

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

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

Adhesi peritoneal pasca operasi daerah abdomen dan pelvis adalah konsekuensi alamiah dari iritasi peritoneum oleh karena infeksi maupun trauma bedah serta proses penyembuhan, dan menjadi penyebab utama morbiditas. Adhesi peritoneal mengakibatkan beberapa komplikasi yang banyak terjadi pasca prosedur pembedahan dan merupakan masalah yang serius.<sup>1,4,6</sup> Sebagian besar pasien tidak mengalami gejala klinis yang berarti, tetapi bagi yang lain, adhesi ini merupakan penyebab dari masalah dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>1,3</sup> Lebih dari 34% dari pasien bedah dirawat kembali di rumah sakit oleh karena kondisi yang secara langsung atau mungkin terkait dengan adhesi. Angka kematian berkisar antara 4,6 – 13%.<sup>7</sup> Adhesi peritoneal yang berat mempengaruhi kualitas hidup jutaan orang, 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.<sup>1,2,3,6,9</sup>

Penyebab terbanyak adhesi peritoneal adalah tindakan laparotomi, tindakan operasi yang lama, atau komplikasi intraoperatif meliputi trauma pada usus, kandung kemih, ureter, dan adanya perdarahan.<sup>3</sup> Adhesi peritoneal setelah operasi daerah abdomen dan pelvis terjadi hampir pada 95% kasus dan lebih dari 40% kasus obstruksi usus akibat adhesi intraperitoneum, 60-70% terjadi pada usus halus. 1% diantaranya terjadi pada tahun pertama, jika dilakukan operasi, risiko kekambuhannya juga tinggi berkisar antara 8,7%-53%.<sup>2,3,10,35</sup> Adhesi peritoneal selain menyebabkan komplikasi sebagaimana tersebut di atas, juga memberikan beban sosioekonomi yang berat.<sup>1,3</sup>

Adhesi peritoneal merupakan proses dengan banyak sel terlibat, memiliki vaskularisasi yang baik, terdapat invasi. Sel inflamasi mononuklear dapat dideteksi pada adhesi peritoneal yang persisten, bukan sebagai proses dari

jaringan parut yang inert dan avaskuler. Hoshino et al, dalam eksperimennya memperlihatkan bahwa makrofag memicu adhesi peritoneal sebagai suatu respon imun dalam rongga peritoneal.<sup>7</sup>

Migrasinya sel PMN, monosit, dan leukosit ke peritoneum dan rongga peritoneal merupakan konsekuensi langsung dari trauma peritoneal. Sel-sel ini mengumpulkan beberapa mediator (misalnya : IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ ), yang mengawali aktivasi dari kaskade ekstrinsik yang menghasilkan matriks fibrin sementara yang pada akhirnya akan terbentuk adhesi.<sup>7</sup> Pada proses penyembuhan normal di 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 mengakibatkan kadar PAA menjadi rendah, tetapi akan meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species (ROS)* 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-1 (IL-1), IL-2, IL-6, *Tumor Necrosing Factor (TNF)- $\alpha$*  yang memacu terjadinya adhesi 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)- $\beta$* . 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 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.<sup>2,4</sup>

Akhir-akhir ini, teknik bedah laparoskopi telah menjadi bagian dari tindakan bedah yang rutin dikerjakan. Teknik bedah ini dapat diterima berdasarkan kenyataan bahwa:

1. Hospitalisasi dan pemulihan lebih singkat dan cepat.
2. Dengan menghindari laparotomi median, irisan yang dibuat lebih kecil, trauma operasi minimal, dapat menurunkan insiden hernia dan adhesi pasca operasi.
3. Secara kosmetik lebih baik.<sup>35</sup>

Pendekatan tindakan bedah (laparotomi versus laparoskopi) memainkan peran penting dalam pembentukan adhesi. Pada kebanyakan prosedur abdomen, pendekatan laparoskopi terkait dengan insiden adhesi peritoneal post operatif yang secara signifikan lebih rendah.<sup>1</sup> Intervensi laparoskopik memperlihatkan adanya penurunan angka morbiditas pasca operasi.<sup>35</sup> 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.<sup>12</sup>

Sejak diperkenalkannya pendekatan laparoskopik, semakin banyak penelitian tentang kompetensi dan respon stress imunologis untuk menerangkan keuntungan yang diperoleh dalam tehnik minimal invasif.<sup>35</sup> Brokelman dkk. 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>1,11</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>35</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>14</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>14,18</sup>

Dalam penelitian ini, IL yang diperiksa adalah IL-1 $\alpha$  dengan alasan sampel berupa biological fluid ( cairan peritoneum ), dekat dengan organ yang dilakukan sayatan dan abrasi, juga Elisa kit yang tersedia dapat diterapkan pada sampel serum, plasma maupun cairan biologis. IL ini dalam konsentrasinya kecil sudah dapat menimbulkan efek biologis, banyak diproduksi dari membrane sel mesotel, mudah terstimulasi baik oleh trauma local maupun sistemik .<sup>44,47</sup> Untuk interleukin anti inflamasi atau pro inflamasi yang lain tidak disertakan / dipilih karena keterbatasan biaya, waktu dan reagen.

## **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 bahwa pada prosedur operasi laparoskopi, adhesi intra peritoneal 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 dilihat dengan parameter kenaikan kadar kortisol dan kenaikan kadar IL-1 pada laparotomi dan laparoskopi abdomen ?

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

1. Apakah terdapat perbedaan kadar kortisol yang lebih tinggi pada kelinci yang dilakukan laparotomi dibandingkan dengan yang dilakukan laparoskopi?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-1 yang lebih tinggi pada kelinci yang dilakukan laparotomi dibandingkan dengan yang dilakukan laparoskopi?

3. Apakah terdapat perbedaan derajat adhesi yang lebih tinggi pada kelinci yang dilakukan laparotomi dibandingkan dengan yang dilakukan laparoskopi?
4. Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kortisol dengan kadar IL-1 pada kelinci yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi?
5. Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-1 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 secara laparotomi dan laparoskopi pada kelinci dengan tingkat adhesi peritoneal dengan parameter kenaikan kadar kortisol dan kenaikan kadar IL-1.

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

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

### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini dilakukan untuk pengembangan ilmu bedah terutama bedah laparoskopi, dimana tindakan tersebut akan memberikan komplikasi adhesi peritoneal yang lebih rendah dibanding dengan laparotomi.
2. Apabila prosedur operasi dengan laparoskopi lebih menurunkan tingkat respon imun terhadap stress sehingga menurunkan resiko terjadinya adhesi maka akan memperluas indikasi beberapa prosedur operasi dengan laparoskopi sebagai gold standar

### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Jurnal	Judul	Kesimpulan
Schippers E, Tittel A, Ottinger A, Schumpelick V. <sup>16</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>14</sup>	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. <sup>15</sup>	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.
Y.C. Cheong, S.M. Laird, J.B. Shelton, W.L. Ledger, T.C.Li, and I.D. Cooke <sup>30</sup>	Human Reproduction Vol. 17, No.4, pp. 1039-1045, 2002	The Correlation of Adhesions and Peritoneal Fluid Cytokine Concentration : a pilot study	Level IL-1 dalam cairan peritoneal 48 jam pasca operasi meningkat secara signifikan pada pasien yang terdapat reformasi adhesi
Xuan Wu <sup>24</sup>	The role of peritoneal mesothelial cells and the inflammatory response in peritoneal fibrosis, Chapter 4, University of Edinburgh 2011	Interaction between PMC (Peritoneal Mesothelial Cell) and Cytokines (IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) in Peritoneal Fibrosis – in vitro model	Pemberian Sitokin IL-1 berefek paling signifikan dalam meningkatkan LOX- mRNA (ekspresi PMC) dibanding Sitokin yang lain.
Harjai MM, Kumar A. <sup>19</sup>	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. <sup>12</sup>	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 CO <sub>2</sub> menyebabkan inflamasi sedang & pembentukan adhesi lebih sedikit.

Dari penelitian-penelitian tersebut, belum pernah ada yang menghubungkan korelasi antara kenaikan kadar kortisol darah sebagai respon terhadap stress dan kenaikan kadar IL-1 dengan terjadinya adhesi intraperitoneal pasca operasi laparoskopi dan laparotomi