

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Adhesi intraperitoneum adalah perlengketan fibrosa (jaringan ikat) yang abnormal diantara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antara peritoneum viserale, maupun antara peritoneum visceral dengan parietal. Adhesi tersebut dapat menyebabkan perlengketan diantara organ-organ intraperitoneum, baik antara usus yang berdekatan maupun perlengketan antara usus dengan dinding abdomen.¹

Adhesi intraperitoneum dibagi menjadi adhesi kongenital dan adhesi didapat. Adhesi kongenital ada sejak lahir karena abnormalitas pembentukan peritoneum secara embriologis, biasanya jarang mengakibatkan terjadinya obstruksi intestinal kecuali pada kasus malrotasi. Adhesi didapat dapat dibedakan menjadi adhesi akibat inflamasi, dan adhesi pasca bedah. Sebagian besar adhesi adalah adhesi pasca bedah. Adhesi pasca bedah adalah akibat dari adanya cedera pada permukaan jaringan. Setelah insisi, kauterisasi, jahitan, iskemia, atau trauma lainnya.²² Adhesi pasca laparotomi mengakibatkan obstruksi usus halus pada 60%-70% penderita. Weibel melaporkan angka kejadian adhesi intra peritoneum setelah laparotomi sekitar 65% - 69%. Sebanyak 93% pasien yang pernah menjalani minimal satu kali operasi abdominal akan mempunyai adhesi pasca bedah.²

2.2. EPIDEMIOLOGI

Adhesi intraperitoneum pasca 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. Proporsi obstruksi intestinal akibat adhesi dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2. Prosentase obstruksi intestinal karena adhesi ^{8,23}

Peneliti	Negara / kota	Tahun Publikasi	N	Adhesi (%)
McEntee G	Inggris	1987	228	32
Fuzun M	Turki	1991	582	44
Sourkati EO	Sudan	1996	239	21
Adesunkanmi AR	Nigeria	1996	142	41,5
Jastaniah S	Saudi Arabia	1996	56	57,1
Ivarsson ML	Swedia	1997	57	60
Sinha S	India	2002	107	27,1
Alibasah S	Indonesia	2002	60	50

2.3. PATOGENESIS PEMBENTUKAN ADHESI

Penyembuhan peritoneum berbeda dengan penyembuhan kulit. Reepitelisasi kulit akan melalui tahapan proliferasi sel-sel epitel dari perifer menuju ke bagian tengah luka, sedangkan pada peritoneum mesotelialisasi akan terjadi secara simultan, dan tidak tergantung pada besarnya luka, dengan sel mesotel baru yang tumbuh dari pulau-pulau sel mesotel yang kemudian akan berproliferasi membentuk lapisan-lapisan sel. Sehingga luka kecil maupun besar pada peritoneum akan mengalami

repetelisasi dengan waktu yang sama cepatnya, sekitar 5-6 hari untuk peritoneum parietal dan peritoneum viseral.²⁴ 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.

Cavum peritoneum merupakan rongga yang terbentuk di antara peritoneum parietal dan peritoneum visceral. Peritoneum membentuk suatu membran serosa yang paling luas di dalam tubuh. Peritoneum dibagi menjadi dua bagian secara histologi yaitu jaringan ikat dan mesothel. Jaringan ikat atau jaringan sub mesothel terdiri dari matriks ekstra seluler yang terdiri dari glikoprotein, glikosaminoglikan, proteoglikan, kolagen, fibroblast, macrofag dan sel mast, serta jaringan lemak. Di sub serosa terdapat pembuluh darah, saraf dan limfatik. Lapisan mesothel terdiri dari jaringan mesenkim longgar yang dibatasi oleh membrane basement. Sel-sel di lapisan mesothel dapat memproduksi molekul-molekul adhesi, sitokin khemotaktik dan interleukin seperti *tumour necrosis factor* (TNFa) dan *transforming growth factor* (TGF β). Sel-sel mesothel mengandung *plasminogen activator* (PA) yang berperan dalam proses fibrinolitik, dan juga mengandung *plasminogen activator inhibitor* (PAI) yang menghambat proses fibrinolisis dengan cara menghambat aktivitas PA. Sel – sel mesothel dan sub mesothel mengekspresikan *protease* dan *protease inhibitor* seperti *matrix metalloproteinase* yang dapat mempengaruhi proses fibrinolisis dan remodeling.²⁰

Cairan peritoneum terdiri dari eksudat serous (rata-rata 10cc), yang jumlahnya tergantung dari kondisi fisiologis (siklus menstruasi) atau kondisi patologis (ascites). Cairan peritoneum normal mengandung protein plasma, protein aktif seperti sitokin dan chemokin (interleukin, TGF β , TNF α), sel-sel makrofag, sel-sel free floating mesothel, limfosit dan sel polimorphonuclear.²⁰ Sel-sel mediator pada cairan peritoneum ini berperan aktif pada proses penyembuhan peritoneum. Sel-sel mesotel peritoneum melapisi jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah, kolagen, limfosit, fibroblast, makrofag, sel plasma, dan sel mast.²⁵ Sel mesotel akan mensekresikan Interleukin-1, Interleukin (IL)-6, IL-8, TNF- α , dan TGF β . Sel mesotel juga ikut berperan dalam proses fibrinolitik dengan mensekresikan *tissue plasminogen activator* (TPA) dan PAI. Sel-sel mesotel juga dapat menghasilkan asam hyaluronat dan prostaglandin.²⁶

Tempat pertama terjadinya adhesi adalah pada permukaan peritoneum. Permukaan peritoneum yang sangat mudah rusak dan kecepatan remesoteliasasi 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.²²

Komponen seluler penting dalam proses penyembuhan peritoneum antara lain adalah leukosit peritoneum, sel mesothel dan makrofag. Proses penyembuhan peritoneum ditandai dengan infiltrasi seluler dan respon sel mesotel pada daerah cedera. Sebagai respon dari cedera, sel-sel pada peritoneum seperti makrofag dan sel mesotel 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 mesotelial akan mulai menutupi makrofag peritoneum 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 mesotel. Sedangkan pada cairan peritoneum, sejak hari ke lima, sel yang terbanyak adalah makrofag. Sel-sel mesotel 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.²⁶

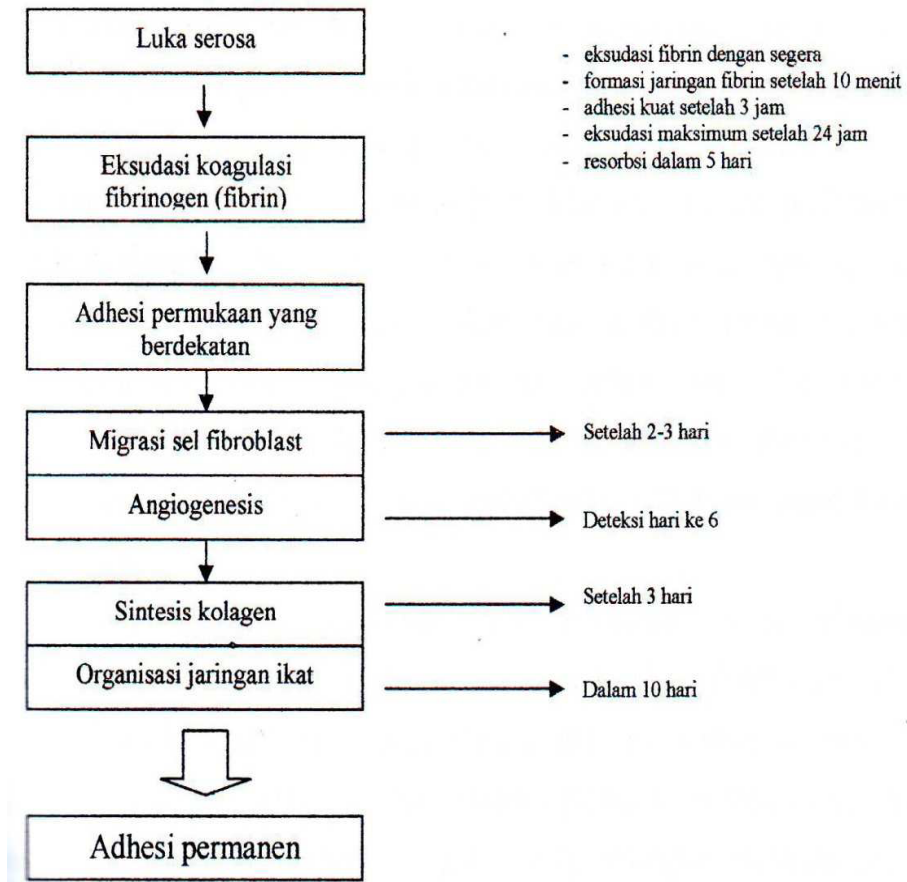
Cedera pada lapisan sel mesotel akan mengakibatkan pelepasan berbagai sitokin dan mediator awal inflamasi oleh sel-sel mesothelium peritoneum maupun endotel pembuluh darah yang terluka. Sitokin yang diproduksi adalah sitokin-sitokin pro inflamasi, antara lain; IL-1, TNF- α , dan IL-6. Akibat produksi sitokin-sitokin tersebut, maka selanjutnya akan menstimulasi proses aktivitas kaskade sistem 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 fibrin²⁷

Sistem kinin dan prostaglandin akan menstimulasi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas kapiler, fagositosis bakteri dan benda asing lainnya oleh sel-sel PMN

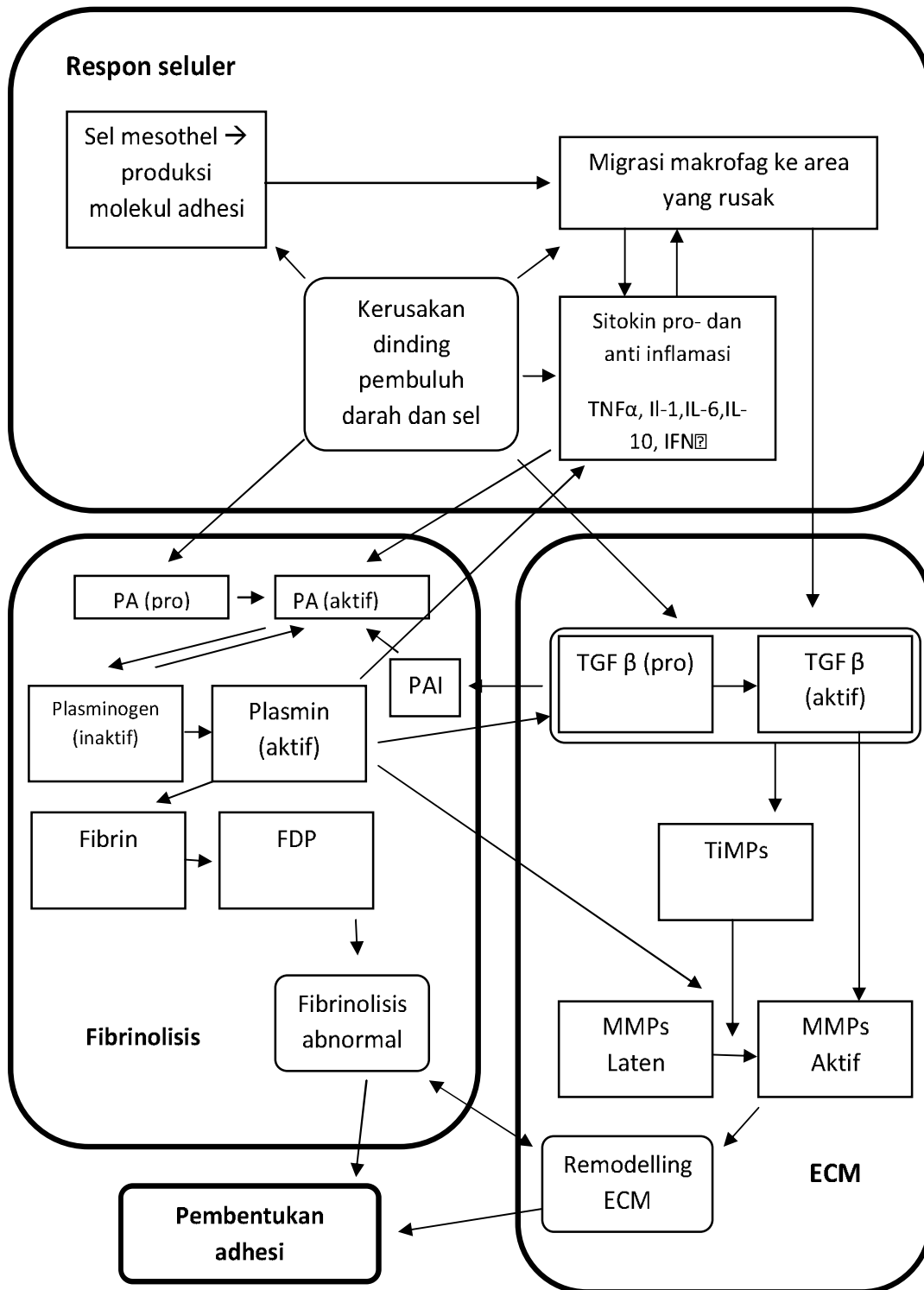
dalam 24-48 jam, dan merangsang migrasi makrofag dan monosit melalui kemoatraktan sehingga proses debridement dan inflamasi menjadi sempurna.²⁷

Sitokin-sitokin pro inflamasi akan menurunkan aktivitas plasminogen peritoneum-aktivator dan meningkatkan aktivitas inhibitornya yaitu (PAI-1,2,3, Protease, Nexin). Hasil dari aktivitas ini melalui sistem kaskade koagulasi akan menghasilkan fibrin pada rongga peritoneum. 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 mesotel akan mendeposisi serabut kolagen sehingga terbentuk fibrinous adhesion. Oleh karena itu proses ini sebetulnya merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum.²⁷ Proses histiogenesis adalah hasil dari tahapan atau fase-fase penyembuhan peritoneum setelah integrasi jaringan peritoneum dapat dipulihkan.

Fase-fase penyembuhan peritoneum terlihat di gambar berikut ini.²⁷



Gambar 1. Histiogenesis adhesi dalam hubungannya dengan tahapan penyembuhan peritoneum.²⁷



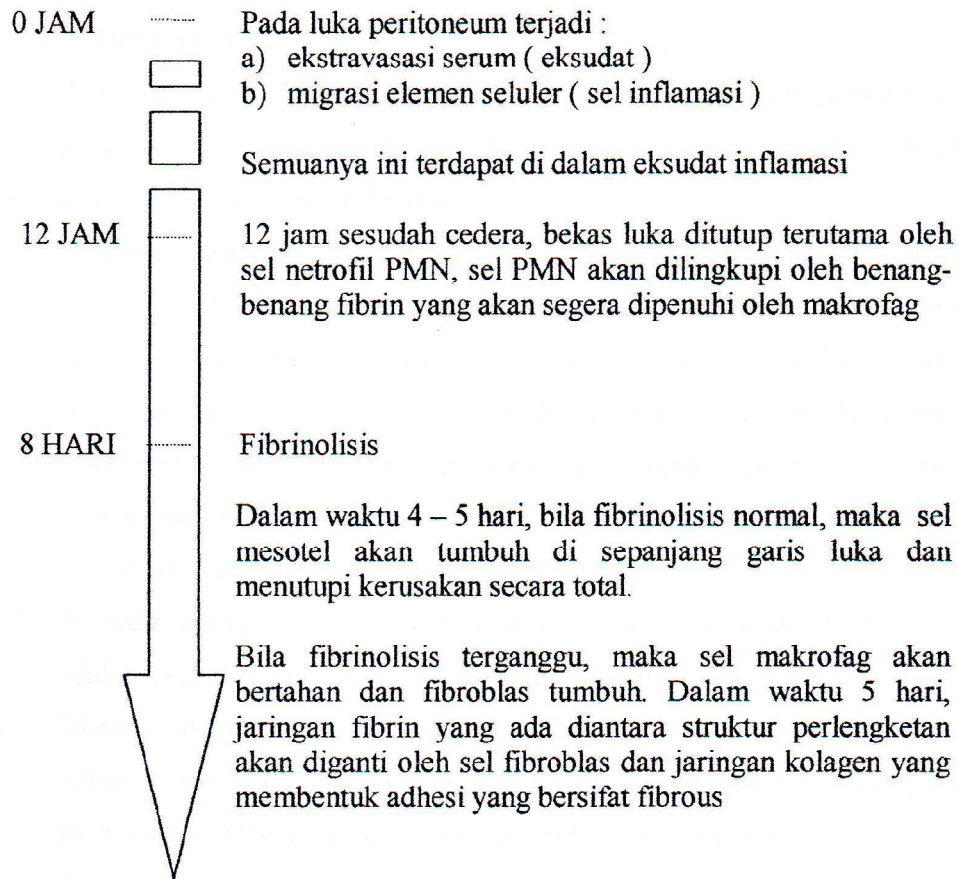
Gambar 2. Patogenesis proses adhesi (Cheong dkk)²⁸

Proses penyembuhan peritoneum berbeda 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.²⁷ Pengaturan keseimbangan pada kedua proses tersebut dilakukan oleh peranan sitokin. 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 PA akan meningkat, sedangkan PAI akan dihambat aktivitasnya. Hasil akhir proses tersebut adalah proses fibrinolisis, sehingga fibrinous adhesion diuraikan kembali dan tidak terbentuk adhesi permanen.^{20,27}

Faktor-faktor yang mengakibatkan pengurangan aktivitas fibrinolitik termasuk 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 PA sebagai respon terhadap cedera menentukan apakah fibrin adhesi dapat diresorpsi atau persisten.²⁵

Pengaruh sitokin proinflamasi 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-operatif. 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 mesotelial peritoneum, endotel, dan sel-sel monosit di bawah lapisan mesotelium. Sedangkan PA juga dihasilkan oleh jaringan peritoneum dan dikenal dengan istilah tissue plasminogen activator (tPA).²⁷



Gambar 3. Perkembangan waktu terbentuknya adhesi²⁷

Secara makroskopik, derajat pembentukan adhesi permanen dapat dibagi menjadi berbagai tingkatan sesuai klasifikasi Nair dkk (di sitasi dari Portilla dkk) :

Tabel 3. Sistem Skoring Adhesi (Nair dkk)²⁹

Grade	Deskripsi	Keterangan
0	Tidak ada adhesi	Insubstantial
1	adhesi dengan single band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen	Insubstantial
2	adhesi dengan dua band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen	Substantial
3	adhesi dengan lebih dari 2 band, diantara dua viscera, atau antara organ dengan dinding abdomen, atau sebagian usus membentuk masa tanpa ada perlekatan dengan dinding abdomen	Substantial
4	Organ viscera melekat secara langsung ke dinding abdomen, tanpa melihat jumlah dan perluasan band	Substantial

2.4. PENYEBAB ADHESI INTRAPERITONEUM PADA PEMBEDAHAN

Trauma dan inflamasi akan meningkatkan risiko terjadinya adhesi intraperitoneum. Hal-hal yang akan meningkatkan respon inflamasi antara lain adalah sebagai berikut :^{10,22,27}

2.4.1. Trauma Operasi. Trauma akan merangsang pembentukan eksudat inflamasi yang pada akhirnya akan berlanjut pada proses pembentukan adhesi temporer dan permanen. Trauma operasi antara lain disebabkan oleh tehnik operasi

yang kurang baik, instrumen bedah, abrasi, kekeringan, iritasi kimiawi, dan perubahan temperatur, misalnya pada penggunaan kauter selama operasi.

2.4.2. Iskemia Jaringan. Pembentukan adhesi dipengaruhi oleh proses iskemia jaringan dan jaringan nekrotik pada peritoneum. Neovaskularisasi dan adhesi akan terbentuk pada iskemia. Hal-hal yang dapat menyebabkan iskemia antara lain adalah trauma penjahitan, atau ligasi peritoneum, serta devaskularisasi sepanjang anastomosis usus.

2.4.3. Infeksi, reaksi alergi, dan darah. Infeksi dapat disebabkan karena penyakit yang menjadi indikasi operasi sendiri maupun akibat dari komplikasi pembedahan. 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. Hal-hal tersebut memacu respon inflamasi yang mengakibatkan pembentukan adhesi.

2.4.4. Benda Asing Iritatif. Benda asing yang tertinggal saat laparotomi dapat merangsang pembentukan adhesi. 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 adalah talk 50%, benang kain laparotomi 25%, 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 tidak larut dalam air, asam dingin, dan alkali. 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*”. *Starch* (Con 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.

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 adhesi fibrinous dan akhirnya menjadi adhesi permanen. Aposisi atau kontak antara dua permukaan peritoneum yang mengalami cedera akan mengakibatkan terbentuknya adhesi fibrous, tidak saja pada saat operasi, namun juga hingga hari ke 3-5 pasca bedah.²²

2.5. PENCEGAHAN ADHESI INTRAPERITONEUM

Adhesi yang permanen dapat dicegah dengan menggunakan teknik pembedahan yang baik. Teknik bedah untuk mencegah adhesi adalah sebagai berikut:^{9,10,22.}

- 2.5.1. Mencegah timbulnya infeksi melalui tindakan aseptis 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.
- 2.5.2. Minimalisasi cedera jaringan. Kerusakan pada lapisan sel mesotel dan jaringan ikat di bawahnya akan menimbulkan respon inflamasi, dan menurunkan aktivitas fibrinolisis. Penanganan jaringan secara gentle, hemostasis yang baik, pemakaian kasa lembab dan menghindari kasa kering, akan dapat meminimalkan cedera pada peritoneum.
- 2.5.3. Hindari 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 neurophil dan pelepasan mediator lainnya, dan pada akhirnya proses inflamasi akan berlanjut dan aktivitas fibrinolisis dihambat.
- 2.5.4. Jahitan peritoneum. Penjahitan peritoneum dapat menginduksi terbentuknya adhesi. Penjahitan peritoneum dapat 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.

2.5.5. Hindari ileus paralitik berlarut pasca 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.

2.5.6. Teknik 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 pasien lebih cepat sehingga mobilisasi pasien menjadi lebih cepat pula. Kekurangan teknik ini adalah tidak semua kasus operasi bisa dilakukan dengan teknik bedah laparaskopi.

2.6. TERAPI ADJUVAN UNTUK MENCEGAH ADHESI PASCA BEDAH

Terapi adjuvan dibedakan menjadi dua kategori, yang pertama ialah dengan memberikan obat-obatan yang akan merubah kaskade inflamasi pro adhesi, dan yang kedua ialah dengan memisahkan permukaan serosa pada tahap-tahap awal proses penyembuhan luka dengan pemberian barrier.^{22,25}

Mekanisme untuk mengurangi pembentukan adhesi adalah:¹⁰

1. mengurangi respon inflamasi awal serta pengeluaran eksudasi

2. menghambat koagulasi
3. mempercepat fibrinolisis
4. memisahkan permukaan yang terlapisi fibrin secara mekanis,
5. mengurangi proliferasi fibroblastik.

Secara garis besar terapi ajuvan tersebut dapat berupa:

- 2.6.1. Fibrinolitik. Enzim-enzim fibrinolitik serta tissue plasminogen activator pada hewan percobaan dapat mengurangi adhesi intraperitoneum. Penggunaan obat-obatan fibrinolitik akan mengakibatkan komplikasi pendarahan, meskipun *recombinan tissue plasminogen activator* (rtPA) yang diberikan secara lokal akan mengurangi adhesi tanpa meningkatkan angka komplikasi. Pemakaian rtPA pada kelinci percobaan dapat mengurangi adhesi, namun efektifitas serta keamanan obat ini terhadap manusia masih harus diteliti.²²
- 2.6.2. Barrier anti adhesi. Barrier yang digunakan pada saat proses pembedahan laparotomi akan mencegah terjadinya adhesi permanen di antara permukaan peritoneum. Di pasaran telah beredar berbagai jenis barrier dari berbagai bahan.^{14,15} Sebuah laporan uji klinis multisenter di Amerika Serikat menunjukkan bahwa asam hyaluronat secara signifikan aman dan efektif untuk menurunkan insidensi, luasnya, dan beratnya adhesi pasca bedah dibandingkan dengan standar teknik pembedahan mutakhir.¹⁴⁻¹⁷
- 2.6.3. *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs). NSAID merubah metabolisme asam arachidonat dengan merubah aktivitas siklooksigenase, mencegah terbentuknya produk radang termasuk prostaglandin dan

tromboxane. NSAID akan menurunkan permeabilitas vaskuler, menurunkan agregasi trombosit serta koagulasi, serta menguatkan kerja makrofag dengan cara menghambat prostaglandin dan tromboxane. Pada beberapa penelitian, NSAID dapat menghambat terbentuknya adhesi intraperitoneum, namun efek penghambatannya tergantung pada dosis, sehingga dengan semakin tingginya dosis semakin besar pula efek sampingnya.^{10,22} Ketorolac tromethamine adalah NSAID yang sering digunakan di klinik.

- 2.6.4. Glukokortikoid dan antihistamin. Kortikosteroid merubah respons inflamasi dengan menurunkan permeabilitas vaskuler dan pelepasan sitokin serta faktor kemotaktik. Antihistamin sering dipergunakan bersama dengan glukokortikoid dan menghambat proliferasi fibroblas. Efek penghambatan adhesi kedua obat ini masih beragam. Efek samping berupa immunosupresi dan memperlambat penyembuhan luka mengakibatkan penggunaan obat ini harus sangat berhati-hati.^{10,19}
- 2.6.5. Progesteron dan estrogen. Penggunaan antikoagulan seperti heparin dapat mengurangi pembentukan adeksi dengan menghambat pembentukan fibrin. Namun penggunaan antikoagulan ini dapat mengakibatkan perdarahan dan memperlambat penyembuhan luka. Sebuah penelitian melaporkan penggunaan Heparin dosis rendah (2.500/5.000 UI) sebagai irigasi intraperitoneum tidak mengurangi adhesi secara bermakna.²²
- 2.6.6. Antibiotika. Antibiotika akan menyebabkan matinya bakteri penyebab infeksi, sehingga pada gilirannya akan mencegah induksi inflamasi dan adhesi

permanen tidak terbentuk. Sebaliknya penggunaan antibiotika intraperitoneum malah akan merangsang pembentukan adhesi.²²

2.7. PENGGUNAAN BARRIER ANTI ADHESI

Barrier anti adhesi dibedakan menjadi dua kategori, yaitu larutan dengan makromolekul dan bahan mekanis. Barrier yang ideal selain harus aman dan efektif harus noninflamasi, nonimmunogenik, tetap bertahan pada tahap reemosotelialisasi, dapat tetap bertahan ditempatnya tanpa dijahit atau distaples, tetap aktif meskipun terdapat darah, dan harus biodegradable secara sempurna. Sebagai tambahan, bahan tersebut tidak mempengaruhi penyembuhan luka, serta tidak meningkatkan infeksi.^{10,22,25} Penggunaan barrier anti adhesi tampaknya merupakan adjuvan yang paling menjanjikan saat ini.²⁵

2.7.1. Asam Hialuronat dan carboxymethylcellulose

Asam hialuronat adalah suatu glycosaminoglikan dan merupakan komponen utama matrix ekstraselluler, termasuk pada jaringan ikat, kulit, kartilago, dan cairan sinovial. Asam hialuronat juga biokompatibel, nonimmunogenik, nontoksik, dan bioabsorbable. Asam hialuronat akan melapisi permukaan serosa. Penggunaan asam hialuronat setelah terjadinya cedera tidak efektif. Carboxymethylcellulose (CMC) juga sering dipergunakan bersamaan dengan asam hialuronat. Carboxymethylcellulose (CMC) bekerja dengan memisahkan permukaan peritoneum.²²

Penggunaan asam hyaluronat dan CMC pada beberapa penelitian tampaknya memberikan hasil yang baik dalam mengurangi adhesi.

2.7.2. Kristaloid

Penyerapan air dan elektrolit dari cavum peritoneum sangat cepat, sampai 500mL isoosmolar NaCl diabsorpsi dalam kurang dari 24 jam. Proses remesotelialisasi peritoneum memerlukan waktu 5-8 hari sehingga larutan kristaloid akan sudah terabsorpsi sebelum proses deposisi fibrin dan pembentukan adhesi selesai. Penelitian menunjukkan rerata pembentukan adhesi sekitar 80% pada pasien yang diberikan irigasi kristaloid. Jumlah cairan yang berlebihan pada rongga peritoneum setelah operasi akan mengakibatkan rasio phagosit-bakteri sehingga mengurangi kemampuan untuk mengeliminasi infeksi. Meninggalkan sejumlah besar cairan kristaloid intraperitoneum akan merugikan pasca-bedah.²²

Pemakaian RL intraperitoneum pada hewan coba mengurangi terjadinya adhesi, tampaknya jumlah cairan RL yang banyak akan memisahkan permukaan peritoneum dan membersihkan eksudat fibrin sehingga mencegah terjadinya adhesi.²²

2.7.3. Dextran

Larutan Hykson (32% Dextran 70) adalah cairan yang sering dipergunakan dalam mencegah terjadinya adhesi. Dengan efek hidroflotasi organ-organ intraperitoneum oleh cairan Dextran terjadi pemisahan permukaan peritoneum. Dextran juga akan melarutkan fibrin dan menjaga plasminogen aktivator. Dextran diabsorpsi secara lambat, dan mampu menarik cairan ke rongga peritoneum. Namun pada beberapa pengamatan, tampaknya Dextran tidak mengurangi adhesi.

Penggunaan Dextran juga mempunyai efek samping ascites, efusi pleura, edema, abnormalitas fungsi hepar. Meskipun penggunaan dextran sangat populer, namun hasil yang diberikan masih meragukan.²²

2.7.4. Autologus peritoneum transplan

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan transplan peritoneum autologus yang menutupi lesi peritoneum parietal dapat mengurangi adhesi secara bermakna. Namun penggunaan transplan ini memerlukan bedah mikro, sehingga tidak efisien pada pemakaian klinik.²²

2.7.5. Barrier solid sintetik

Berbagai bahan sintetik seperti polytetrafluoroethylene, oxidized regenerated cellulose (ORC), asam hialuronat yang digabung dengan CMC, dan lain sebagainya. Sodium hyaluronat dan carboxymethylcellulose, barrier mekanik yang berbentuk lembaran film, (seprafilm) pada berbagai penelitian dinyatakan secara bermakna mengurangi pembentukan adhesi pasca bedah.^{14,15,16} Namun terdapat beberapa laporan tentang efek samping seprafilm berupa reaksi inflamasi yang ekstensif serta kebocoran anastomosis.^{16,17} Sodium hyaluronat yang berbentuk cairan (intergel, Adcon-P) memberikan hasil yang lebih baik dibanding sodium hyaluronat dengan bentuk padat.^{12,13} Polyetilene glycol pada berbagai penelitian juga dapat mengurangi pembentukan adhesi, namun merupakan bahan yang non absorbable, sehingga membutuhkan operasi kedua untuk mengambil bahan tersebut.^{14,15} Oxidized regenerated cellulose (interceed) mengurangi adhesi dengan memisahkan permukaan peritoneum. Pemakaian ORC harus didahului dengan hemostasis yang sangat baik,

adanya darah pada saat pemakaian ORC akan tetap mengakibatkan timbulnya adhesi.²² Di Indonesia, bahan-bahan ini masih sangat sulit didapat dan memerlukan biaya yang tinggi.

2.8. DASAR PEMIKIRAN PENGGUNAAN VITAMIN E DAN KETOROLAC TROMETHAMINE SEBAGAI BAHAN ANTI ADHESI

Vitamin E mempunyai efek anti oksidan dengan cara membersihkan radikal bebas, menghambat enzim peroxidase dan melindungi membrane sel dari degradasi oksidatif. Penelitian Corrales menunjukkan bahwa pada percobaan dengan tikus, penggunaan vitamin E topikal intraperitoneum efektif untuk mengurangi adhesi. Corrales menggunakan vitamin E 10 mg (larut dalam lemak) yang dilarutkan dalam 5 cc olive oil, diberikan topikal intraperitoneum. Olive oil digunakan sebagai *dilution vehicle*. Corrales menggunakan 60 tikus wistar untuk membandingkan efektifitas Vitamin E topikal intraperitoneum dan Sodium Hyaluronat. Hasil penelitiannya membuktikan bahwa efektifitas Vitamin E dalam mencegah adhesi sebanding dengan Sodium Hyaluronat. Vitamin E juga mempunyai efek anti inflamasi, anti koagulan, menghambat pembentukan thrombus dan dapat menghambat aktivitas TGF β (induktor fibrosis yang kuat) serta dapat mengurangi produksi kolagen.²¹

Ketorolac tromethamine sebagai salah satu NSAID yang kuat pada beberapa studi pendahuluan pada binatang menunjukkan adanya efek anti adhesi intra peritoneum yang signifikan. Holschneider dkk (di sitasi dari Usman F, dkk) melaporkan bahwa ketorolac mempunyai efek imunomodulasi untuk mencegah

pembentukan adhesi pasca laparotomi pada tikus.³ Fathar Usman menggunakan 30 tikus wistar sebagai hewan coba dan menggunakan injeksi Ketorolac tromethamine dengan dosis 1 mg/kg BB IM dan dilanjutkan dengan dosis 0,5 mg kg BB tiap 6 jam selama 72 jam pertama setelah laparotomi sebagai perlakuan. Fathar Usman dkk membuktikan bahwa pemberian Ketotolac tromethamine intramuskular meningkatkan sel T-helper yang menghasilkan Interleukin-10, sitokin yang menghambat terjadinya adhesi. Ketorolac tromethamine di duga meningkatkan produksi IL-10 yang mengaktifkan proses fibrinolitik peritoneum, mengurangi proses neovaskularisasi, mengurangi migrasi dan proliferasi fibroblast serta produksi kolagen sehingga deposit fibrin yang terbentuk dapat dilisis dan mencegah terbentuknya adhesi fibrosa yang permanen.³ Ketorolac tromethamine merupakan obat yang murah dan sering digunakan sebagai anti nyeri. Obat ini relatif aman untuk digunakan. Dosis yang aman digunakan sebesar 0,5-1 mg/kg BB dengan waktu paruh antara 5,3 sampai 7 jam. Interval waktu penggunaan ketorolac adalah tiap 6 jam. Pemberian ketorolac tromethamine oleh Fathar Usman dilakukan tiap 6 jam selama 72 jam³, hal ini sesuai dengan pemberian ketorolac yang sering dilakukan di klinik.

Penggunaan ketorolac tromethamine dan vitamin E dapat memenuhi syarat bahan anti adhesi yang murah, mudah didapat serta efektif dalam memacu degradasi fibrin. Penggunaan kedua bahan ini secara sendiri-sendiri terbukti efektif untuk mengurangi terjadinya adhesi intraperitoneum pada tikus, walaupun tidak dapat menghilangkan adhesi secara total. Oleh sebab itu masih diperlukan penelitian lebih

lanjut apakah penggunaan secara kombinasi kedua bahan ini dapat lebih meningkatkan efek anti adhesinya. Penelitian yang mengkombinasikan efek kedua bahan ini belum pernah dilakukan sebelumnya.