat fibrin dapat dilepas secara tumpul

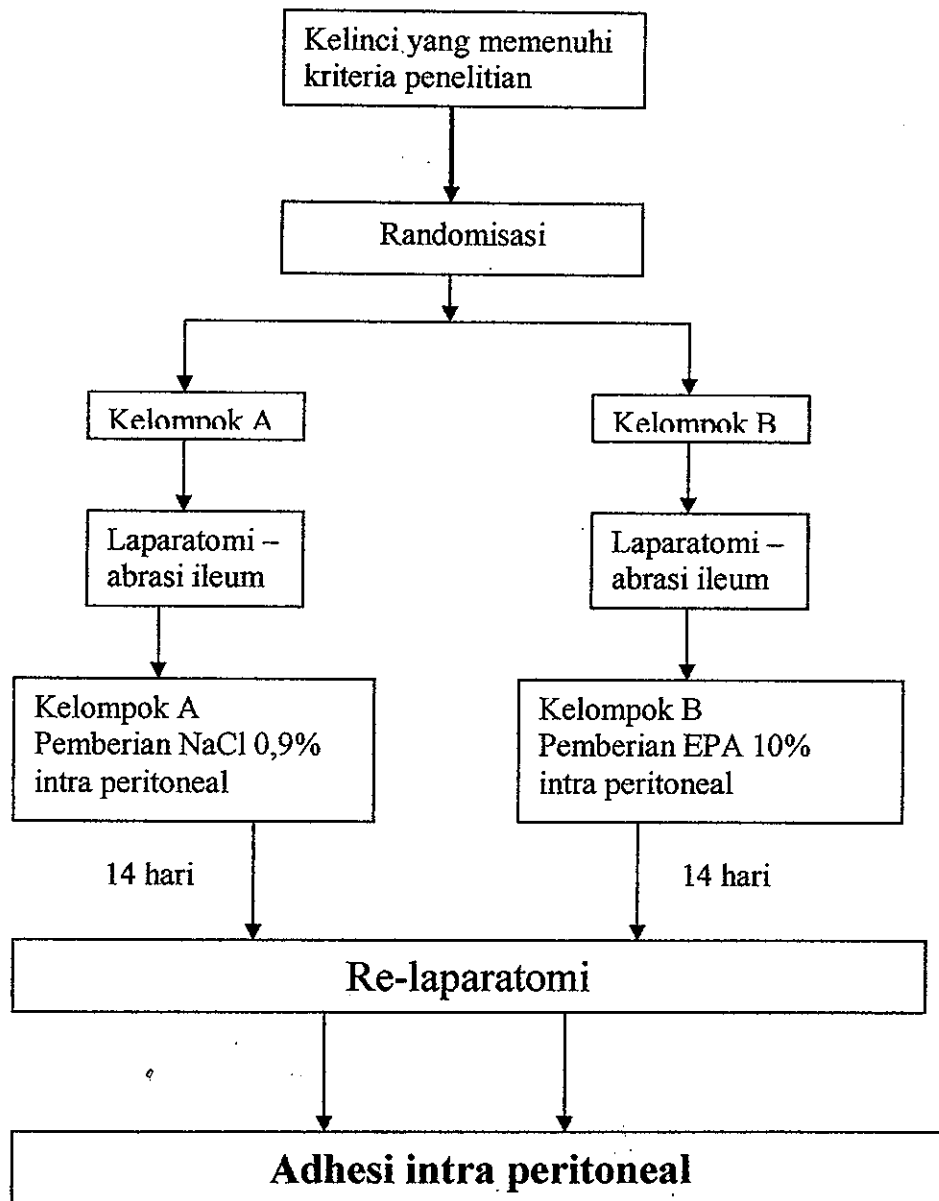
Grade II : Serat adhesi dapat dilepas secara tumpul ataupun tajam, telah terdapat vaskularisasi ringan

Grade III: Serat adhesi lebih kuat, dilepas secara tajam. Vaskularisasi jelas

Grade IV: Adhesi fibrotik tebal, seperti callus, melengket ke organ, lysis harus di lakukan secara tajam

Skala ordinal

4.7. Alur penelitian.



4.8. Pengumpulan data dan analisis data.

Data dikumpulkan langsung oleh peneliti.

Analisis data non-parametrik dengan chi-square dan Kolmogorov Smirnov test untuk 2 sample independent.

Program yang dipergunakan adalah Statistical Product and Service Solutions (SPSS) tipe 11.0 dengan berbasis windows.

Batas kemaknaan bila $p < 0,05$

4.9. Penyajian data.

Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Percobaan pendahuluan

Ekstrak propolis dalam air dengan konsentrasi 10% mempunyai karakteristik; warna jernih kecoklatan, pH=5,3 BJ 1,015, hipertonis, dan secara mikrobiologi steril.

Percobaan pendahuluan dilakukan pada bulan September 2005 dengan memakai kelinci lokal sebanyak 5 ekor. Dilakukan laparotomi dan abrasi ileum terminal pada kelima kelinci, dan seluruhnya diberikan EPA 10% intra peritoneal. Relaparotomi dilakukan pada hari ke-14. Adhesi derajat I didapat pada 3 kelinci, sedangkan 2 kelinci sisanya tidak terdapat adhesi intra peritoneal.

5.2. Hasil penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan September 2005 hingga November 2005. Total kelinci yang dipergunakan sebanyak 41 Kelinci, 9 ekor kelinci mati sebelum dilakukan relaparotomi, sehingga jumlah sampel 32 kelinci. Dari sembilan ekor kelinci yang mati, 4 diantaranya mati karena pengaruh obat-obat anestesi akibat pembiusan yang terlalu dalam dan mengakibatkan henti napas. Dua ekor mati karena perforasi pada ileum terminal saat melakukan abrasi. Perforasi tidak dapat dijahit sehingga diputuskan kelinci tersebut dibunuh pasca operasi. Dua ekor kelinci yang diberikan EPA 10% mati pada hari ke lima pasca laparotomi karena dehidrasi berat diakibatkan intake cairan yang tidak adekuat. Pemeriksaan post mortem pada kelinci ini tidak memperlihatkan adanya pembentukan adhesi. Satu ekor kelinci yang diberikan NaCl 0,9% mati pada hari ke sepuluh pasca laparotomi, diduga akibat obstruksi intestinal karena pemeriksaan post mortem menunjukkan adanya adhesi intra peritoneal derajat 3.

5.2.1. Data diskriptif

Sampel penelitian yang didapatkan berjumlah 32 ekor kelinci lokal, berumur 2 – 4 bulan, dengan berat antara 1000 g – 1500 g, dengan rata-rata berat 1265,62 g ± 142,8 g. Sampel terdiri dari 16 kelinci betina dan 16 kelinci jantan, yang diacak kedalam dua kelompok.

Seluruh kelompok kontrol (100%) didapati adhesi intra peritoneal, sedangkan pada kelompok EPA-10% didapati 62,5% dengan adhesi sedangkan 37,5% tidak didapati adhesi.

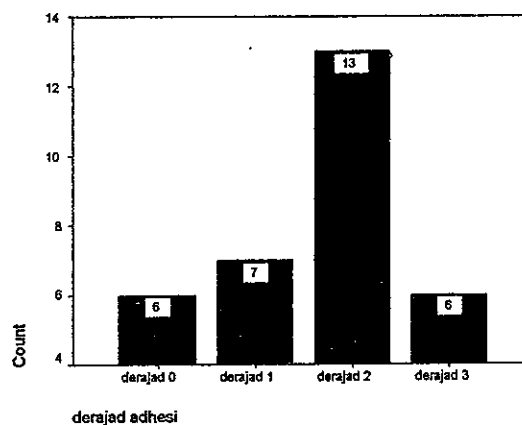
		adhesi	
		tidak ada	ada
perlakuan	kontrol		16 100,0%
	propolis	6 37,5%	10 62,5%

Tabel 5.2.1.1. Insiden terjadinya adhesi intra peritoneal

Pada kelompok kontrol didapati rerata derajat adhesi adalah 2,25 dengan simpang baku 0,683, dan pada kelompok propolis 0,94 dengan simpang baku 0,854.

derajat adhesi			
perlakuan	Mean	N	SD
kontrol	2,25	16	,683
propolis	,94	16	,854
Total	1,59	32	1,012

Tabel 5.2.1.2. Rerata derajat adhesi

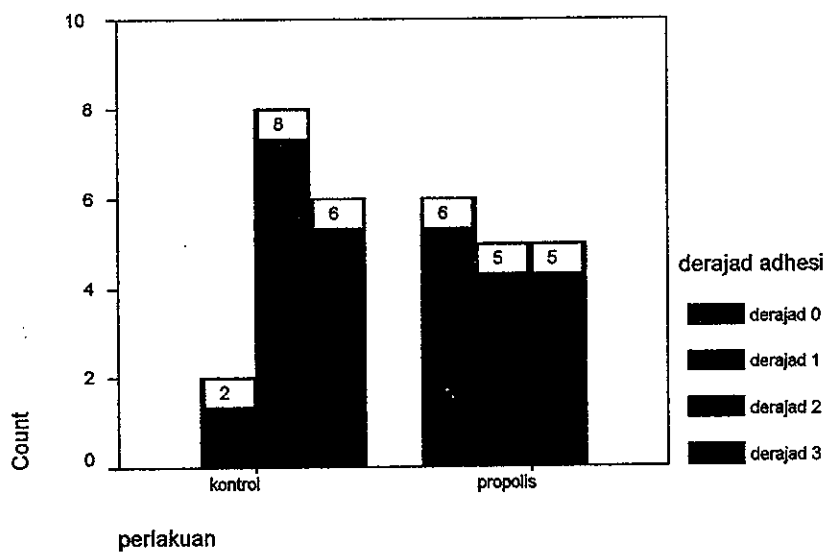


Grafik 5.2.1.1. Derajat adhesi keseluruhan kelinci percobaan

Pada kelompok kontrol didapati adhesi derajat 1 sebesar 12,5%, derajat 2 sebesar 50% dan derajat 3 sebesar 37,5%. Sedangkan pada kelompok EPA-10% didapati adhesi derajat 1 sebesar 31,3%, adhesi derajat 2 sebesar 31,3% dan tidak ada kelinci dengan adhesi derajat 3 pada kelompok EPA-10%. Tidak terdapat adhesi derajat 4 pada kedua kelompok perlakuan.

		perlakuan		Total
		kontrol	propolis	
derajat adhesi	derajat 0		6 37,5%	6 18,8%
	derajat 1	2 12,5%	5 31,3%	7 21,9%
	derajat 2	8 50,0%	5 31,3%	13 40,6%
	derajat 3	6 37,5%		6 18,8%
Total		16 100,0%	16 100,0%	32 100,0%

Tabel 5.2.1.3. Gradasi adhesi intra peritoneal



Grafik 5.2.1.2. Gradasi adhesi untuk tiap kelompok

5.2.2. Analisis data

Perbedaan Insiden terjadinya adhesi intra peritoneal antara pemberian EPA-10% dengan kontrol memakai uji statistik Fisher-exact test didapati $p=0.009$ ($<0,05$). Pemberian EPA-10% intra peritoneal secara statistik bermakna dalam mengurangi angka kejadian adhesi intra peritoneal dibandingkan dengan pemberian NaCl 0,9% intra peritoneal.

Rerata derajat adhesi pada percobaan ini adalah 1,59 dengan simpang baku sebesar 1,012 yang menunjukkan perlakuan pada percobaan ini cukup adekuat dalam menimbulkan adhesi intra peritoneal. Dengan memakai uji statistic Kolmogorov-Smirnov dua sampel, didapati $p=0,013$ ($<0,05$). Pemberian EPA-10% secara statistik mampu meminimalkan adhesi intra peritoneal yang terbentuk.

BAB VI PEMBAHASAN

Pembentukan adhesi peritoneal secara eksperimental dapat dilakukan dengan berbagai cara: model iskemia, model perlukaan peritoneum, model cedera thermal, dengan benda asing, dengan bahan kimia, dan dengan bakterial⁵³. Abrasi pada usus termasuk dalam model perlukaan peritoneum, model ini dipergunakan karena cedera yang diakibatkan dengan model abrasi ini mirip dengan cedera peritoneum saat dilakukan operasi abdominal. Rerata derajat adhesi pada percobaan ini adalah $1,59 \pm 1,012$ yang menunjukkan perlakuan pada percobaan ini cukup adekuat dalam menimbulkan adhesi intra peritoneal.

Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian ekstrak propolis 10% dalam air (EPA-10%) secara intra peritoneal dapat mengurangi terbentuknya adhesi intra peritoneal pada kelinci percobaan (*Fisher's exact test* $p=0,009$). Seluruh kelompok kontrol (100%) pada penelitian ini terjadi adhesi, dibandingkan dengan hanya 62,5% yang terjadi adhesi pada kelompok EPA-10%.

Terdapat perbedaan bermakna pada tingkat keparahan adhesi antara pemberian EPA-10% intra peritoneal dengan pemberian cairan NaCl 0,9% intra peritoneal pada kelinci percobaan (*two sample K-S* $p=0,013$). Pada kelompok kontrol, didapati adhesi derajat 3 sebesar 37,5%, sedangkan pada kelompok EPA-10% tidak didapati adhesi derajat 3.

Ekstrak propolis 10% dalam air bersifat hipertonis, $pH=5,3$, dan higroskopis. Kemampuan higroskopis EPA-10% akan mengurangi edema intestinal dan menyebabkan terjadinya akumulasi cairan yang berfungsi sebagai barrier. Pada penelitian ini, saat relaparotomi dilakukan pada hari ke-14 pada kelompok EPA-10% didapati cairan peritoneal yang lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa EPA-10% dapat berfungsi sebagai barrier anti adhesi karena mencegah terjadinya kontak antara permukaan peritoneum yang cedera.

Penyerapan air dan elektrolit dari cavum peritoneal sangat cepat, Proses remesotelialisasi peritoneal memerlukan waktu 5-8 hari sehingga larutan

kristaloid akan sudah terabsorpsi sebelum proses deposisi fibrin dan pembentukan adhesi selesai⁴.

Jumlah cairan yang berlebihan pada rongga peritoneal setelah operasi akan mengakibatkan rasio phagosit-bakteri menurun sehingga mengurangi kemampuan untuk mengeliminasi infeksi⁴, namun hal ini tampaknya tidak terjadi dengan penggunaan EPA-10% dikarenakan karena efek antibakterial dari propolis. Sifat hipertonis dan pH yang rendah akan menghambat pertumbuhan mikro organisme.

Pada penelitian ini EPA-10% mampu mengurangi terbentuknya adhesi diperkirakan karena bersifat sebagai barrier dan dapat bertahan cukup lama dalam rongga peritoneal sehingga dapat mencegah kontak antara permukaan-permukaan peritoneum hingga tahap remesotelialisasi selesai. Lingkungan yang hipertonis, pH yang rendah serta sifat higroskopis EPA-10% akan mempercepat degradasi kolagen yang berlebihan dan mencegah terjadinya adhesi permanen. Propolis juga memberikan efek antibakterial dan antiinflamasi, serta mempercepat penyembuhan luka^{30,45,46}, meskipun tidak dapat dibuktikan secara langsung, diduga juga ikut membantu mencegah dan meminimalkan terjadinya adhesi peritoneal.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

Ekstrak propolis 10% dalam air (EPA-10%) mempunyai kemampuan sebagai barrier anti adhesi dan mengurangi insiden terbentuknya adhesi yang secara statistik bermakna.

Ekstrak propolis 10% dalam air (EPA-10%) mampu meminimalkan adhesi yang secara statistik bermakna.

7.2. Saran

Kemampuan EPA-10% sebagai barrier anti adhesi perlu dibandingkan dengan barrier anti adhesi lain yang telah teruji sebelumnya untuk melihat efektifitasnya.

Ekstrak propolis 10% dalam air sebagai barrier anti adhesi perlu diujikan ke hewan model lain yang lebih besar untuk mengetahui kemampuan barrier anti adhesi EPA-10% jika diberikan dalam jumlah yang lebih besar. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk mencari persentase ekstrak propolis dalam air yang paling efektif sebagai barrier anti adhesi.

Propolis adalah bahan alam yang murah dan mudah di dapat di Indonesia dan mempunyai banyak manfaat yang dapat diteliti kegunaannya secara klinis.

Daftar pustaka

1. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl*, 1997; 577: 5-9.
2. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions – how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*, 1990; 72:60-3.
3. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg*, 2000; 180: 33-6.
4. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions, etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*, 2001; 18:20-73
5. Shikata J, Ohtaki K, Amino K, Takeda Y. Nationwide investigations of intestinal obstruction in Japan. *Jpn J Surg*, 1990; 20: 660-4.
6. Sourkati EO, Fahal AH, Suliman SH, el Razig SA, Arabi YE. Intestinal obstruction in Khartoum. *East Afr Med J*, 1996; 73:316-9.
7. Cox MR, Gunn IF, Eastman MC, Hunt RF, Heinz AW. The operative aetiology and types of adhesions causing small bowel obstruction. *Aust N Z J Surg*, 1993; 63: 848-52.
8. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg*, 2000; 87: 1240-7
9. Alwan MH, van Rij AM, Greig SF. Postoperative adhesive small bowel obstruction: the resources impacts. *N Z Med J*, 1999; 112: 421-3.
10. Parent S, Tortuyaux JM, Deneuille M, Bresier L, Boissel P. What are the small bowel obstructions to operate and how to do it? *Acta Gastroenterol Belg*, 1996; 59: 150-1.
11. Johanet H, Traxer O, Manceau C, Cazin S, Chosidow O, Marmuse JP, Benhamou G. Acute occlusions of the small intestine caused by adhesions. Indications and results. *Ann Chir*, 1999; 53:859-64.
12. Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzen G, Risberg B. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg*, 1997; 163:679-84.
13. Holmdahl L, Risberg B. Adhesions: prevention and complications in general surgery. *Eur J Surg*, 1997; 163: 169-74.
14. Kossi J, Salminen P, Laato M. The epidemiology and treatment patterns of postoperative adhesion induced intestinal obstruction in Varsinais-Suomi Hospital district. *Scan J Surg*, 2004; 93: 68-72.
15. Wilson MS, Hawkswell J, McCloy RF. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. *Br J Surg*, 1998; 85: 1294-8.
16. Isaacson KB, Schiff I. Surgery for infertility. In: Morris PJ, Malt RA, editors. *Oxford textbook of surgery vol 2*. New York, Oxford university press, 1994; 30:1477-87.

17. Holtz G. Prevention of postoperative adhesions. *J Reprod Med*, 1980; 24: 141-6.
18. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med*, 1996; 41:35-41
19. Pados GA, Devroey P. Adhesions. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1992; 4:412-8.
20. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW. Liquid antiadhesive product (Adcon-p) prevents post-operative adhesions within the intra-abdominal organs in a rat model. *Int J Colorectal Dis*, 2003; 18: 514-7.
21. Oncel M, Remzi FH, Senagore AJ, Connor JT, Fazio VW. Comparison of a novel liquid (Adcon-P) and a sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in postsurgical adhesion formation in a murine model. *Dis Colon Rectum*, 2003; 46:187-91.
22. Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper GCM, van Blitterswijk CA, et al. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Human Reproduction*, 2000; 15:1358-63.
23. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. *Human Reproduction Update*, 2001; 7:577-9.
24. Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial. *Ann Surg*, 2002; 235:193-9.
25. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum*, 2003; 46: 1310-9.
26. Klingler PJ, Floch NR, Seelig MH, Branton SA, Wolfe JT, Metzger PP. Seprafilm-induced peritoneal inflammation: a previously unknown complication. Report of a case. *Dis Colon Rectum*, 1999; 42: 1639-43.
27. Molan PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers - theory and practice. *Ostomy Wound Manage*, 2002; 48: 28-40.
28. Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. *Br J Surg*, 1991; 78:497-8.
29. Misirlioglu A, Eroglu S, Karacaoglan N, Akan M, Akoz T, Yildirim S. Use of honey as an adjunct in the healing of split-thickness skin graft donor site. *Dermatol Surg*, 2003; 29:168-72.
30. Krell R. Value added products from beekeeping. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 1996; FAO AGRICULTURAL SERVICES BULLETIN No. 124

31. Hanafi B. Patogenesis, pencegahan dan pengelolaan adhesi intraperitoneal pasca bedah. Disampaikan pada Muktamar IKABDI VI, Semarang; 2002.
32. McEntee G, Pender D, Mulvin D, et al. Current spectrum of intestinal obstruction. *Br J Surg*, 1987; 74: 976-80.
33. Fuzun M, Kaymak E, Harmancioglu O, Astarcioglu K. Principal causes of mechanical bowel obstruction in surgically treated adults in western Turkey. *Br J Surg*, 1991; 78: 202-3.
34. Adesunkanmi AR, Agbakwuru EA. Changing pattern of acute intestinal obstruction in a tropical African population. *East Afr Med J*, 1996; 73: 727-31.
35. Jastaniah S, Abu-Eshy S, Batouk AN, al-Shehri M. Intestinal obstruction in a Saudi Arabian population. *East Afr Med J*, 1996; 73: 764-6.
36. Sinha S, Kaushik R, Yadav TD, Sharma R, Attri AK. Mechanical bowel obstruction: the Chandigarh experience. *Trop Gastroenterol*, 2002; 23: 13-5.
37. Alibasah S. Ileus Obstruktif: sebuah tinjauan. Disampaikan pada Muktamar IKABDI VI, Semarang; 2002.
38. Laws HL, Aldrete JS. Small-bowel obstruction: a review of 465 cases. *South Med J*, 1976; 69: 733-4.
39. Bizer LS, Liebling RW, Delany HM, Gliedman ML. Small bowel obstruction: the role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. *Surgery*, 1981; 89:407-13.
40. Chaib E, Toniolo CH, Figueira NC, et al. Surgical treatment of intestinal obstruction *Arq Gastroenterol*. 1990; 27:182-6.
41. Liu MY, Lin HH, Wu CS, Jan YY, Wang CS, Tang RP, Wang KL. Etiology of intestinal obstruction--4 years' experience. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1990; 13:161-6.
42. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, et al. Peritoneal healing and adhesion formation / reformation. *Human Reproduction Update*, 2001; 7: 556-66.
43. Orsolic N, Knezevic AH, Sver L, Terzic S, Basic I I. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol*, 2004; 94: 307-315.
44. Orsolic N, Sver L, Terzic S, Tadic Z, Basic I. Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer*. 2003; 47:156-63.

45. Ichikawa H, Satoh K, Tobe T, Yasuda I, Ushio F, Matsumoto K, Endo K, Ookubo C. Free radical scavenging activity of propolis. *Redox Rep.* 2002; 7: 347-50.
46. Scheller S, Wilczok T, Imielski S, Krol W, Gabrys J, Shani J. Free radical scavenging by ethanol extract of propolis. *Int J Radiat Biol*, 1990; 57: 461-5.
47. Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exp Clin Res.* 1993; 19:197-203.
48. Liu CF, Lin CC, Lin MH, Lin YS, Lin SC. Cytoprotection by propolis ethanol extract of acute absolute ethanol-induced gastric mucosal lesions. *Am J Chin Med*, 2002; 30: 245-54.
49. Tamer L, Sucu N, Ercan B, Unlu A, Calikoglu M, Bilgin R, Degirmenci U, Atik U. The effects of the caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on erythrocyte membrane damage after hind limb ischaemia-reperfusion. *Cell Biochem Funct*, 2004; 22: 287-90.
50. Ozer MK, Parlakpinar H, Acet A. Reduction of ischemia--reperfusion induced myocardial infarct size in rats by caffeic acid phenethyl ester (CAPE). *Clin Biochem*, 2004; 37: 702-5.
51. Gregory SR, Piccolo N, Piccolo MT, Piccolo MS, Heggers JP. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *J Altern Complement Med.* 2002; 8: 77-83.
52. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. A practical manual. WHO, Geneva.
53. Jensen AL, Gregersen H, Shoukhouh-Amiri MH, Moody FG. Essentials of experimental surgery: gastroenterology. Amsterdam, Harwood academic publishers, 1996.