

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Adhesi Peritoneal

Adhesi peritoneal adalah perlengketan abnormal antara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antara peritoneum viserale, maupun antara peritoneum viseral dengan parietal. Adhesi ini dapat menyebabkan perlengketan diantara organ-organ intraperitoneum biasanya antara omentum, lengkung usus, dan dinding abdomen. Perlengketan 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.^{1,18,27}

2.2. Klasifikasi

Berdasarkan etiologinya, adhesi peritoneal dibagi menjadi adhesi kongenital dan adhesi didapat.^{1,2,18,27} Adhesi kongenital ada sejak lahir karena abnormalitas pembentukan peritoneum secara embriologis, biasanya jarang mengakibatkan terjadinya obstruksi intestinal, kecuali pada kasus malrotasi.^{2,20} Adhesi didapat terjadi sebagai akibat respon terhadap trauma peritoneum, dibedakan menjadi adhesi pasca inflamasi dan adhesi pasca bedah (paling sering terjadi),^{1,21,27} yang disebabkan oleh iskemia, paparan infeksi atau isi usus, gesekan, pengeringan, panas, cahaya, kauter elektrik, penjahitan, dan bubuk dari sarung tangan.²⁷ 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 2. Tipe 1 (pembentukan adhesi *de novo*) jika terjadi adhesi di tempat yang sebelumnya tidak ada, 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 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).²³

Tergantung dari lokasi dan strukturnya, adhesi bisa tidak memberikan gejala sama sekali, atau menyebabkan komplikasi patologis serius seperti nyeri kronis di abdomen maupun pelvis, infertilitas pada wanita, bahkan obstruksi intestinal yang mengancam jiwa dengan angka mortalitas 4,3 – 13 %.⁷ Adhesi paska 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.^{10,17,21}



Gambar 2.1. Adhesi ²⁷

2.3. Epidemiologi

Adhesi peritoneal pasca laparotomi merupakan salah satu penyebab utama obstruksi usus. Di Indonesia, insidensi obstruksi yang disebabkan oleh adhesi peritoneal berada di posisi kedua atau ke tiga setelah hernia inguinalis dan keganasan kolon.²² Persentase obstruksi intestinal akibat adhesi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.1. Obstruksi Intestinal Akibat Adhesi Peritoneal

Peneliti	Negara	Tahun Publikasi	N	Adhesi (%)
Alibasah S ²⁵	Indonesia	2002	60	50
Kossi J ²⁹	Finlandia	2003	1118	12.34
Ohene-Yeboah M ³²	Ghana	2006	652	27.2
Foster NM ²⁸	Amerika	2006	30.583	56
Oladele AO ⁴²	Nigeria	2008	95	44
Malik AM ²⁶	Pakistan	2010	229	41

Tabel 2.2. Obstruksi Usus Halus Akibat Adhesi Peritoneal ⁴³

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

2.4. Patofisiologi Pembentukan Adhesi Peritoneum

Peritoneum, berperan untuk memperkecil gesekan antara organ dalam abdomen, sehingga memungkinkan untuk bergerak bebas. Peritoneum terdiri dari dua lapisan, parietal dan visceral. Lapisan parietal melapisi dinding anterior dan posterior rongga abdomen sedangkan lapisan visceral melapisi organ-organ visceral. Dengan luas yang setara dengan luas kulit, organ ini merupakan membran serosa terluas pada manusia.⁹ Lapisan membrana serosa dari rongga peritoneal, pleural, dan perikardial, secara embryologis asalnya sama, dibagi menjadi dua bagian secara histologis yaitu jaringan ikat (submesothel) dan mesothel. Lapisan submesothel terdiri dari *extracellular matrix* (ECM) yang tersusun dari beberapa tipe kolagen, glikoprotein, glikosaminoglikan dan proteoglikan. Difusi dan resorpsi cairan berlangsung antara stroma mesotelium dan submesotelial. Lapisan mesothel terdiri dari jaringan mesenkim longgar yang dibatasi oleh membrana basalis.^{4,8,9} Sel-sel mesothel peritoneum melapisi jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah, kolagen, limfosit, fibroblast, makrofag,

sel plasma, dan sel mast.³³ Sel-sel mesothelial mensekresi IL-1, IL-6 dan IL-8, TNF- α dan TGF- β . *Intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), asam hyaluronat dan prostaglandin juga diproduksi oleh sel-sel ini.⁴ Sel-sel mesothelial juga berperan dalam proses fibrinolisis dengan mensekresi *tissue plasminogen activator* (tPA) dan *plasminogen activator inhibitor* (PAI).^{4,8,9} 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 mungkin terlibat dalam proses angiogenesis lokal oleh karena hipoksia.⁸

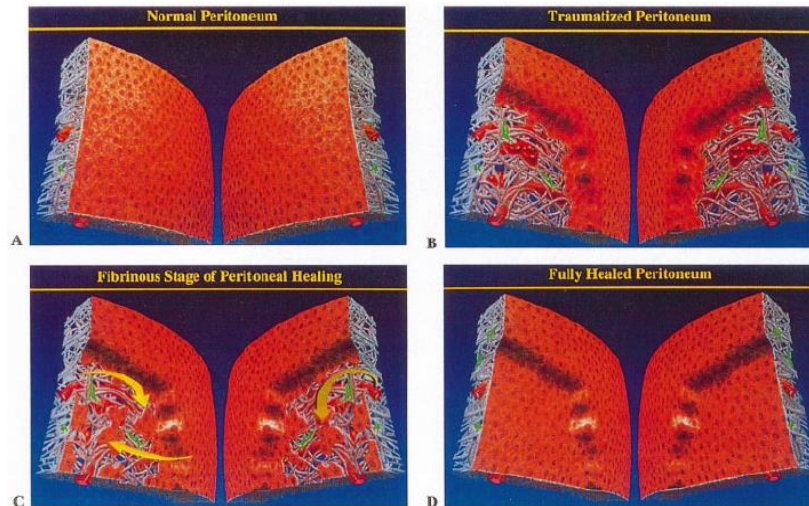
Cairan Peritoneum

Cairan peritoneum normal terdiri dari eksudat serous (rata-rata 10cc), yang variasinya tergantung dari kondisi fisiologis (siklus menstruasi) atau kondisi patologis (ascites, baik eksudat maupun transudat tergantung kepada penyebabnya).⁸ Cairan ini berperan menjaga fungsi normal dari saluran pencernaan, kandung empedu, dan pada saluran genital wanita memainkan peran penting bagi motilitas saluran fallopi dan oocyte.⁴ Melalui system limfatik, cairan peritoneum bersirkulasi secara kontinyu dalam rongga abdomen dengan cairan pleura dan sistem vaskuler.^{4,8} Cairan peritoneum normal mengandung protein plasma, protein aktif seperti sitokin dan chemokin, 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 pada proses penyembuhan peritoneum.⁸

Penyembuhan Peritoneum

Penyembuhan pada kerusakan peritoneum berbeda dengan penyembuhan pada 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-

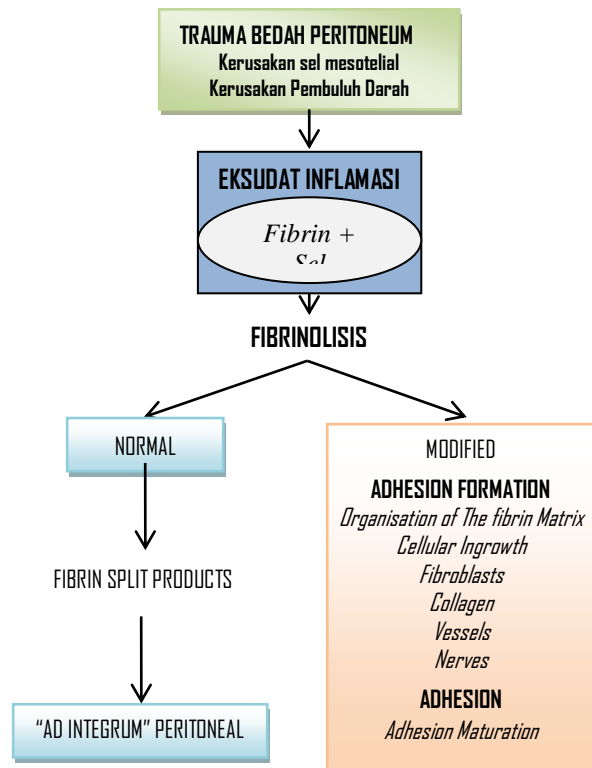
pulau sel mesothel yang kemudian akan berproliferasi membentuk lapisan-lapisan sel, sehingga luka kecil maupun besar pada peritoneum akan mengalami reepitelisasi dengan waktu yang sama cepatnya.^{2,3,8,31} Dibutuhkan waktu 5-7 hari untuk penyembuhan peritoneum parietal dan peritoneum viseral.^{2,4,8,34}



Gambar 2.2. Penyembuhan peritoneum

(A) Gambaran peritoneum. (B) Setelah terjadi cedera pada peritoneum, (C) Penyembuhan peritoneum terjadi secara primer (D) Permukaan peritoneum yang terluka mengalami re-epitelisasi dalam 5-7 hari.(Zerega dan Campeau).³⁴

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. Pembentukan adhesi dapat digambarkan dalam alur di bawah ini.²⁰



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 4-7, 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.^{4,33,34}

Segera setelah terjadi 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. Sitolin yang diproduksi adalah sitokin-sitolin pro inflamasi, antara lain: IL-1, IL-6, TNF- α . Akibat produksi sitokin-sitolin 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.^{4,7,9,32}

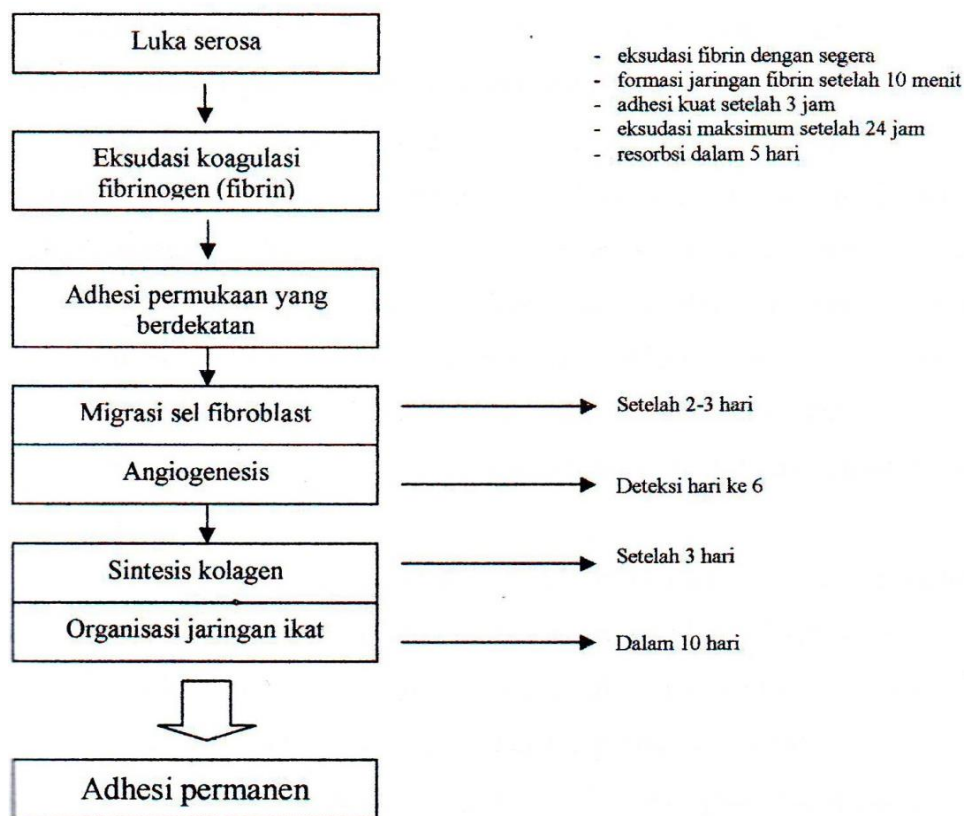
Saba dkk, dalam penelitiannya menemukan terdapat hubungan antara peningkatan kadar IL-1 dan TNF- α serum dengan derajat adhesi peritoneum pada pasien yang mengalami operasi abdomen. Sedangkan Cheong dkk menemukan konsentrasi IL-1 dan IL-6 pada cairan peritoneum 48 jam paska laparoscopi meningkat drastis, dan tingginya konsentrasi IL tersebut sangat berhubungan dengan adanya formasi adhesi.²⁴

Efek biologi utama dari IL-1 adalah merangsang sel-sel untuk memproduksi mediator inflamasi yang lain, termasuk molekul permukaan adhesi, sitokin, growth faktor, komponen ECM dan mitogen-mitogen. (Stylianou dkk., 1992).²⁴ Cheong dkk menyatakan bahwa IL-1 berperan baik dalam respon inflamasi local maupun sistemik. Lowry pada tahun 1993 menyatakan, IL-1 dan TNF- α adalah sitokin pro inflamasi yang sangat penting peranannya pada fase awal penyembuhan luka.³⁰

Sitolin-sitolin pro inflamasi akan menurunkan aktivitas plasminogen aktivator peritoneal dan meningkatkan aktivitas inhibitorynya yaitu PAI-1, PAI-2, PAI-3, Protease, Nexin. Hasil aktivitas ini melalui sistem kaskade koagulasi akan menghasilkan fibrin pada rongga peritoneal. 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*. Sebetulnya proses ini merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum.²²

Sedangkan proses histiogenesis sebenarnya adalah hasil dari tahapan atau fase-fase penyembuhan peritoneum setelah integrasi jaringan peritoneum dapat dipulihkan. Fase-fase tersebut (terlihat di gambar 2.4) :²²



Gambar 2.4. Histiogenesis adhesi dalam hubungannya dengan tahapan penyembuhan peritoneum.²²

Fase Inflamasi :

Dimulai pada hari ke-1 sampai dengan hari ke-4. Tahap ini terjadi pengaktifan kaskade koagulasi, sistim kinin, komplemen, jalur arachidonat dan prostaglandin, pembentukan thrombin, serta perubahan fibrinogen menjadi fibrin.

Fase Proliferasi :

Pada fase ini terjadi jaringan granulasi pada hari ke-3 , fibroblast bermigrasi , dan dengan pengaruh *growth factor* akan mempercepat deposisi kolagen dan ikatan antara serabut-serabut kolagen. Proses reepitelisasi juga berjalan di bawah kendali *growth factor* dan imbibisi kontak antar sel.

Fase Maturasi :

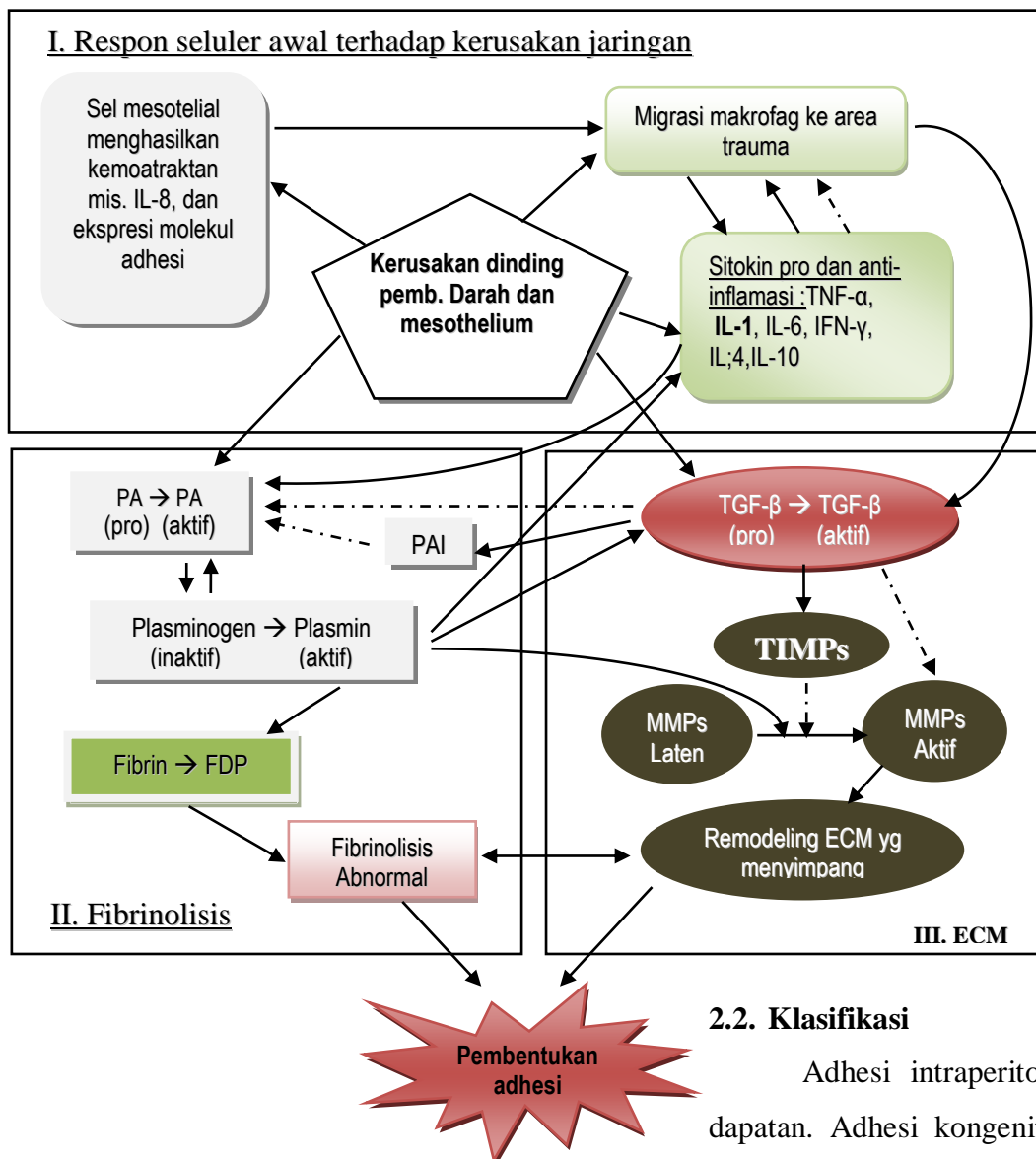
Fase ini terjadi mulai hari ke-8 sampai dengan hari ke-10 paska cedera, dan akan berakhir pada beberapa bulan kemudian sangat tergantung pada jenis jaringannya. Serabut kolagen mengalami redistribusi dan pengaturan ulang, lalu terbentuk angiogenesis pada jaringan ikat. Pada akhirnya terbentuklah jaringan adhesi permanen yang matur.¹⁷

Pada penyembuhan peritoneum terdapat hal khusus yang membedakannya dengan proses penyembuhan pada kulit, yaitu apabila proses inflamasi dan trauma fase awal telah teratasi , maka fibrin yang terbentuk akan diuraikan kembali oleh proses fibrinolisis.^{22,33}

Pengaturan keseimbangan pada kedua proses tersebut dilakukan oleh peranan sitokin. Sitokin yang berperan sebagai sitokin pro inflamasi adalah IL-1 dan IL-6. 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 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 inhibitornya* akan dihambat aktivitasnya. Hasil akhir proses tersebut adalah proses fibrinolisis, sehingga *fibrinous adhesion* diuraikan kembali dan tidak terbentuk adhesi permanen.²²

Faktor-faktor yang mengakibatkan pengurangan aktivitas fibrinolitik termasuk diantaranya iskemia jaringan, devaskularisasi, nekrosis, *graft* atau penjahitan pada defek peritoneum. Darah pada 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

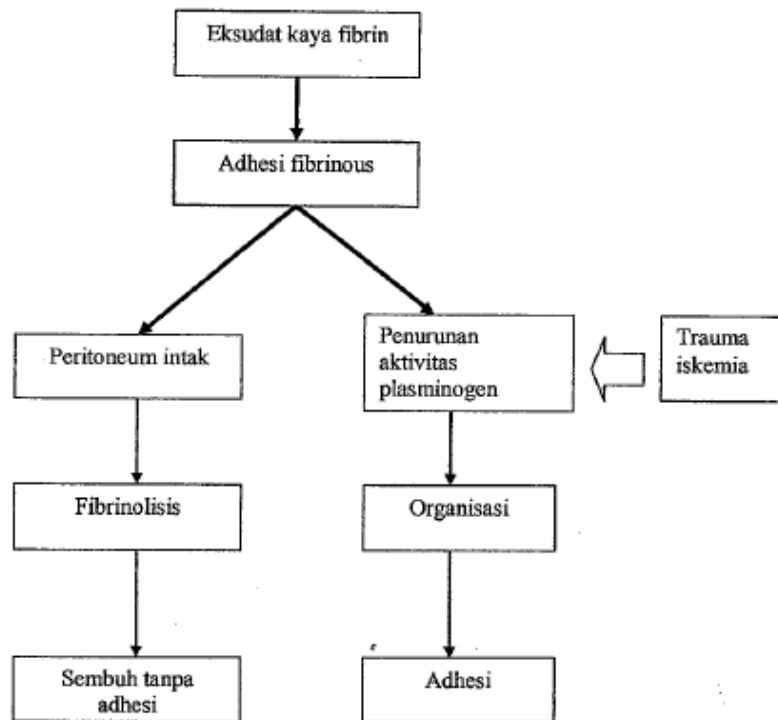


Gambar 2.5. Tiga jalur penting yang menuju ke pembentukan adhesi. Panah tebal: efek stimulasi; panah putus-putus: efek inhibisi.⁴

2.2. Klasifikasi

Adhesi intraperitoneum dibagi menjadi dua jenis, yaitu kongenital dan didapat. Adhesi kongenital ada sejak lahir karena adanya peritoneum secara embriologis, biasanya jarang terjadi. Adhesi didapat, kecuali pada kasus malrotasi, dapat dibedakan menjadi adhesi akibat inflamasi, dan adhesi akibat trauma. Adhesi kongenital yang besar adhesi didapat adalah adhesi paska bedah akibat inflamasi atau akibat cedera pada permukaan jaringan, setelah iskemia, atau trauma lainnya. Adhesi paska laparotomi terjadi pada obstruksi usus halus pada 60%-70% penderita. Seb

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 (IL-1, IL-6, TNF α). 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).²² Pengaturan keseimbangan pembentukan adhesi peritoneal dapat dilihat pada bagan di bawah ini ;



Gambar 2.6. Pengaturan keseimbangan pembentukan adhesi peritoneal.²²

Secara makroskopik, derajat pembentukan adhesi permanen dapat dibagi menjadi adhesi insubstansial yaitu adhesi yang belum mengalami fibrosis dan adhesi substansial telah mengalami fibrosis secara makroskopis. Selanjutnya derajat pembentukan adhesi dibagi menjadi berbagai tingkatan dan dapat diklasifikasikan sebagai berikut (*Nair et al*):³⁶

Tabel 2.4. Sistem Skoring Adhesi menurut Nair

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 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: ^{2,3,5,27,33}

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.

2.5.2. 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.

2.5.3. Infeksi, Reaksi Alergi, dan Darah

Pada pembedahan, infeksi dapat terjadi karena penyakit yang menjadi indikasi pembedahan itu 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.

2.5.4. 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.

Talk yang banyak digunakan pada sarung tangan adalah *Hydrous Magnesium Silicate* yang bersifat asam, tidak larut dalam air. 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.^{2,3,22}

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*".^{5,22}

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 peritoneum yang mengalami cedera akan mengakibatkan terbentuknya *fibrinous adhesion*, tidak saja pada saat operasi, namun juga hingga hari ke 3-5 pasca bedah.²

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.^{2,5,27}

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.^{2,5,10,27}

2.6.3. Menghindari Benda Asing dan Jaringan Nekrotik

Keberadaan 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.^{5,10,20}

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.^{3,27}

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.^{2,5,27}

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.^{1,10,12}

2.7. Respon Stres Sistemik Pada Laparoskopik dan Laparotomi

Di dunia kedokteran saat ini perkembangan laparoskopik sudah sangat pesat. Hampir semua tindakan operasi abdomen yang sebelumnya hanya dapat dilakukan dengan laparotomi kini dapat pula dilakukan dengan laparoskopik,

bahkan laparoscopi telah menjadi standar emas dalam beberapa kasus.^{1,12} Laparoscopi berkaitan dengan berkurangnya trauma jaringan sehingga berkaitan pula dengan rendahnya respon stress sistemik³⁵

Adhesi sebenarnya merupakan konsekuensi alami dari trauma bedah dan penyembuhan. Luka operasi akan memicu beberapa reaksi yang memicu pembentukan adhesi melalui proses peradangan.^{1,2,6}

Trauma bedah merangsang serangkaian perubahan hormonal dan metabolisme yang merupakan respon terhadap stres. Operasi juga menginduksi peristiwa neurohormonal yang meliputi aktivasi sistem saraf simpatik dan diawali oleh stimulasi poros hipotalamus-hipofisis-adrenal. 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 memainkan peran penting dalam mediasi respon stres. Menanggapi sepsis dan trauma, sejumlah katekolamin, kortisol, dan glukagon dirilis, sementara konsentrasi insulin serum secara relatif menurun, dan penurunan kadar insulin berkorelasi dengan keparahan sepsis dan trauma.³⁷

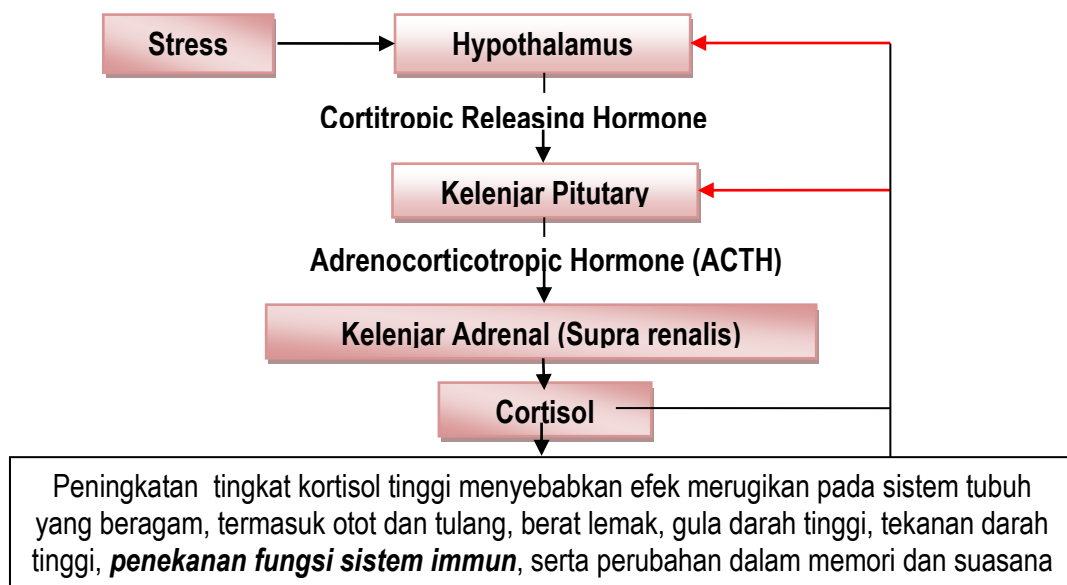
Stres akan menyebabkan hipotalamus mensekresi *Corticotropic Releasing Hormone* (CRH) dimana CRH ini akan menuju ke kelenjar pituitari sehingga akan terjadi sekresi *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) ke dalam sirkulasi darah. ACTH akan mencapai kelenjar adrenal dan menyebabkan sekresi kortisol yang menimbulkan efek antiinflamasi dan immunosupresif.³⁹ 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, akan mencapai kadar puncak sampai 1500 nmol liter, tergantung dari beratnya trauma, dalam waktu 4 sampai dengan 6 jam.³⁸

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 dalam area inflamasi dan dapat mengganggu sintesis mediator inflamasi.³⁹

Adanya gangguan pada afinitas 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).²²

Gambar 2.7. Kontrol sekresi kortisol⁴¹



2.8 Inteleukin 1 (IL-1)

Beberapa sitokin disebut sebagai interleukin karena fungsinya sebagai mediator dari leukosit, namun beberapa interleukin juga memberikan efek pada sel lain.⁴⁴ Terdapat berbagai jenis interleukin yaitu interleukin-1 sampai dengan interleukin-20 dan jumlahnya masih dapat meningkat.

Inteeukin-1 (IL-1) merupakan sitokin multifungsional dengan aktivitas yang luas pada berbagai jaringan dan merupakan mediator sel imun yang berfungsi dalam pengaturan resobsi dan formasi jaringan, juga meningkatkan sintesis prostaglandin .⁴⁴ Interleukin-1 juga merupakan mediator kunci dari respon tubuh terhadap invasi mikroba, reaksi imunologi dan cedera jaringan.⁴⁵

Efek biologis interleukin-1 dihasilkan dalam konsentrasi yang sangat kecil, bahkan dalam femtomolar (10⁻¹⁵) serta terdiri dari 2 peptida yaitu α dan β yang memiliki aktivitas yang identik.^{44,45} Interleukin-1 α terikat di membran sedangkan interleukin-1 β (IL-1 β) yang disekresikan dan ditemukan di dalam sirkulasi merupakan bentuk IL-1 terbanyak. IL-1 α dan β meningkatkan ikatan PMN dan monosit/makrofag terhadap sel endotelial, menstimulasi produksi prostaglandin E₂.⁴⁴

IL-1 selain diproduksi dari monosit atau makrofag, juga terdapat di dalam sel lain seperti pada corneal epithelium, sel mukosa mulut, sel langerhans, neutrofil, fibroblas, sel endotelial, sel B, sel T, hepatosit (sel hepar) dan keratinosit (sel utama dalam kulit).⁴⁶

Mononuclear phagocytes dapat distimulasi oleh berbagai stimulus untuk dapat menghasilkan IL-1 dalam jumlah yang besar, antara lain: mikroba, produk mikrobial, agen inflamasi dan antigen.⁴⁶

Terdapat 2 reseptor untuk IL-1, yaitu tipe I dan tipe II. Sebagian besar aktivitas IL-1 diperantarai melalui reseptor tipe I (IL-1RI) yang terdapat di dalam sebagian besar sel terutama di dalam sel endotelial, hepatosit, keratinosit, T limfosit, dan fibroblas.^{44,46} Reseptor tipe II memiliki aktivitas yang lebih sedikit, merupakan reseptor yang dapat menghambat ikatan IL-1 dengan reseptor tipe I (*decoy receptor*) dan terutama terdapat di dalam B limfosit, monosit, dan neutrofil. Inhibitor IL-1 alami yaitu IL-1 receptor antagonist (IL-1 ra), analog dengan IL-1 yang berikatan namun tidak mengaktifkan reseptor IL-1. IL-1ra menghambat kemampuan IL-1 untuk menstimulasi resorpsi dan produksi PGE₂.⁴⁴

Interleukin-1 memiliki berbagai macam fungsi pada berbagai macam tipe sel dan organ tubuh disebut juga sebagai sitokin pleiotropik. Efek lokal yang dimediasi oleh IL-1 antara lain: menstimulasi monosit dan makrofag untuk memproduksi (lebih banyak) IL-1 dan sitokin lainnya seperti *tumor necrotizing factor* (TNF) dan IL-6; menstimulasi proliferasi sel B dan meningkatkan sintesis imunoglobulin; serta menstimulasi sel T untuk memproduksi sitokin.⁴⁴

Interleukin-1 dapat mengaktivasi *adenylate cyclase* yang akan meningkatkan level cAMP kemudian mengaktifkan protein kinase A, memicu

nuclear factor yang berfungsi sebagai aktivator transkripsi gen serta dapat juga memicu sintesis enzim yang mengaktivasi prostaglandin.^{45,46} Interleukin-1 pada tahun 1940-an disebut pirogen endogenus karena kemampuannya untuk memicu demam, namun kini interleukin-1 juga dapat disebut sebagai leukocytic endogenous mediator dan *lymphocyte-activating factor*, *osteoclast activating factor* dan hemopoietin .⁴⁵ IL-1 menginduksi sintesis dan sekresi prostaglandin oleh sel endotelial dan sel otot halus sehingga menyebabkan kontraksi otot polos dan konstiksi pembuluh darah serta mengatur adhesi sel molekul, menyebabkan produksi mekanisme pertahanan yang efektif terhadap bakteri, jamur dan parasit.^{44,45}

Aktivitas IL-1 bergantung dari besarnya konsentrasi, pada konsentrasi yang rendah berfungsi sebagai imunoregulator dengan berfungsi sebagai aktivator poliklonal yang memfasilitasi proliferasi CD4+ limfosit T dan diferensiasi serta pertumbuhan limfosit B kemudian menstimulasi berbagai sel untuk memberikan respon imun.⁴⁶

IL-1 yang diproduksi dalam jumlah banyak menimbulkan efek endokrin dan terdapat dalam sirkulasi darah perifer, sebagai contoh dapat menyebabkan demam dan menyebabkan pembentukan fase akut. Inhibitor alami IL-1 menghambat aktivitas IL-1, contohnya adalah kortikosteroid dan prostaglandin yang dapat menekan sekresi IL-1.⁴⁶