

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. 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 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, bukan sebagai 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 leukosit PMN dan monosit bermigrasi ke peritoneum dan rongga peritoneal. Sel-sel ini mensekresi 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 aktifitas sistim fibrinolitik yang diaktifkan oleh *Plasminogen Activator Activity (PAA)* yang terletak pada mesothel peritoneum dan sub mesothel pembuluh darah. Kerusakan jaringan atau pembuluh darah akan mengakibatkan kadar PAA menjadi rendah, tetapi akan meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species (ROS)* dalam darah sebagai respon terhadap trauma, sehingga mempermudah terbentuknya adhesi.

Penelitian oleh Ioanna Dimopoulou et al menyimpulkan bahwa pada fase awal setelah operasi besar pada abdomen terjadi kenaikan kadar kortisol yang berhubungan dengan tingginya kadar ACTH. Pada fase awal inflamasi peritoneum, sel yang mengalami cedera akan menghasilkan sitokin pro inflamasi yang diproduksi oleh sel-sel mesothel yang berada di peritoneum dan dinding

pembuluh darah, seperti Interleukin-1 (IL-1), IL-2, *Tumor Necrosing Factor (TNF)- α* yang memacu terjadinya adhesi paska laparotomi, melalui pembentukan deposit fibrin yang akan menutupi luka. 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 PAA. 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 berdasarkan kenyataan bahwa:

1. Waktu perawatan lebih singkat dan dapat kembali beraktifitas lebih cepat.
2. Menghindari laparotomi dengan insisi median, irisan yang dibuat lebih kecil dan trauma operasi minimal, sehingga akan menurunkan insidens hernia dan adhesi pasca operasi.
3. Lebih baik secara kosmetik.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 dianggap sudah ketinggalan dan bukan merupakan pilihan lagi bagi banyak kondisi patologis di dalam abdomen dan pelvis.¹¹

Sejak diperkenalkannya pendekatan laparoskopik, semakin banyak penelitian tentang kompetensi dan respon stress imunologis untuk menerangkan keuntungan yang diperoleh dalam tehnik minimal invasif.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 pada beberapa pasien yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi mendapatkan bahwa kadar ACTH, Kortisol, Prolaktin, Noradrenalin dan Adrenalin lebih rendah pada pasien yang dilakukan laparoskopi. Hal ini dikarenakan trauma jaringan yang lebih sedikit pada laparoskopi.^{13,14}

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 lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan laparotomi.¹⁴

Akan tetapi sampai saat ini belum pernah ada penelitian yang menghubungkan korelasi antara respon terhadap stress dengan terjadinya adhesi intraperitoneal pasca operasi laparoskopi dan laparotomi.

1.2. Rumusan Masalah

Adhesi pasca bedah merupakan komplikasi serius yang memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi serta memberikan dampak sosio ekonomi yang berat. 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 diatas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut :

1.2.1. Rumusan Masalah Umum

Apakah ada perbedaan tingkat adhesi yang dimediasi oleh kadar kortisol dan kadar IL-6 pada kelinci yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi?

1.2.2. Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah terdapat perbedaan kadar kortisol antara kelinci yang dilakukan laparotomi dengan yang dilakukan laparoskopi?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 antara kelinci yang dilakukan laparotomi dengan yang dilakukan laparoskopi?
3. Apakah terdapat perbedaan derajat adhesi antara kelinci yang dilakukan laparotomi dengan yang dilakukan laparoskopi?

4. Apakah terdapat hubungan antara kadar kortisol dengan kadar IL-6 pada kelinci yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi?
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar IL-6 dengan derajat adhesi pada kelinci yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan antara jenis operasi abdomen pada kelinci dengan tingkat adhesi peritoneal yang dimediasi oleh kenaikan kadar kortisol dan kenaikan kadar IL-6.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan kadar kortisol antara kelinci yang dilakukan laparotomi dengan yang dilakukan laparoskopi.
2. Membuktikan adanya perbedaan kadar IL-6 antara kelinci yang dilakukan laparotomi dengan yang dilakukan laparoskopi.
3. Membuktikan adanya perbedaan derajat adhesi yang terjadi antara kelinci yang dilakukan laparotomi dengan yang dilakukan laparoskopi.
4. Membuktikan adanya hubungan antara kadar kortisol dengan kadar IL-6 pada kelinci yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi.
5. Membuktikan adanya hubungan antara kadar IL-6 dengan derajat adhesi pada kelinci yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini bermanfaat untuk pengembangan ilmu bedah terutama bedah laparoscopi, dimana tindakan tersebut akan memberikan komplikasi adhesi peritoneal yang lebih rendah dibanding dengan laparotomi.
2. Apabila prosedur operasi dengan laparoscopi lebih menurunkan tingkat respon imun terhadap stress sehingga menurunkan resiko terjadinya adhesi maka akan memperluas indikasi beberapa prosedur operasi dengan laparoscopi sebagai gold standart.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Jurnal	Judul	Kesimpulan
Schippers E, Tittel A, Ottinger A, Schumpelick V. ¹³	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. ¹⁴	Clinical Experimental Obs-Gyn Vol. 26, 1999	Evaluation of stress-related hormones after surgery	Laparoskopi menyebabkan lebih sedikit pelepasan cortisol, 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 non spesifik pada laparoskopi lebih rendah dibanding dengan bedah terbuka, sementara respon imun spesifik tidak ada perbedaan.
Mahmut Başoğlu, Ahmet Kiziltunç, Fatih Akcay, Sait Keleş, Cemal Gündoğdu, Durkaya Ören. ¹⁶	Turkey Journal of Medical Sciences 28 (1998):253-258	Tumor Necrotizing Factor- α and Interleukin-6 in Peritoneal Adhesion Formation	Level TNF- α dan IL-6 dalam plasma dan cairan peritoneal meningkat secara signifikan dengan tingkat adhesi
Saba AA, Kaidi AA, Godziachvili V, Dombi GW, Dawe EJ, Libcke JH, Silva YJ. ¹⁷	Am Surg. Journal 1996 July;62(7):569-72	Effect of Interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing	Analisis histologi menunjukkan angka yang lebih tinggi pada sel inflamasi pada grup yang diberi IL-6
Harjai MM, Kumar A. ¹⁸	Journal of Pediatric Surgical Specialties, April 2010	Comparison of systemic stress response in open surgery vs laparoscopic surgery in children	Laparoskopi lebih disukai daripada 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 post-operative adhesion formation	Insisi midline & kekeringan jaringan adalah faktor kunci patogenesis adhesi, memicu reaksi inflamasi berat dari jaringan peritoneal sekitar insisi menghasilkan konsekuensi lokal & sistemik. Pengembangan dengan CO2 menyebabkan inflamasi sedang & pembentukan adhesi lebih sedikit.

Dari penelitian-penelitian tersebut, belum pernah ada yang menghubungkan korelasi antara respon stress, kadar kortisol, IL-6, dengan terjadinya adhesi intraperitoneal pasca operasi laparoskopi dan laparotomi.