

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi

Adhesi peritoneal adalah perlengketan abnormal antara jaringan dan organ, biasanya antara omentum, lengkung usus, dan dinding abdomen. Perlengketan ini bisa berupa lapisan tipis dari jaringan ikat, atau suatu jaringan fibrosa yang tebal berisi pembuluh darah dan jaringan saraf, maupun kontak langsung antara dua permukaan organ.^{1,19}

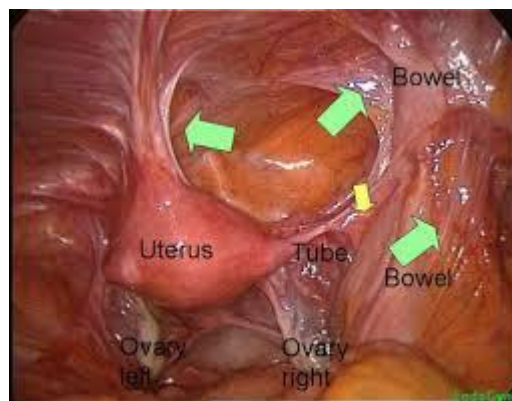
Adhesi intraperitoneum adalah perlengketan fibrosa (jaringan ikat) yang abnormal diantara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antara peritoneum viserale, maupun antara peritoneum viseral dengan parietal. Adhesi tersebut dapat menyebabkan perlengketan diantara organ-organ intraperitoneum, baik antara usus yang berdekatan maupun perlengketan antara usus dengan dinding abdomen.²⁰

2.2. Klasifikasi

Adhesi intraperitoneum dibagi menjadi adhesi kongenital dan adhesi dapatan.^{1,2,19,20} Adhesi kongenital ada sejak lahir karena abnormalitas pembentukan peritoneum secara embriologis, biasanya jarang mengakibatkan terjadinya obstruksi intestinal, kecuali pada kasus malrotasi.^{2,20} Adhesi dapatan

dapat dibedakan menjadi adhesi akibat inflamasi, dan adhesi pasca bedah. Sebagian besar adhesi didapatkan adalah adhesi pasca bedah.^{1,20, 21}

Adhesi pasca bedah terjadi akibat cedera pada permukaan jaringan, setelah insisi, kauterisasi, jahitan, iskemia, atau trauma lainnya. Adhesi pasca laparotomi sering mengakibatkan obstruksi usus halus pada 60%-70% penderita. Sebanyak 93% pasien yang pernah menjalani minimal satu kali operasi abdominal akan mempunyai adhesi pasca bedah.²¹



Gambar 2.1. Contoh suatu adhesi peritoneal, terjadi adhesi antara ileum dengan peritoneum

Dalam adhesi pasca bedah, ada tiga proses yang membedakannya: *adhesion formation* (terjadi adhesi di tempat operasi); *de novo adhesion formation* (terjadi adhesi bukan di tempat operasi); dan *adhesion reformation* (terjadi adhesi setelah adhesi yang terbentuk sebelumnya mengalami lisis).¹ Diamond et al membedakan pembentukan adhesi pasca bedah menjadi tipe 1 dan tipe 2. Tipe 1 atau pembentukan adhesi *de novo* jika terjadi adhesi di tempat yang sebelumnya tidak mengalami, terdiri dari tipe 1A (tidak ada prosedur operasi sebelumnya di tempat adhesi) dan tipe 1B (sebelumnya ada prosedur operasi di tempat adhesi).

Tipe 2 terkait dengan terjadinya reformasi adhesi, yang dibedakan menjadi 2 sub tipe: tipe 2A (tidak ada prosedur operasi sebelumnya di tempat adhesi selain adhesiolisis) dan tipe 2B (ada prosedur operasi di tempat adhesi selain adhesiolisis).²²

2.3. Epidemiologi

Adhesi intraperitoneum paska laparotomi merupakan salah satu penyebab utama obstruksi usus. Di Indonesia, insidensi obstruksi yang disebabkan oleh adhesi intraperitoneum berada di posisi kedua atau ke tiga setelah hernia inguinalis dan keganasan kolon.²³ Persentase obstruksi intestinal akibat adhesi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.1. Obstruksi Intestinal Akibat Adhesi Intraperitoneum

Peneliti	Negara	Tahun	N	Adhesi (%)
Alibasah S ²⁵	Indonesia	2002	60	50
Kossi J ²⁹	Finlandia	2003	1118	12.34
Foster NM ²⁸	Amerika	2006	30.583	56
Ohene-Yeboah M ³⁰	Ghana	2006	652	27.2
Oladele AO ²⁷	Nigeria	2008	95	44
Malik AM ²⁶	Pakistan	2010	229	41

2.4. Patofisiologi Pembentukan Adhesi

2.4.1. Peritoneum

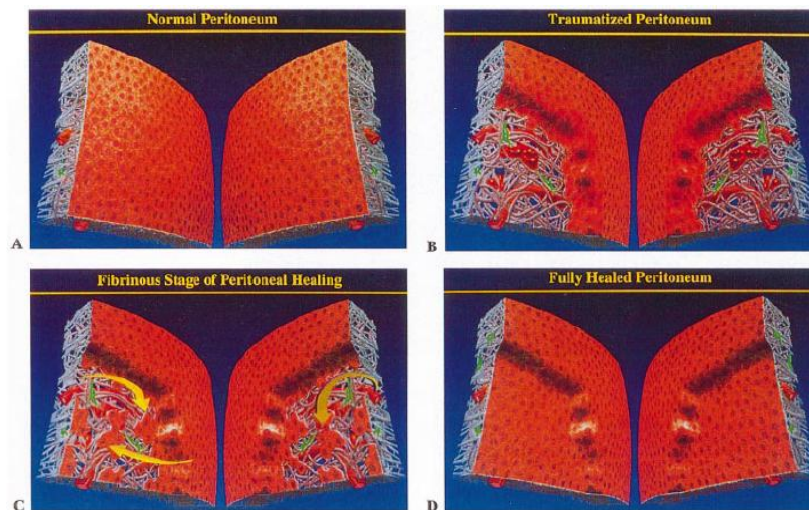
Peritoneum berperan untuk memperkecil gesekan antara organ dalam abdomen, sehingga memungkinkan untuk bergerak bebas. Dengan luas yang setara dengan luas kulit, organ ini merupakan membran serosa terluas pada manusia.⁷ Lapisan membrana serosa dari rongga peritoneal, pleural, dan perikardial, secara embriologis memiliki asal yang sama, dibagi menjadi dua bagian secara histologis yaitu jaringan ikat atau submesothel dan mesothel. Lapisan submesothel terdiri dari *extracellular matrix (ECM)* yang tersusun dari beberapa tipe kolagen, glikoprotein, glikosaminoglikan dan proteoglikan. Struktur vaskuler dan limfatik ditemukan di lapisan subserosa. Difusi dan resorpsi cairan berlangsung antara stroma mesotelium dan submesotelial. Lapisan mesothel terdiri dari jaringan mesenkim longgar yang dibatasi oleh membrana basalis.^{4,7,8} Sel-sel mesothelial mensekresi *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* dan *TGF- β* . *Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)*, asam hyaluronat dan prostaglandin juga diproduksi oleh sel-sel ini.⁸ Sel-sel mesothelial juga berperan dalam proses fibrinolisis dengan mensekresi *tissue plasminogen activator (tPA)* dan *plasminogen activator inhibitor (PAI)*.^{4,7,8} Sel-sel mesothel dan submesothel mengekspresikan protease dan protease inhibitor seperti *matriks metalloproteinase (MMP)* yang dapat mempengaruhi proses fibrinolisis dan remodeling.^{4,8} Ditemukan juga adanya *vascular endothelial growth factor (VEGF)* yang terlibat dalam proses angiogenesis lokal oleh karena hipoksia.⁴

2.4.2. Cairan Peritoneum

Cairan peritoneum normal terdiri dari sejumlah kecil eksudat serous (rata-rata 10cc), yang variasinya tergantung dari kondisi fisiologis (siklus menstruasi) atau kondisi patologis (ascites, baik eksudat maupun transudat tergantung kepada penyebabnya).⁴ Cairan ini berperan menjaga fungsi normal dari saluran pencernaan, kandung empedu, serta pada saluran genital wanita memainkan peran penting bagi motilitas saluran fallopi dan oosit.⁸ Cairan peritoneum bersirkulasi secara kontinyu dalam rongga abdomen dengan cairan pleura dan sistem vaskuler melalui sistem limfatik.^{4,8} Cairan peritoneum normal mengandung protein plasma, protein aktif seperti sitokin dan khemokin, *interleukin (IL)*, *TGF- β* , *TNF- α* , sel-sel makrofag, sel-sel *free floating mesothel*, limfosit, sel polimorfonuklear serta sejumlah besar fibrinogen. Sel-sel mediator pada cairan peritoneum ini berperan aktif dalam proses penyembuhan peritoneum.⁴

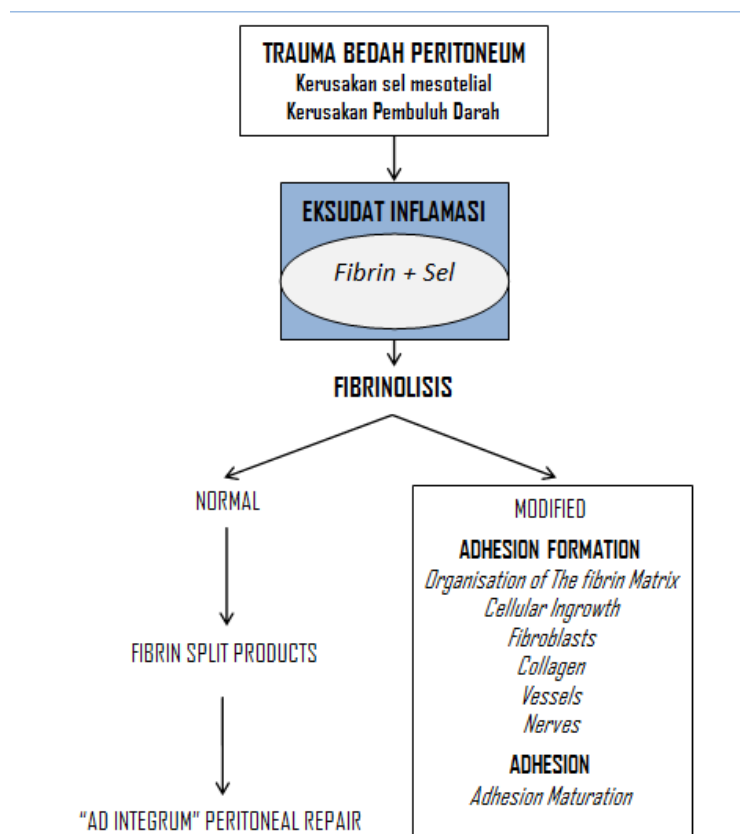
2.4.3. Penyembuhan Peritoneum

Penyembuhan pada kerusakan peritoneum berbeda dengan penyembuhan kulit, dimana reepitelisasi kulit akan melalui tahapan proliferasi sel-sel epitel dari tepi menuju ke bagian tengah luka, sebaliknya pada seluruh permukaan peritoneum yang rusak akan terjadi epitelisasi secara simultan, dan tidak tergantung pada besarnya luka, dengan sel mesothel baru yang tumbuh dari pulau-pulau sel mesothel yang kemudian akan berproliferasi membentuk lapisan-lapisan sel, sehingga luka kecil maupun besar pada peritoneum akan mengalami reepitelisasi dengan waktu yang sama cepatnya.^{2,4,6,7,24,25} Dibutuhkan waktu 5-7 hari untuk penyembuhan peritoneum parietal dan peritoneum viseral.^{2,4,8,25}



Gambar 2.2. (A) Gambaran peritoneum. Permukaan peritoneum disusun dari sel mesothelial yang tergantung pada jaringan penunjang (helaian putih). Mikrosirkulasi yang kaya ditunjukkan oleh warna merah. Bercak berserakan dalam jaringan penghubung adalah sel punca mesothelial (hijau), yang mungkin merupakan progenitor dari sel mesothelial matang. (B) Setelah terjadi cedera pada peritoneum, terjadi deskuamasi pada sel mesothelial yang terluka, meninggalkan area yang gundul. Batas dari tempat yang rusak ini mengandung sel-sel sekarat. Proses re-epitelisasi ini dipicu oleh *messenger* kemotaktik yang muncul dari proses koagulasi. (C) Penyembuhan peritoneum terjadi secara primer dengan cara reepitelisasi pada sisi yang rusak. Sel-sel mesothelial baru tertarik menuju sisi luka oleh *messeger* kemotaktik yang dilepaskan oleh platelet, bekuan darah, atau lekosit dalam jaringan yang terluka. Hal ini berbeda dengan penyembuhan kulit. (D) Di bawah pengaruh aktifitas fibrinolitik yang normal, proliferasi sel-sel mesotelial menghasilkan epitelisasi di sisi yang teluka. Permukaan peritoneum yang terluka mengalami re-epitelisasi dalam 5-7 hari. Di bawah permukaan, proses remodeling dari kolagen dan jaringan peghubung masih tetap berlangsung dalam beberapa bulan.²⁵

Sel-sel mesothel 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 fibroblas subperitoneum. Permukaan peritoneum yang sangat mudah rusak dan kecepatan remesothelisasi adalah faktor penting pembentukan adhesi. Cedera atau inflamasi pada peritoneum akan memulai serangkaian reaksi yang diawali dengan pelepasan berbagai mediator kimia pada daerah yang mengalami cedera.¹⁷



Gambar 2.3. Langkah-langkah dasar pembentukan adhesi.⁵

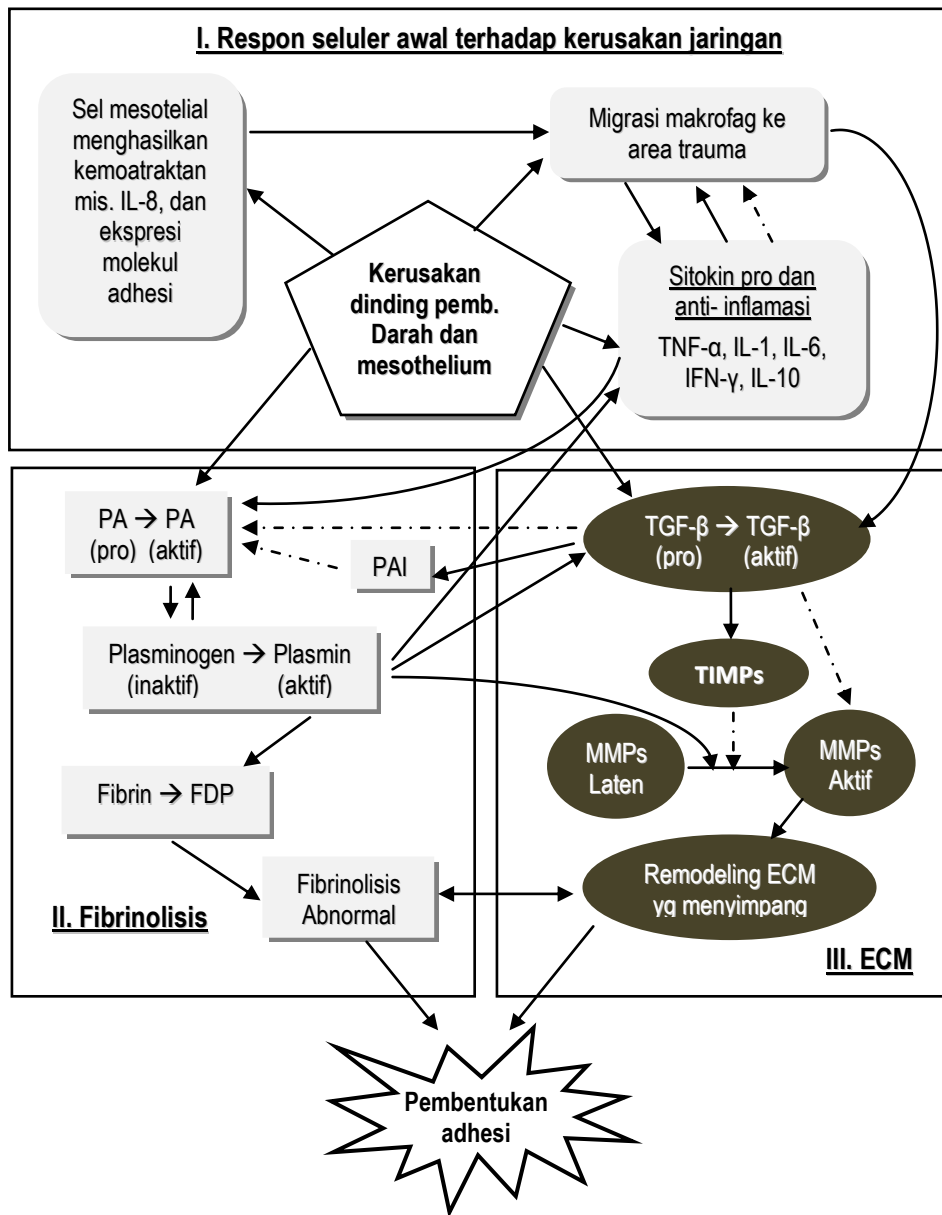
Komponen seluler penting dalam proses penyembuhan peritoneum antara lain adalah leukosit peritoneal, sel mesothel dan makrofag. Proses penyembuhan peritoneum ditandai dengan infiltrasi seluler dan respon sel mesothel pada daerah cedera.

Sebagai respon dari cedera, sel-sel pada peritoneum seperti makrofag dan sel mesothel 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 mesothelial akan mulai menutupi makrofag peritoneal pada permukaan luka, sehingga makrofag-makrofag ini akan semakin tertanam dalam luka. Pada hari ke-4 sampai ke-7, sel yang predominan pada permukaan peritoneum adalah sel mesothel. Sedangkan pada cairan peritoneal, sejak hari ke-5, sel yang terbanyak adalah makrofag. Sel-sel mesothel 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.^{8,25, 26}

Segera setelah peritoneum mengalami cedera, pada lapisan sel mesothel akan mengakibatkan perdarahan dan peningkatan permeabilitas vaskuler disertai keluarnya cairan dari permukaan luka, dan secara simultan terjadi 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 dan anti-inflamasi, antara lain: *IL-1*, *IL-6*, *IL-10*, *TNF- α* , dan

IFN- γ . Akibat produksi sitokin-sitokin tersebut, maka selanjutnya akan menstimulasi proses aktivitas sistem kaskade koagulasi darah dan menekan aktivitas *PA*. Bersamaan dengan produksi mediator-mediator tersebut, dirangsang pula aktivasi sistem kinin, komplemen, jalur asam arakhidonat (termasuk prostaglandin), pembentukan thrombin, dan konversi fibrinogen menjadi fibrin.^{7,8,9,27}

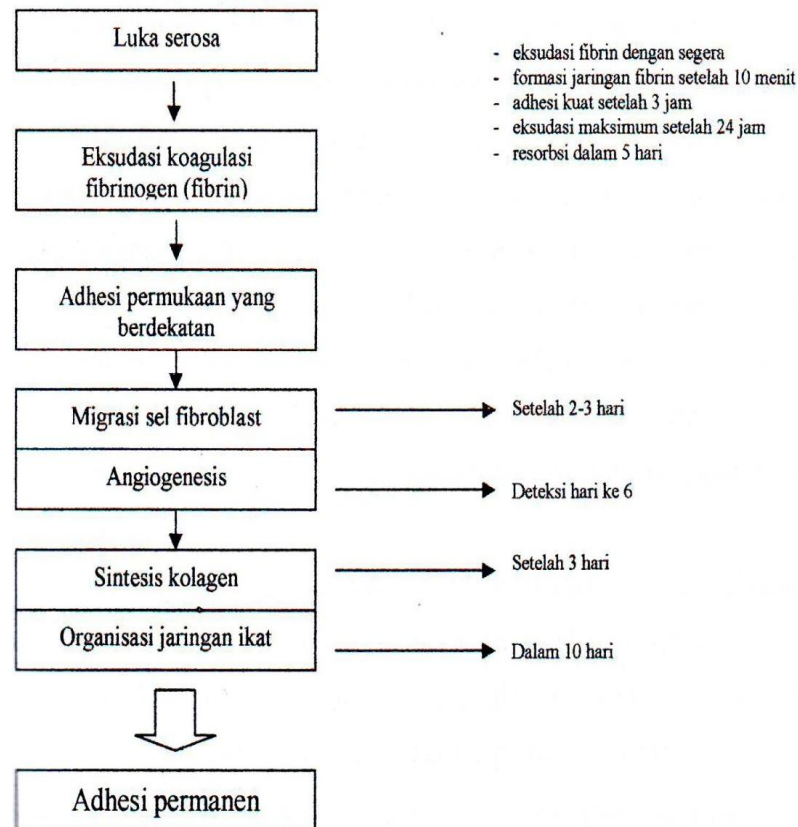
Sitokin-sitokin pro-inflamasi akan menurunkan ekspresi plasminogen aktivator peritoneal dan sebaliknya meningkatkan ekspresi inhibitornya yaitu *PAI-1*, *PAI-2*, *PAI-3*, Protease, Nexin. Hasil dari aktivitas ini melalui sistem kaskade koagulasi akan menghasilkan fibrin pada rongga peritoneal. Adanya fibrin tersebut akan merangsang pembentukan adhesi melalui peningkatan aktivitas fibroblast yang distimulasi oleh *growth factor* yaitu *PDGF* (*Platelet-derived Growth Factor*) dan *TGF- β* . Fibroblast dan juga sel-sel mesothel akan mendeposisi serabut kolagen sehingga terbentuk *fibrinous adhesion*. Oleh karena itu proses ini merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum.²³



Gambar 2.4. Ikhtisar dari tiga jalur penting yang menuju ke pembentukan adhesi. Panah tebal: efek stimulasi; panah putus-putus: efek inhibisi; *ECM*: *extracellular matrix*; *TIMP*: *tissue inhibitor of metalloproteinase*; *PA*: *plasminogen activator*; *PAI*: *plasminogen activator inhibitor*; *FDP*: *fibrin degradation product*; *TNF- α* : *tumor necrotizing factor- α* ; *INF- γ* : *interferon- γ* ; *IL*: *interleukin*.⁸

Sedangkan proses histiogenesis adalah hasil dari tahapan atau fase-fase penyembuhan peritoneum setelah integrasi jaringan peritoneum dapat dipulihkan.

Fase-fase terlihat di gambar 2.4.²³



Gambar 2.5. Histiogenesis adhesi dalam hubungannya dengan tahapan penyembuhan peritoneum.²³

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.^{23,26}

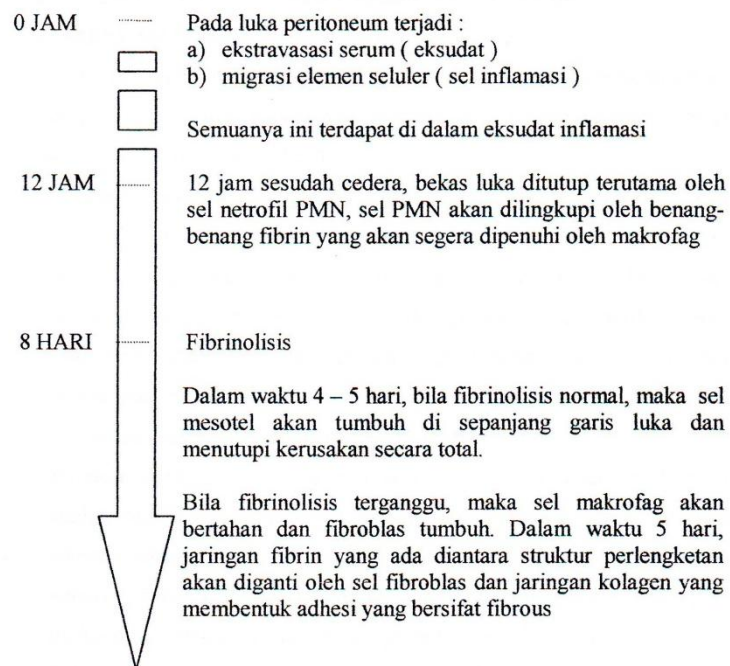
Pengaturan keseimbangan pada kedua proses tersebut dilakukan oleh peranan sitokin. Setelah sitokin-sitokin pro-inflamasi bekerja dan etiologi

penyebab inflamasi dapat diatasi, maka sitokin-sitokin tersebut akan menurun konsentrasinya di dalam peritoneum, karena tidak diproduksi kembali oleh sel-sel yang terlibat dalam inflamasi. Selanjutnya yang berperan adalah sitokin-sitokin yang memiliki fungsi sebagai anti inflamasi. Sitokin-sitokin tersebut adalah *IL-4* dan *IL-10*. Akibat peningkatan konsentrasi dan aktivitas sitokin-sitokin tersebut, maka aktivitas *plasminogen activator* akan meningkat, sedangkan *plasminogen activator inhibitor* akan dihambat aktivitasnya. Hasil akhir proses tersebut adalah proses fibrinolisis, sehingga *fibrinous adhesion* diuraikan kembali dan tidak terbentuk adhesi permanen.²³

Faktor-faktor yang mengakibatkan pengurangan aktivitas fibrinolitik termasuk diantaranya iskemia jaringan, devaskularisasi, nekrosis, *graft* atau penjahitan pada defek peritoneum. Darah di intraperitoneum serta pengeringan serosa juga akan berpengaruh. Iskemia jaringan adalah penentu dalam pembentukan adhesi intraperitoneum. Respon jaringan terhadap cedera menentukan berat atau ringannya adhesi yang terbentuk. Aktivitas *plasminogen activator* sebagai respon terhadap cedera menentukan apakah *fibrinous adhesion* dapat diresorpsi atau persisten.³³ Adanya gangguan pada aktivitas fibrinolisis ini telah diketahui sebagai penyebab terjadinya adhesi intraperitoneal dimana peranan *Plasminogen Activator Activity (PAA)* dalam proses lisisnya adhesi yang efeknya secara berlawanan dapat dihambat oleh *Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)*.²³

Pengaruh sitokin pro-inflamasi pada penekanan aktivitas *PA* yang dipengaruhi oleh meningkatnya aktivitas *PAI* juga dibuktikan oleh hasil pemeriksaan aktivitas keduanya pada cairan peritoneum para penderita setelah

operasi laparotomi. Segera setelah operasi aktivitas *PA* sangat rendah, sedangkan pada periode yang sama pula aktivitas *PAI* meningkat yang ditunjukkan oleh meningkatnya konsentrasi *PAI* saat pasca operasi. Dengan demikian proses lisis dari *fibrinous adhesion* 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 mesothelial peritoneum, endotel, dan sel-sel monosit di bawah lapisan mesothelium. Sedangkan *PA* juga dihasilkan oleh jaringan peritoneum dan dikenal dengan istilah *tPA*.^{8,26}



Gambar 2.6. Perkembangan waktu terbentuknya adhesi.²⁸

Pengaruh sitokin pro inflamasi pada penekanan aktivitas *plasminogen activator* yang dipengaruhi oleh meningkatnya aktivitas *plasminogen activator inhibitor* juga dibuktikan oleh hasil pemeriksaan aktivitas keduanya pada cairan peritoneum pada penderita setelah operasi laparotomi. Segera setelah operasi aktivitas *plasminogen activator* sangat rendah, sedangkan pada periode yang sama pula aktivitas inhibitorynya meningkat yang ditunjukkan oleh meningkatnya konsentrasi PAI saat paska operasi. Dengan demikian proses lisis dari *fibrinous adhesion* 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 mesothelial peritoneum, endotel, dan sel-sel monosit di bawah lapisan mesothelium. Sedangkan *plasminogen activator* juga dihasilkan oleh jaringan peritoneum dan dikenal dengan istilah *tissue plasminogen activator* (tPA).^{8,26}

Secara makroskopik, derajat pembentukan adhesi permanen dapat dibagi menjadi berbagai tingkatan dan dapat diklasifikasikan sebagai berikut (*Nair et al*):

Tabel 2.2. Sistem Skoring Adhesi³⁰

Grade	Deskripsi	Keterangan
0	Tidak ada adhesi	Adhesi Insustantial
1	Adhesi dengan <i>single band</i> , diantara dua visera, atau antara organ dengan dinding abdomen	
2	Adhesi dengan dua band, diantara dua visera, atau antara organ dengan dinding abdomen	Adhesi Substantial
3	Adhesi dengan lebih dari 2 band, diantara dua visera, atau antara organ dengan dinding abdomen, atau sebagian usus membentuk masa tanpa ada perlekatan dengan dinding abdomen	
4	Organ visera termasuk omentum melekat secara langsung ke dinding abdomen, tanpa melihat jumlah dan perluasan band	

2.5. Penyebab Adhesi Intraperitoneum 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:

2.5.1. Trauma Operasi

Trauma akan merangsang pembentukan eksudat inflamasi yang 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. ^{2,5,6,24,33}

2.5.2. Iskemia Jaringan

Iskemia jaringan merangsang pembentukan neovaskularisasi, termasuk adhesi di dalamnya. Keadaan ini bisa terjadi pada penjahitan, atau ligasi peritoneum, serta devaskularisasi sepanjang anastomosis usus. ^{2,5,6,24,33}

2.5.3. Infeksi, Reaksi Alergi, dan Darah

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. ^{2,5,6,24,33}

2.5.4. Benda Asing Iritatif

Reaksi benda asing yang terjadi dapat berupa adhesi, granuloma, dan akhirnya gangguan penyembuhan peritoneum. Peranan benda asing pada adhesi intraperitoneum 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.^{2,5,6,24,33}

Talk yang banyak digunakan pada sarung tangan adalah *Hydrous Magnesium Silicate* yang bersifat tidak larut dalam air, asam dingin, dan alkali. Talk masih tetap dipergunakan sewaktu mencetak sarung dengan latex, sehingga masih tetap mungkin dijumpai pada saat pembedahan. *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.^{2,5,6,23}

Kain laparotomi yang sering dicuci dan dipergunakan berulang juga berbahaya karena serat dan bulu mudah terlepas. Disamping itu detergen pencuci tersisa pada kain akan bercampur benda asing lain sewaktu dicuci. Oleh karena itu dianjurkan menggunakan “*One Time Laparotomy Pad*”.^{5,23}

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 *fibrinous adhesion* dan akhirnya menjadi adhesi permanen. Aposisi atau kontak antara dua permukaan peritoneal yang mengalami cedera akan mengakibatkan terbentuknya *fibrinous adhesion*, tidak saja pada saat operasi, namun juga hingga hari ke 3-5 paska bedah.^{2,23}

2.6. Pencegahan Adhesi 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:

2.6.1. Minimalisasi Cedera Jaringan

Peritoneum sangat mudah mengalami cedera, sehingga mengakibatkan kerusakan pada lapisan sel mesothel dan merusak jaringan ikat di bawahnya, 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.^{2,5,6,24}

2.6.2. 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.^{2,5,6,24}

2.6.3. Menghindari 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 netrofil dan pelepasan mediator lainnya, pada akhirnya proses inflamasi akan berlanjut dan aktivitas fibrinolisis dihambat.^{3,5,17,35}

2.6.4. Mencegah Timbulnya Infeksi Melalui Tindakan Asepsis dan Antiseptik, Serta Antibiotika Profilaksis

Adanya proses infeksi yang berlanjut pada peritoneum akan terus merangsang proses inflamasi dan sintesis kolagen, dan aktivitas fibrinolisis akan dihambat, sehingga terjadi adhesi yang permanen.^{6,24,35}

2.6.5. Menghindari Ileus Paralitik Berlarut Paska Bedah

Usahakan peristaltik usus cepat kembali, karena dengan Bergeraknya usus melalui proses peristaltik dan aktivitas fibrinolisis, adhesi yang temporer akan segera mengalami lisis, karena kontak antara permukaan serosa tidak terlalu lama.^{2,5,24,33}

2.6.6. Teknik Bedah Laparoskopik

Berbagai teknik untuk mencegah adhesi yang tersebut di atas dapat lebih baik dicapai dengan bedah laparoskopik. Pada bedah laparoskopik luka operasi jauh berkurang, manipulasi jaringan lebih terbatas, kekeringan jaringan dihindarkan, penggunaan benda asing sangat minimal, sarung tangan tidak

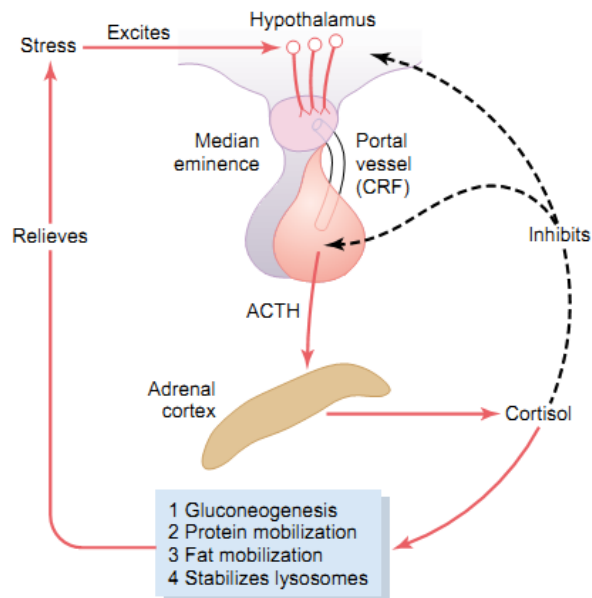
digunakan di dalam rongga peritoneum, dan pemulihan lebih cepat, sehingga akan menurunkan resiko terjadinya adhesi intraperitoneal.^{1,11,35}

2.7. Respon Stres Sistemik Pada Laparoskopi dan Laparotomi

Di dunia kedokteran saat ini perkembangan laparoskopi sudah sangat pesat. Hampir semua tindakan operasi abdomen yang sebelumnya hanya dapat dilakukan dengan laparotomi kini dapat pula dilakukan dengan laparoskopi.^{1,11} Laparoskopi berkaitan dengan berkurangnya trauma jaringan sehingga berkaitan pula dengan rendahnya respon stress sistemik¹⁰

Adhesi sebenarnya hasil sebagai konsekuensi alami dari trauma bedah dan penyembuhan. Luka operasi akan memicu beberapa reaksi yang memicu pembentukan adhesi melalui proses peradangan.^{1,2,3}

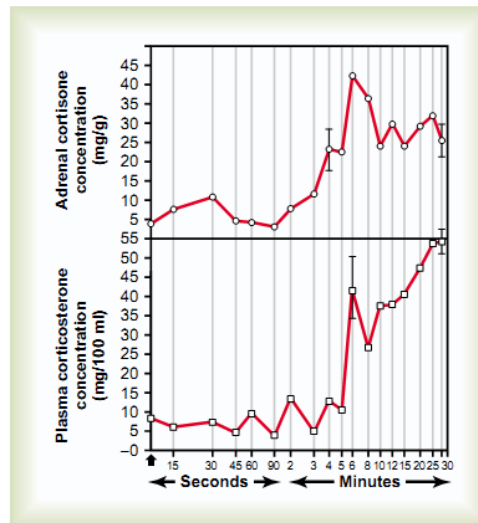
Trauma bedah merangsang serangkaian perubahan hormonal dan metabolisme yang merupakan stres respon. Operasi juga menginduksi peristiwa neurohormonal yang meliputi aktivasi sistem saraf simpatik dan stimulasi hipotalamus-hipofisis-adrenal axis awalnya. Kemudian korteks adrenal diaktifkan, mempromosikan pelepasan neurohormonal pemancar yang akan mempengaruhi intensitas nyeri pasca operasi dan durasi dari ileus pasca operasi. ACTH, katekolamin, kortisol, dan glukagon semua bermain penting peran dalam mediasi respon stres. Menanggapi sepsis dan trauma, katekolamin besar, kortisol, dan glucagons dirilis, sementara konsentrasi insulin serum menurun relatif, dan penurunan kadar insulin dalam korelasi dengan keparahan sepsis dan trauma³²



Gambar 2.7. Mekanisme regulasi sekresi glukokortikoid. ACTH, adrenocortocotropic hormone; CRF, corticotropin-releasing factor.³³

Stres akan menyebabkan hipotalamus mensekresi *Corticotropic Releasing Hormone* (CRH) dimana CRH ini akan menuju ke kelenjar pituitari sehingga akan terjadi sekresi *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) ke dalam sirkulasi darah. ACTH akan mencapai kelenjar adrenal dan menyebabkan sekresi kortisol yang menimbulkan efek antiinflamasi dan immunosupresif.³⁸

Hampir setiap jenis stress, baik fisik maupun neurogenik, dengan segera meningkatkan sekresi ACTH oleh kelenjar hipofise anterior, yang dalam waktu beberapa menit akan diikuti dengan sangat meningkatnya sekresi adenokortikal dari kortisol. Hal ini secara dramatis ditunjukkan dalam eksperimen yang diperlihatkan di gambar 2.8, dimana pembentukan dan sekresi kortikosteroid meningkat enam kali lipat pada tikus dalam 4 sampai 20 menit setelah fraktur pada kedua tulang tungkai bawah.



Gambar 2.8. Reaksi cepat dari korteks adrenal dari tikus terhadap stress yang disebabkan oleh fraktur dari tibia fibula.³⁹

Berikut ini beberapa jenis stress yang meningkatkan pelepasan kortisol:

1. Hampir semua jenis rudapaksa
2. Infeksi
3. Kepanasan atau kedinginan yang sangat
4. Injeksi norepinefrin dan obat-obat simpatomimetik lainnya
5. Tindakan pembedahan
6. Injeksi bahan yang bersifat nekrolisis di bawah kulit
7. Mengekang seekor binatang hingga tak dapat bergerak
8. Hampir setiap penyakit yang menyebabkan debilitasi³³

Stres karena trauma akan menyebabkan Hipotalamus mensekresi *Corticotropic Releasing Hormone* (CRH) dimana CRH ini akan menuju ke kelenjar Pituitari sehingga akan terjadi sekresi *Corticotrophin* / *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) ke dalam sirkulasi darah. ACTH adalah

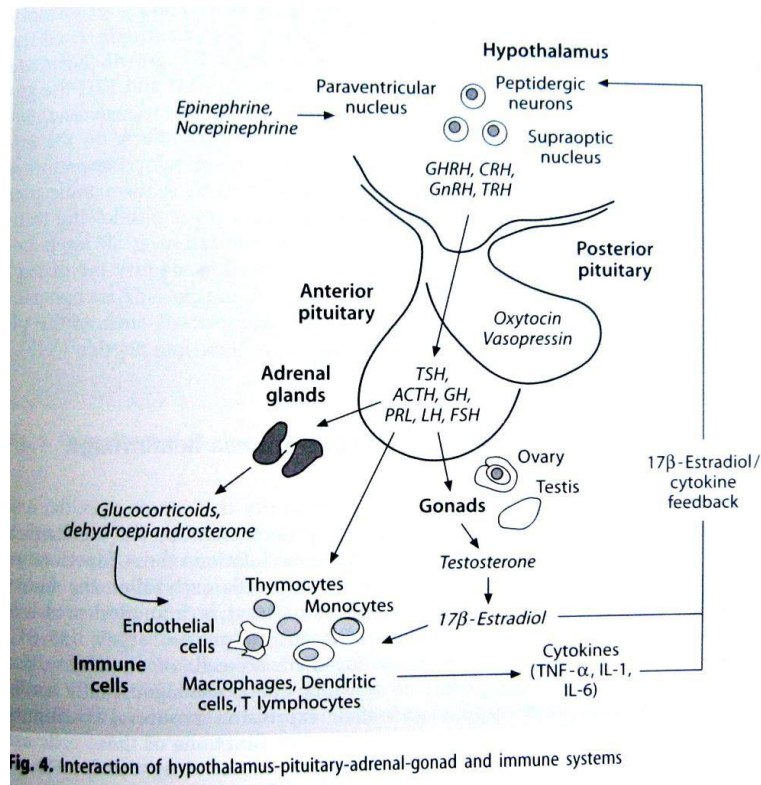
suatu *39 amino acid peptide* yang akan mencapai kelenjar Adrenal dan menstimulasi sekresi glukokortikoid sehingga kadar Kortisol yang menimbulkan efek antiinflamasi dan immunosupresif meningkat dalam sirkulasi.³⁴ Hubungan antara Hipotalamus, Pituitari dan Adrenal ini disebut sebagai HPA axis. Tindakan bedah adalah salah satu aktivator ACTH yang kuat, sehingga segera setelah tindakan bedah kadar Kortisol akan meningkat dengan cepat sebagai akibat dari stimulasi oleh ACTH. Dari nilai normal rata-rata yang berkisar 400 nmol / liter, dapat mencapai kadar puncak sampai lebih dari 1500 nmol / liter, tergantung dari beratnya trauma, dalam waktu 4 sampai dengan 6 jam.³⁴

Kortisol memiliki efek metabolik terhadap karbohidrat, lemak, dan protein. Kortisol memicu pemecahan protein dan glukoneogenesis dalam hati, penggunaan glukosa oleh sel dihambat sehingga kadar gula darah meningkat, selain itu kortisol juga memicu lipolisis. Kortisol juga memiliki efek glukokortikoid lain khususnya terkait dengan aktifitas anti inflamasi, dimana kortisol menghambat akumulasi makrofag dan netrofil ke dalam area inflamasi dan dapat mengganggu sintesis mediator inflamasi.^{33,34}

Sitokin adalah suatu grup low molecular weight protein yang terdiri dari interleukin dan interferon. Sitokin diproduksi oleh leukosit teraktivasi, fibroblast dan sel endotelial sebagai respon awal dari trauma jaringan. Sitokin memiliki peran yang penting dalam respon inflamasi akibat trauma pembedahan. Sitokin memiliki efek lokal memediasi dan menjaga respon inflamasi terhadap trauma, dan memiliki efek inflamasi sistemik. Sitokin awal yang dilepaskan akibat adanya trauma pembedahan adalah interleukin-1 dan tumour necrosis factor- α , yang

kemudian menstimuli dilepaskannya interleukin-6 yang merupakan sitokin utama dalam respon sistemik yang disebut respon fase akut.³⁵

Sistem HPA axis dan sistem imun memiliki hubungan bilateral yang berperan pada respon terhadap trauma pembedahan. IL-1 dan IL-6 dapat menstimuli sekresi ACTH dan meningkatkan pelepasan kortisol. Stimulasi terhadap HPA axis oleh IL-1 dan IL-6 merupakan suatu komponen penting terhadap respon inflamasi sistemik.³⁶



Gambar 2.9 Kontrol sekresi kortisol³⁷

Peningkatan tingkat kortisol yang tinggi menyebabkan efek merugikan pada sistem tubuh yang beragam, termasuk otot dan tulang, berat lemak, gula darah tinggi, tekanan darah tinggi, penekanan fungsi sistem imun, serta

perubahan dalam memori dan suasana hati. Belum diketahui keuntungan signifikan dari peningkatan kortisol ini. Kemungkinannya adalah bahwa glukokortikoid menyebabkan mobilisasi cepat dari asam amino dan lemak dari penyimpanan seluler, menjadikan mereka segera tersedia baik untuk energi maupun sintesis senyawa lain, termasuk glukosa, yang dibutuhkan oleh jaringan-jaringan berbeda di tubuh. Sesungguhnya telah diperlihatkan dalam sedikit contoh bahwa jaringan rusak yang kehilangan protein mendadak, dapat menggunakan asam amino baru yang tersedia untuk membentuk protein baru yang esensial untuk kehidupan sel. Selain itu, mungkin juga asam amino digunakan untuk sintesis substansi intraseluler esensial lain seperti purin, pirimidin, dan kreatinin fosfat, yang penting untuk menjaga kehidupan sel dan reproduksi sel baru.³³

Kortisol memiliki efek-efek berikut dalam mencegah atau menghambat inflamasi:

1. Menstabilkan membran lisosom, sehingga membran lisosom intraseluler lebih sulit rusak dibanding pada kondisi normal. Akibatnya jumlah enzim proteolitik yang dilepaskan akan menurun jumlahnya.
2. Menurunkan permeabilitas kapiler, kemungkinan sebagai efek sekunder dari penurunan pelepasan enzim proteolitik. Ini mencegah kehilangan plasma dalam jaringan.
3. Menurunkan baik dari migrasi dari sel darah putih dalam area inflamasi dan fagositosis dari sel yang rusak. Efek-efek ini kemungkinan akibat dari kenyataan bahwa kortisol menurunkan pembentukan prostaglandin dan

leukotrien dimana sebaliknya akan meningkatkan vasodilatasi, permeabilitas kapiler, dan mobilitas sel darah putih.

4. Kortisol menekan sistem imun, menyebabkan penurunan bermakna reproduksi limfosit, sehingga menurunkan jumlah sel T dan antibodi di area peradangan mengurangi reaksi jaringan.
5. Mengurangi demam, sebab kortisol menurunkan *IL-1* dari sel darah putih yang merupakan pembangkit utama sistem kontrol hipotalamus. Penurunan temperatur akan menurunkan derajat vasodilatasi.