

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Masalah**

Adhesi intraperitoneal pasca prosedur operasi abdomen dan pelvis terjadi hampir pada 95% kasus<sup>1-4</sup> dan lebih dari 40% kasus obstruksi intestinal akibat adhesi intraperitoneum, 60-70% diantaranya terjadi pada usus halus.<sup>5,6</sup> Satu persen diantaranya terjadi pada tahun pertama, jika dilakukan operasi, risiko kekambuhannya juga tinggi berkisar antara 8,7%-53%.<sup>7</sup> Penyebab terbanyak adhesi intraperitoneum adalah tindakan laparotomi, akibat tindakan operasi yang lama, atau komplikasi intraoperatif.<sup>8</sup> Adhesi intraperitonium dapat menyebabkan nyeri, infertilitas, obstruksi usus halus, dan mortalitas serta memerlukan biaya yang besar, dan memperpanjang masa perawatan.<sup>9-13</sup>

Laparoskopi sebagai tindakan bedah invasif minimal belakangan ini berkembang pesat dengan makin banyaknya prosedur operasi intra abdomen dan pelvis yang dahulu hanya dilakukan melalui laparotomi namun saat ini dapat dilakukan dengan laparoskopi.<sup>14</sup> Beberapa penelitian menyebutkan bahwa laparoskopi mempunyai banyak kelebihan dibandingkan dengan laparotomi termasuk diantaranya mengurangi resiko terjadinya adhesi intraperitoneal.<sup>14,15</sup> Hal tersebut dikarenakan pada laparoskopi insisi yang dilakukan lebih pendek sehingga peritoneum yang terluka juga lebih pendek, lebih sedikit benda asing yang masuk, kelembaban intra abdomen lebih terjaga sehingga mencegah kerusakan permukaan usus, lebih sedikitnya trauma jaringan dan pendarahan,

mengurangi manipulasi jaringan yang jauh dari daerah operasi, serta motilitas usus dapat kembali lebih awal.<sup>15</sup>

Trauma atau cedera pada peritoneum akan memicu terbentuknya eksudat inflamasi kaya fibrin yang pada akhirnya akan terbentuk adhesi.<sup>16,17</sup> Beberapa rangsangan eksternal, termasuk trauma, meningkatkan produksi endogen yang berupa produksi spesies oksigen reaktif. Pada proses penyembuhan normal pada peritoneum yang intak (*classical pathway*), fibrin yang terbentuk akan mengalami degradasi menjadi produk degradasi fibrin melalui aktifitas sistem fibrinolitik yang diaktifkan oleh *Plasminogen Activator Activity (PAA)* yang terletak pada mesothel peritoneum dan sub mesothel pembuluh darah. Kerusakan jaringan atau pembuluh darah akibat trauma dan iskemia, mengakibatkan kadar PAA menjadi rendah tapi meningkatkan kadar reactive oksigen species dalam darah sebagai respon terhadap trauma, sehingga mempermudah terbentuknya adhesi. 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 (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  $\beta$  memicu aktifitas *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI) yang menghambat *tissue Plasminogen Activator (tPA)*. 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.<sup>8,17,18</sup>

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 lebih singkat dan dapat kembali beraktifitas lebih cepat, irisan yang lebih kecil, trauma operasi lebih minimal, maka akan menurunkan insidens hernia dan adhesi pasca operasi dan secara kosmetik jauh lebih baik.<sup>10</sup>

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.<sup>1</sup> Intervensi laparoskopik memperlihatkan adanya penurunan angka morbiditas pasca operasi.<sup>10</sup> Laparoskopi telah menjadi standar baku emas dalam pembedahan untuk berbagai kondisi patologis. Laparotomi atau bedah terbuka dianggap sudah ketinggalan dan bukan merupakan pilihan lagi bagi beberapa kondisi patologis di dalam abdomen dan pelvis.<sup>11</sup>

Sejak diperkenalkan bedah laparoskopi, semakin banyak penelitian tentang komplikasi dan respon stress imunologis untuk menerangkan keuntungan yang diperoleh dalam tehnik minimal invasif.<sup>10</sup> 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.<sup>1,12</sup> Penelitian oleh Veenhof dkk. memberi kesimpulan bahwa fungsi imun dan inflamasi jangka pendek setelah operasi rektal laparoskopik cenderung lebih baik dibanding dengan operasi terbuka.<sup>10</sup>

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.<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup>

Meskipun telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa terjadinya adhesi intraperitoneal 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<sup>13,14</sup>, 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 laparoscopi, 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 antara jenis operasi abdomen pada kelinci (laparoscopi dan laparotomi) terhadap tingkat adhesi yang dimediasi oleh kenaikan kadar kortisol darah dan penurunan kadar tissue plasminogen aktivator ?

### **1.2.2. Rumusan Masalah Khusus**

1. Apakah terdapat perbedaan kadar kortisol darah antara kelinci yang dilakukan laparoscopi dengan yang dilakukan laparotomi?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar *tPA* 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 *tPA*?
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar *tPA* dengan derajat adhesi?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membuktikan adanya perbedaan antara jenis operasi abdomen pada kelinci (laparoskopi dan laparotomi) terkait tingkat adhesi peritoneal yang dimediasi oleh kenaikan kadar kortisol dan kadar *tissue Plasminogen Activator (tPA)*

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Membuktikan adanya perbedaan kadar kortisol antara kelinci yang dilakukan laparoskopi dengan yang dilakukan laparotomi.
2. Membuktikan adanya perbedaan kadar *tPA* 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 *tPA*
5. Membuktikan adanya hubungan antara kadar *tPA* dengan derajat adhesi

### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini dilakukan untuk pengembangan ilmu bedah minimal invasif, dimana tindakan tersebut akan memberikan komplikasi adhesi peritoneal yang lebih rendah dibanding dengan laparotomi.
2. Apabila prosedur operasi dengan laparoskopi akan lebih menurunkan tingkat respon imun terhadap stress sehingga menurunkan resiko terjadinya adhesi

maka akan memperluas indikasi beberapa prosedur operasi dengan laparoskopi sebagai standar emas.

## 1.5. Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Jurnal	Judul	Kesimpulan
Schippers E, Tittel A, Ottinger A, Schumpelick V. <sup>14</sup>	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. <sup>13</sup>	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, Spels-berg F, Angele, MK, Heiss MM, Jauch KW. <sup>15</sup>	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, Klin-konbijnl JHG, Reijnen MMPJ. <sup>16</sup>	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 intraperitoneal
Lensvelt MMA, Brokelman WJA, Ivarsson ML, Falk P, Reijnen MMPJ. <sup>17</sup>	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. <sup>18</sup>	Journal of Pediatric Surgical Specialties, 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, Kal-zhanov ZR, Eliseeva MY, Kosmas IP, Mynbaev OA. <sup>11</sup>	BMC Surgery 2011, 11:30	Severe inflammatory reaction induced by peritoneal trauma is the key driving mechanism of postoperative adhesion formation	Insisi midline dan kekeringan 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.

Dari penelitian-penelitian tersebut, belum ada yang menghubungkan korelasi antara respon terhadap stress dengan terjadinya adhesi intraperitoneal pasca operasi laparoskopi dan laparotomi.