

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Adhesi peritoneal pasca operasi abdomen dan pelvis adalah konsekuensi alamiah dari iritasi peritoneum oleh karena infeksi maupun trauma bedah serta proses penyembuhan, dan merupakan masalah yang serius. Terjadi pada lebih dari 50% sampai 97% kasus operasi trans peritoneal.¹⁻⁵ Sebagian besar pasien tidak mengalami gejala klinis yang berarti, akan tetapi bagi yang lain, adhesi ini ternyata merupakan penyebab dari masalah dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi.^{1,6} Lebih dari 34% dari pasien bedah kembali dirawat di rumah sakit oleh karena kondisi yang secara langsung atau mungkin terkait dengan adhesi. Angka kematian berkisar antara 4,6 – 13%.⁷

Adhesi peritoneal yang berat mempengaruhi kualitas hidup jutaan orang di seluruh dunia, menyebabkan obstruksi usus halus (*Small Bowel Obstruction, SBO*), penyulit operasi ulang, nyeri abdomen dan pelvis yang kronis, serta infertilitas pada wanita, dimana 65%-75% kasus *SBO* terjadi akibat adhesi peritoneal.^{1,2,3,6,7} Penyebab terbanyak adhesi peritoneal adalah tindakan laparotomi, akibat tindakan operasi yang lama, atau komplikasi intraoperatif meliputi trauma pada usus, kandung kemih, ureter, dan adanya perdarahan.^{6,8} Adhesi peritoneal selain menyebabkan komplikasi sebagaimana tersebut di atas, juga memberikan beban sosioekonomi yang berat.^{1,6}

Adhesi peritoneal merupakan proses yang melibatkan banyak sel, memiliki vaskularisasi yang baik, terdapat inervasi, dan sel inflamasi mononuklear dapat

dideteksi pada adhesi peritoneal yang persisten, jadi bukan merupakan suatu proses dari jaringan parut yang inert dan avaskuler. Dalam suatu eksperimen oleh Hoshino *et al.* diperlihatkan bahwa makrofag memicu adhesi peritoneal sebagai suatu respon imun dalam rongga peritoneal.⁹

Sebagai konsekuensi langsung dari trauma peritoneal, sel-sel leukosit bermigrasi ke peritoneum dan rongga peritoneal. Sel-sel ini akan mempersatukan beberapa mediator (mis., *IL-8*, *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *TGF- β*), yang mengawali aktivasi dari kaskade ekstrinsik yang menghasilkan matriks fibrin sementara yang pada akhirnya akan terbentuk adhesi.⁹ Pada proses penyembuhan normal di peritoneum yang intak (*classical pathway*), fibrin yang terbentuk akan mengalami degradasi menjadi produk degradasi fibrin melalui aktivitas sistem fibrinolitik yang diaktifkan oleh aktivitas *Plasminogen Activator (PA)* yang terletak pada mesothel peritoneum dan sub mesothel pembuluh darah. Pada fase awal trauma peritoneum, sel yang mengalami cedera akan menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh sel-sel mesothel yang berada di peritoneum dan dinding pembuluh darah, yang memacu terbentuknya deposit fibrin (*fibrin matrix*). Fibrin ini lambat laun akan digantikan oleh jaringan yang mengandung fibroblas, makrofag, dan sel raksasa. Adanya fibrin tersebut akan merangsang pembentukan adhesi melalui peningkatan aktivitas fibroblast yang distimulasi oleh *growth factor* yaitu *Platelet-derived Growth Factor (PDGF)* dan *Transforming Growth Factor (TGF)- β* . Fibroblast dan juga sel-sel mesotel akan mendeposisi serabut kolagen, sehingga terbentuk *fibrinous adhesion*. Pada fase ini, *TGF β* memicu aktifitas *Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)* yang menghambat aktifitas *PA*. Setelah fase awal inflamasi mereda, terjadi peningkatan

produksi sitokin anti-inflamasi, seperti *IL-10* dan *IL-4* yang menghambat terjadinya pembentukan adhesi melalui penghambatan aktifitas *PAI*.^{2,8}

Dalam beberapa dekade terakhir, teknik bedah laparoskopi telah menjadi bagian dari tindakan bedah yang rutin dikerjakan. Teknik bedah ini dapat diterima dengan baik berdasarkan kenyataan bahwa waktu perawatan yang lebih singkat sehingga dapat kembali beraktifitas kembali dengan lebih cepat, menghindari laparotomi median dan irisan yang dibuat lebih kecil sehingga trauma operasi lebih minimal, maka akan menurunkan insidens hernia dan adhesi pasca operasi, serta secara kosmetik jauh lebih baik.¹⁰

Pendekatan tindakan bedah (terbuka vs laparoskopi) memainkan peran penting dalam pembentukan adhesi. Pada kebanyakan prosedur abdomen, pendekatan laparoskopi terkait dengan insidens adhesi peritoneal post operatif yang secara signifikan lebih rendah.¹ Intervensi laparoskopik memperlihatkan adanya penurunan angka morbiditas pasca operasi.¹⁰ Laparoskopi telah menjadi standar emas dalam pembedahan untuk berbagai kondisi patologis. Laparotomi atau bedah terbuka sudah bukan merupakan pilihan lagi bagi beberapa kondisi patologis di dalam abdomen dan pelvis.¹¹

Sejak diperkenalkan bedah laparoskopi, semakin banyak penelitian tentang kompetensi dan respon stress imunologis untuk menerangkan keuntungan yang diperoleh.¹⁰ Brokelman dkk. telah menunjukkan dalam suatu percobaan prospektif bahwa tidak ada perbedaan antara konsentrasi antigen *tPA*, aktifitas *tPA*, antigen *uPA*, atau antigen *PAI-1* dalam biopsi peritoneal yang diambil pada saat awal dibandingkan dengan saat akhir prosedur laparoskopik.^{1,12} Penelitian oleh Veenhof dkk. memberi kesimpulan bahwa fungsi imun dan inflamasi jangka

pendek setelah operasi rektal laparoskopik cenderung lebih baik dibanding dengan operasi terbuka.¹⁰ Friedrich dkk. pernah melakukan evaluasi respon imun terhadap stress operasi, didapatkan bahwa kadar *ACTH*, kortisol, prolaktin, noradrenalin dan adrenalin pada pasien yang dilakukan laparoskopi lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang menjalani laparotomi. Hal ini dikarenakan trauma jaringan yang terjadi lebih sedikit.¹³ Harjai dan Kumar di India membandingkan respon stress sistemik pada anak-anak yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi juga mendapatkan bahwa pada laparoskopi kadar hormon stress (*ACTH*, kortisol, dan prolaktin) lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan laparotomi.¹⁴

Meskipun telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa terjadinya adhesi peritoneal akan lebih sedikit pada prosedur operasi dengan laparoskopi dibandingkan dengan laparotomi dan respon imun terhadap stress operasi juga lebih sedikit pada prosedur operasi dengan laparoskopi namun sampai saat ini belum pernah ada penelitian yang menghubungkan korelasi antara respon terhadap stress dengan terjadinya adhesi peritoneal pasca operasi laparoskopi dan laparotomi.

1.2. Rumusan Masalah

Adhesi pasca bedah memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi serta memberikan dampak sosio ekonomi yang berat, dimana hal tersebut merupakan permasalahan serius. Sementara itu penelitian menunjukkan pada prosedur operasi laparoskopi, adhesi dan respon imun terhadap stress yang terjadi lebih sedikit dibanding pada prosedur bedah terbuka (laparotomi). Dari

latar belakang masalah tersebut, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut :

1.2.1. Rumusan Masalah Umum

Apakah ada perbedaan antara prosedur laparoscopi dan laparotomi pada kelinci mengenai derajat adhesi peritoneal yang dimediasi oleh kenaikan kadar kortisol dan *TGF- β* ?

1.2.2. Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah terdapat perbedaan kadar kortisol antara kelinci yang dilakukan laparoscopi dengan yang dilakukan laparotomi?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar *TGF- β* antara kelinci yang dilakukan laparoscopi dengan yang dilakukan laparotomi?
3. Apakah terdapat perbedaan derajat adhesi antara kelinci yang dilakukan laparoscopi dengan yang dilakukan laparotomi?
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar kortisol dengan kadar *TGF- β* ?
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar *TGF- β* dengan derajat adhesi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya perbedaan antara prosedur laparoscopi dan laparotomi pada kelinci terkait derajat adhesi peritoneal yang dimediasi oleh kenaikan kadar kortisol dan *Transforming Growth Factor β (TGF- β)*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan kadar kortisol antara kelinci yang dilakukan laparoscopi dengan yang dilakukan laparotomi.

2. Membuktikan adanya perbedaan kadar *TGF-β* antara kelinci yang dilakukan laparoskopi dengan yang dilakukan laparotomi.
3. Membuktikan adanya perbedaan derajat adhesi antara kelinci yang dilakukan laparoskopi dengan yang dilakukan laparotomi.
4. Membuktikan adanya hubungan antara kadar kortisol dengan kadar *TGF-β*.
5. Membuktikan adanya hubungan antara kadar *TGF-β* dengan derajat adhesi.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini bermanfaat terhadap pengembangan ilmu bedah terutama bedah laparoskopi, yang akan memberikan komplikasi adhesi peritoneal lebih rendah dibanding dengan laparotomi.
2. Apabila prosedur operasi laparoskopi menyebabkan peningkatan kadar kortisol dan *TGF-β* yang lebih rendah dibanding dengan laparotomi sehingga menurunkan resiko terjadinya adhesi, maka akan memperluas indikasi beberapa prosedur operasi dengan laparoskopi sebagai standar emas.
3. Sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut terhadap manusia.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Jurnal	Judul	Kesimpulan
Schippers E, Tittel A, Ottinger A, Schumpelick V. ¹⁸	Journal of Digestive Surgery, Vol 15, No 2, 1998	Laparoscopy vs Laparotomy: Comparison of Adhesion Formation After Bowel Resection in A Canine Model	Laparoskopi signifikan menurunkan resiko adhesi dibandingkan laparotomi
Friedrich M, Rixecker D, Friedrich G. ¹³	Clinical Experimental ObsGyn Vol. 26, 1999	Evaluation of stress-related hormones after surgery	Laparoskopi menyebabkan lebih sedikit pelepasan kortisol, ACTH dan prolactin dibanding laparotomi
Wichmann MW, Hüttl TP, Winter H, Spelsberg F, Angele, MK, Heiss MM, Jauch KW. ¹⁵	Arch Surg. 2005;140:692-697	Immunological Effects of Laparoscopic vs Open Colorectal Surgery	Respon imun nonspesifik pd laparoskopi lebih rendah dibanding dg bedah terbuka, sementara respon imun spesifik tidak ada perbedaan.
Brokelman WJA, Holmdahl L, Bergstrom M, Falk P, Klinikonbijl JHG, Reijnen MMPJ. ¹⁶	Surg Endosc 2007; 21: 1537–1541	Peritoneal TGF-β1 Expression During Laparoscopic Surgery: A Clinical Trial	Penggunaan skalpel ultrasound dan lampu dengan intensitas lebih tinggi menurunkan level TGF-β1 peritoneal
Lensvelt MMA, Brokelman WJA, Ivarsson ML, Falk P, Reijnen MMPJ. ¹⁷	Journal of Laparoscopic & Advanced Surgical Tech. Vol. 20, No.6, 2010	Peritoneal TGF-β1 Expression During Prolonged laparoscopic Procedures	Bedah laparoskopik berkepanjangan mungkin mempengaruhi ekspresi TGF-β1, tergantung prosedur yang diterapkan.
Harjai MM, Kumar A. ¹⁴	Journal of Pediatric Surgical Specialities, April 2010	Comparison of systemic stress response in open surgery vs laparoscopic surgery in children	Laparoskopi lebih disukai dari pada laparotomi karena trauma jaringan lebih sedikit dan respon stres lebih ringan
Pismensky SV, Kalzhanov ZR, Eliseeva MY, Kosmas IP, Mynbaev OA. ¹¹	BMC Surgery 2011, 11:30	Severe inflammatory reaction induced by peritoneal trauma is the key driving mechanism of postoperative adhesion formation	Insisi midline dan kekecenderungan jaringan adalah faktor kunci patogenesis adhesi, memicu reaksi inflamasi berat dari jaringan peritoneal sekitar insisi menghasilkan konsekuensi lokal & sistemik. Pengembangan dg CO2 menyebabkan inflamasi sedang & pembentukan adhesi lebih sedikit.

Penelitian-penelitian tersebut diatas belum ada yang meneliti perbedaan prosedur laparoskopi dan laparotomi pada kelinci dengan tingkat adhesi yang dimediasi oleh kenaikan kadar kortisol dan *TGF-β*, serta korelasi antara respon kortisol dengan *TGF-β* dan *TGF-β* dengan derajat adhesi peritoneal.