

Kadar Kortisol, *Transforming Growth Factor β*, serta Derajat Adhesi Pasca Laparoskopi dan Laparotomi

Cortisol, Transforming Growth Factor β Level, and Adhesion Degree After Laparoscopy and Laparotomy

Agung Pribadi¹, Ignatius Riwanto², Selamat Budijitno³

¹Residen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²Sub Bag. Bedah Digestif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

³Sub Bag. Onkologi Bedah Tumor dan Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

ABSTRAK

Adhesi intraperitoneal pasca bedah abdomen terjadi pada 50-97% kasus adhesi, dengan penyebab terbanyak adalah laparotomi. Penelitian ini bertujuan membuktikan perbedaan dampak laparoskopi dan laparotomi terhadap derajat adhesi peritoneal, kadar kortisol dan *TGF-β*. Desain *randomized control trial post test only* diterapkan pada dua kelompok, yaitu kelompok laparoskopi dan laparotomi dalam anestesi umum. Sampel darah diambil sesaat sebelum dan 6 jam paska operasi untuk pemeriksaan kadar kortisol. Tujuh hari pasca operasi dilakukan terminasi, dilanjutkan laparotomi untuk penilaian adhesi intraperitoneal, dan pengambilan cairan peritoneum untuk pemeriksaan kadar *TGF-β*. Hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan bermakna pada kenaikan kadar kortisol (rerata 20,03±1,550ng/ml), *TGF-β* (rerata 6.772,50±414,77pg/ml), dan derajat adhesi antara kedua kelompok ($p=0,021$, $p<0,001$, $p=0,002$). Terdapat korelasi positif kuat antara kadar kortisol dengan *TGF-β* ($p=0,030$, $r=0,632$) dan korelasi positif yang signifikan antara kadar *TGF-β* dengan derajat adhesi ($p=0,001$, $r=0,941$). Penelitian ini membuktikan bahwa bedah laparoskopi dapat mengurangi peningkatan kadar kortisol dan *TGF-β*, serta insidens adhesi.

Kata Kunci: Derajat adhesi, kortisol, laparotomi, laparoskopi, *TGF-β*

ABSTRACT

Intraperitoneal adhesions after abdominal surgery occur in 50-97% of adhesion cases, the most common cause is laparotomy. This study aims to prove the difference of laparoscopy and laparotomy impacts on the peritoneal adhesion degree, cortisol, and TGF- β level. A randomized control trial post test only design was done on both groups, namely laparoscopy and laparotomy groups under general anaesthesia. Blood samples were taken immediately before surgery and 6 hours after surgery for cortisol level examination. Seven days after the surgery, laparotomy was performed to assess intraperitoneal adhesions and to collect peritoneal fluid to measure the TGF-β levels. The examination showed that there were significant differences in the increasing cortisol levels (mean of 20,03±1,550ng/ml), TGF- β (mean 6772,50±414,77pg/ml), and the degree of adhesion between the two groups ($p=0,021$, $p <0,001$, $p=0,002$). There was a strong positive correlation between cortisol levels with TGF-β ($p=0,030$, $r=0,632$) and a significant positive correlation between the levels of TGF-β with the degree of adhesion ($p=0,001$, $r=0,941$). This research proves that laparoscopic surgery can reduce increasing cortisol and TGF-β levels, as well as the incidence of adhesion.

Keywords: Cortisol, degrees of adhesion, laparoscopy, laparotomy, *TGF-β*

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 29, No. 1, Februari 2016; Korespondensi: Agung Pribadi. Residen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Jl. Prof. H. Soedarto SH, Tembalang, Jawa Tengah Tel. (024) 76928010 Email: goenk7011@gmail.com

PENDAHULUAN

Adhesi peritoneal pasca operasi abdomen dan pelvis adalah konsekuensi alamiah dari iritasi peritoneum oleh karena infeksi maupun trauma bedah serta proses penyembuhan, terjadi pada lebih dari 50% sampai 97% tindakan laparotomi (1-5). Sebagian kasus adhesi tidak mengalami gejala klinis berarti, tetapi bagi yang lain ternyata merupakan penyebab dari masalah dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta beban sosio ekonomi yang berat (1,6). Lebih dari 34% kasus adhesi kembali dirawat di rumah sakit karena komplikasi yang terkait adhesi, dengan angka kematian 4,6-13% (7).

Pada penyembuhan peritoneum dan pembentukan adhesi, *Transforming Growth Factor-β (TGF-β)* laten diaktivasi oleh plasmin. Dalam bentuk aktif, *TGF-β* selain berinteraksi dengan sistem fibrinolitik dan *Extra Cellular Matrix (ECM)*, juga dengan mediator seluler lain yang berperan dalam proses pembentukan adhesi. *Transforming Growth Factor-β* merupakan faktor kunci dalam proses penyembuhan luka secara normal dan juga induktor yang poten dari jaringan fibrosa dalam penyembuhan peritoneum. Selama fase akut respon inflamasi, makrofag peritoneum dan/atau sel mesothelial memproduksi *TGF-β*, yang memberikan kontribusi pada sintesis *ECM* dengan menstimulasi produksi sel fibroblastik dari kolagen dan fibronektin. Peningkatan kadar *TGF-β* dalam cairan peritoneum berkaitan dengan peningkatan insidens terjadinya adhesi baik pada manusia maupun hewan (8).

Sebagai konsekuensi langsung dari trauma peritoneal, sel-sel leukosit bermigrasi ke peritoneum dan rongga peritoneal. Sel-sel ini akan menyatukan beberapa mediator, misalnya: *Interleukin-8 (IL-8)*, *Tumor Necrotizing Factor-α*, *IL-1*, *IL-6*, *TGF-β*, yang mengawali aktivasi dari kaskade ekstrinsik yang menghasilkan matriks fibrin sementara yang pada akhirnya akan terbentuk adhesi (9). Adanya fibrin tersebut akan merangsang pembentukan adhesi melalui peningkatan aktivitas fibroblast yang distimulasi oleh *growth factor* yaitu *Platelet-derived Growth Factor (PDGF)* dan *TGF-β*. Fibroblast dan juga sel-sel mesotel akan mendeposisi serabut kolagen, sehingga terbentuk *fibrinous adhesion*. Pada fase ini, *TGF-β* memicu aktifitas *Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)* yang menghambat aktifitas *PA* (2,8).

Perkembangan bedah laparoskopi di dunia kedokteran saat ini sudah sangat pesat. Banyak tindakan operasi abdomen yang sebelumnya hanya dapat dilakukan dengan laparotomi kini dapat pula dilakukan dengan laparoskopi, bahkan laparoskopi telah menjadi standar emas dalam beberapa kasus. Laparoskopi menyebabkan berkurangnya trauma jaringan dibandingkan dengan laparotomi sehingga berhubungan pula dengan rendahnya respon stress sistemik (1,10,11).

Ada banyak penelitian tentang kompetensi dan respon stress imunologis untuk menerangkan keuntungan yang diperoleh dalam bedah laparoskopi (1,10). Brokelman dkk, telah menunjukkan dalam suatu percobaan prospektif bahwa tidak ada perbedaan antara konsentrasi antigen *tPA*, aktifitas *tPA*, antigen *uPA*, atau antigen *PAI-1* dalam biopsi peritoneal yang diambil pada saat awal dibandingkan dengan saat akhir prosedur laparoskopik (1,12). Penelitian oleh Veenhof *et al*, memberi kesimpulan bahwa fungsi imun dan inflamasi jangka pendek setelah operasi rektal laparoskopik cenderung lebih baik

dibanding dengan operasi terbuka (10). Friedrich *et al*, pernah melakukan evaluasi respon imun terhadap stress operasi, didapatkan bahwa kadar *Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)*, kortisol, prolaktin, noradrenalin dan adrenalin pada pasien yang dilakukan laparoskopi lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang menjalani laparotomi. Hal ini dikarenakan trauma jaringan yang terjadi lebih sedikit (13). Harjai dan Kumar di India membandingkan respon stres sistemik pada anak-anak yang dilakukan laparotomi dan laparoskopi juga mendapatkan bahwa pada laparoskopi kadar hormon stres (*ACTH*, kortisol, dan prolaktin) lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan laparotomi (14).

Meskipun telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa terjadinya adhesi peritoneal akan lebih sedikit pada prosedur operasi dengan laparoskopi dibandingkan dengan laparotomi dan respon imun terhadap stress operasi juga lebih sedikit pada prosedur operasi dengan laparoskopi namun sampai saat ini belum pernah ada penelitian yang menghubungkan korelasi antara respon terhadap stress dengan terjadinya adhesi peritoneal pasca operasi laparoskopi dan laparotomi. Tujuan umum penelitian ini untuk membuktikan adanya perbedaan antara prosedur laparoskopi dan laparotomi pada kelinci terkait derajat adhesi peritoneal, kadar kortisol darah dan *TGF-β* cairan peritoneum. Secara spesifik penelitian ini ingin membuktikan adanya perbedaan kadar kortisol, *TGF-β*, dan derajat adhesi antara kelinci yang dilakukan laparoskopi dengan yang dilakukan laparotomi, serta membuktikan adanya hubungan antara kadar kortisol dengan kadar *TGF-β* dan antara kadar *TGF-β* dengan derajat adhesi.

METODE

Penelitian dilakukan dengan pendekatan *randomized control trial post test only design* menggunakan binatang percobaan kelinci sebagai objek penelitian. Besar sampel menurut WHO tiap kelompok minimal 5 ekor, dengan cadangan 10% (1 ekor) (15). Jadi jumlah sampel dalam kelompok adalah 6 ekor kelinci. Kriteria inklusi meliputi: a.) kelinci jantan New Zealand berwarna putih, b.) usia 8-12 minggu, c.) berat badan 2500-3000 gram, d.) tidak ada abnormalitas anatomis yang tampak, e.) tidak ada tanda-tanda infeksi sebelumnya, f.) tidak ada adhesi peritoneal saat dilakukan tindakan operasi pertama. Apabila selama perawatan kelinci tampak sakit (gerakan tidak aktif) maka tidak diikutkan dalam penelitian.

Sebelum digunakan dalam penelitian, 12 ekor kelinci diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari, diberi makan dan minum secara *ad libitum*. Dilakukan penimbangan kelinci sebelum mendapat perlakuan, selanjutnya kelinci dibagi menjadi 2 kelompok secara acak, masing-masing terdiri dari 6 ekor yaitu kelompok X1 dan X2. Perlakuan dilakukan di Laboratorium Minimal Invasif RSUP dr. Kariadi Semarang yaitu tindakan laparotomi dan laparotomi, untuk penilaian ukuran luaran yaitu kadar kortisol darah dan *TGF-β* cairan peritoneum dengan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* dilakukan di LPPT 1 Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Disamping kedua ukuran luaran tersebut juga dilakukan evaluasi derajat adhesi yang dinilai secara makroskopik dengan klasifikasi menurut Nair *et al* (16).

Pada kelompok X1 dilakukan laparoskopi 3 port dan pada kelompok X2 dilakukan laparotomi. Pada kedua kelompok

Tabel 1. Deskripsi serta normalitas kadar kortisol darah (ng/ml) dan TGF- β cairan peritoneal (pg/ml)

| Kelompok | N | Kortisol Pre-op. mean \pm S.D. | Kortisol Post-op. mean \pm S.D. | Δ kortisol mean \pm S.D. | TGF- β mean \pm S.D. | Derajat Adhesi | | | | |
|----------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|---|---|---|---|
| | | | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| X1 | 6 | 5,13 \pm 3,024 ($p=0,207$) | 18,73 \pm 3,920 ($p=0,356$) | 11,4 \pm 3,253 | 4.344,00 \pm 500,15 ($p=0,952$) | 4 | 2 | - | - | - |
| X2 | 6 | 7,28 \pm 3,015 ($p=0,583$) | 25,10 \pm 4,127 ($p=0,232$) | 20,03 \pm 1,55 | 6.772,50 \pm 414,77 ($p=0,679$) | - | - | - | 5 | 1 |

dilakukan abrasi ileum terminal sepanjang 2 cm ke arah *oral* di sisi anti mesenterial menggunakan forsep laparoskopik, luka operasi ditutup dengan jahitan satu lapis memakai *silk* 3/0 tanpa menjahit peritoneum, skala variabel *nominal*.

Kadar kortisol darah diambil dari vena di telinga sesaat sebelum dan 6 jam sesudah perlakuan, diukur dengan metode *ELISA* dalam ng/ml, skala variabel rasio. Kadar TGF- β cairan peritoneum diukur dari sampel cairan peritoneum yang diambil hari ke-7 melalui laparotomi, dengan metode *ELISA* dalam pg/ml, skala variabel rasio. Derajat adhesi peritoneal adalah pembagian adhesi dinilai berdasarkan gambaran makroskopis pada hari ke-7 menggunakan skoring menurut Nair *et al*, skala variabel ordinal. Data hasil penelitian dianalisa dengan program SPSS.

Implikasi etik pada hewan, pengelolaan binatang coba pada penelitian ini mengikuti *animal ethics*. Hal yang perlu dilaksanakan sesuai dengan etik antara lain perawatan dalam kandang, pemberian makan minum (*ad libitum*), aliran udara yang baik dalam ruang kandang, perlakuan saat penelitian, menghilangkan rasa sakit, pengambilan unit analisis penelitian, dan pemusnahannya. *Ethical clearance* telah disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) sebelum melakukan percobaan.

HASIL

Setelah kelinci diadaptasi selama satu minggu, perlakuan diterapkan terhadap kedua kelompok. Pada kelompok laparotomi diperiksa kadar kortisol darah sebelum perlakuan. Kemudian dilakukan laparotomi dan abrasi ileum terminal, 6 jam pasca operasi kadar kortisol darah diperiksa. Sampai akhir penelitian didapatkan 1 ekor kelinci yang mati pada hari ke-5 dan segera dilakukan laparotomi pada kelinci tersebut untuk menilai derajat adhesi intraperitoneum dan pemeriksaan kadar TGF- β cairan peritoneum. Dilakukan laparotomi pada hari ke-7 pada 5 ekor kelinci yang masih hidup untuk menilai derajat adhesi intraperitoneum dan pemeriksaan kadar TGF- β cairan peritoneum. Pada kelompok laparotomi diperiksa kadar kortisol darah sebelum perlakuan. Kemudian dilakukan laparotomi dan abrasi ileum terminal, 6 jam pasca operasi kadar kortisol darah diperiksa. Sampai akhir penelitian tidak didapatkan kelinci yang mati atau masuk dalam kriteria eksklusi, sehingga jumlah kelinci tetap 6 ekor. Laparotomi kedua dilakukan pada hari ke-7 untuk menilai derajat adhesi intraperitoneum dan pemeriksaan kadar TGF- β cairan peritoneum.

Pada kelompok laparotomi, rata-rata kadar kortisol darah pre-operasi: 5,13 \pm 3,024 ng/ml, pasca operasi: 18,73 \pm 3,920 ng/ml dengan rata-rata Δ kenaikan: 11,4 \pm 3,253 ng/ml, dan pada kelompok laparotomi, pre-operasi: 7,28 \pm 3,015 ng/ml, pasca operasi: 25,10 \pm 4,127 ng/ml dengan rata-rata Δ kenaikan: 20,03 \pm 1,550 ng/ml (Tabel 1). Didapatkan rata-rata Δ kadar

kortisol darah yang lebih rendah pada kelompok laparotomi dibanding kelompok laparotomi. Uji beda Δ kortisol kedua kelompok dengan menggunakan *independent t test* ($p < 0,05$) didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,021$).

Rata-rata kadar TGF- β cairan peritoneum pada kelompok laparotomi 4.344,00 \pm 500,15 pg/ml dan pada kelompok laparotomi 6.772,50 \pm 414,77 pg/ml. Didapatkan hasil rata-rata kadar TGF- β cairan peritoneum yang lebih rendah pada kelompok laparotomi dibanding kelompok laparotomi. Uji beda kadar TGF- β cairan peritoneum kedua kelompok dengan menggunakan *independent t test* ($p < 0,05$) didapatkan perbedaan yang bermakna dengan ($p < 0,001$).

Derajat adhesi intra peritoneal (Gambar 1) memberikan gambaran rata-rata derajat adhesi pada kelompok laparotomi: 0,33 \pm 0,516 dan pada kelompok laparotomi: 3,17 \pm 0,408. Didapatkan hasil rata-rata derajat adhesi kelompok laparotomi lebih rendah daripada kelompok laparotomi. Uji beda non parametrik bivariat dengan menggunakan uji Mann-Whitney ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa antar kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0,002$).



Gambar 1. Adhesi Intraperitoneal derajat 4 yang terjadi antara: a.) Dinding abdomen pada luka laparotomi lama, b.) Ileum terminal yang diabrasi

Korelasi antara kadar kortisol darah dengan TGF- β cairan peritoneum dianalisa menggunakan uji korelasi Pearson (Signifikansi $p < 0,05$). Hasil uji korelasi didapatkan korelasi positif kuat ($r = 0,623$) antara kadar kortisol darah dengan kadar TGF- β cairan peritoneum pada kelinci yang dibuat adhesi intraperitoneum dengan $p = 0,030$. Semakin tinggi kadar kortisol darah, kadar TGF- β cairan peritoneum semakin tinggi. Dari analisis di atas ditarik kesimpulan bahwa tindakan laparotomi akan memberikan peningkatan kadar kortisol darah dan TGF- β cairan peritoneum lebih rendah dibanding dengan tindakan laparotomi dan memiliki sifat korelasi positif kuat.

Korelasi antara kadar TGF- β cairan peritoneum dengan

derajat adhesi dianalisa menggunakan uji korelasi Spearman (signifikansi $p < 0,05$). Dari hasil uji didapatkan korelasi yang sangat kuat ($r=0,941$) antara kadar *TGF- β* cairan peritoneum dan derajat adhesi pada kelinci yang dibuat adhesi intraperitoneum dengan $p < 0,001$, dimana semakin tinggi kadar *TGF- β* cairan peritoneum, derajat adhesi semakin tinggi. Dari analisis tersebut dapat disimpulkan bahwa tindakan laparoskopi memberikan derajat adhesi dan peningkatan kadar *TGF- β* cairan peritoneum yang lebih rendah dibanding dengan tindakan laparotomi dan memiliki sifat korelasi positif sangat kuat.

DISKUSI

Pemilihan abrasi ileum dengan menggunakan forsep laparoskopi pada percobaan ini dilakukan dengan pertimbangan bahwa cedera abrasi termasuk suatu model trauma yang dapat terjadi saat operasi abdomen baik dengan teknik laparoskopi maupun laparotomi (2,5,6). Trauma bedah merupakan respon stres yang memicu serangkaian perubahan hormonal dan metabolisme. Operasi juga menginduksi peristiwa neurohormonal yang meliputi aktivasi sistem saraf simpatik dan stimulasi axis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Pada proses selanjutnya korteks adrenal di aktifkan yang mendorong pelepasan transmitter neurohormonal sehingga mempengaruhi intensitas nyeri dan durasi ileus pasca operasi. *ACTH*, katekolamin, kortisol, dan glukagon semua memainkan peran penting dalam mediasi respon stres. Menanggapi adanya sepsis dan trauma, sejumlah besar katekolamin, kortisol, dan glukagon dirilis (17).

Segara setelah peritoneum mengalami cedera, pada lapisan sel mesothel akan terjadi perdarahan dan peningkatan permeabilitas vaskuler disertai keluarnya cairan dari permukaan luka. Selain itu 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 (7-9,18). Tindakan bedah merupakan aktivator yang potensial terhadap peningkatan sekresi kortisol, dimana akan menginduksi peristiwa neurohormonal yang meliputi aktivasi sistem saraf simpatik dan diawali oleh stimulasi poros hipotalamus-hipofisis-adrenal, sehingga peningkatan kadar plasma hormon tersebut sudah dapat diukur dalam hitungan menit (19).

Kadar kortisol akan meningkat dengan cepat segera setelah tindakan bedah sebagai akibat dari stimulasi oleh *ACTH* (17,19). Sitokin-sitokin pro-inflamasi akan menurunkan ekspresi plasminogen aktivator peritoneal dan sebaliknya meningkatkan ekspresi inhibitorynya yaitu *Plasmingen Activator Inhibitor-1 (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

fibroblas yang distimulasi oleh *growth factor* yaitu *Platelet-derived Growth Factor (PDGF)* dan *TGF- β* . Fibroblast dan juga sel-sel mesothel akan mendeposisi serabut kolagen sehingga terbentuk fibrinous adhesi. Oleh karena itu proses ini merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum (20).

Hasil menunjukkan pada kelompok laparoskopi mempunyai kadar kortisol darah maupun kadar *TGF- β* cairan peritoneum lebih rendah dibandingkan kondisi pada tindakan laparotomi. Laparoskopi maupun laparotomi merupakan tindakan bedah yang potensial meningkatkan sekresi kortisol (19), dimana laparoskopi memiliki potensi lebih rendah dalam meningkatkan sekresi kortisol (13,14).

Penelitian ini mengidentifikasi hubungan kuat yang bermakna antara kadar *TGF- β* cairan peritoneum dengan kadar kortisol darah dan derajat adhesi pada kelinci yang dilakukan tindakan bedah abdomen. Semakin tinggi kadar kortisol darah, semakin tinggi juga kadar *TGF- β* cairan peritoneum. Peningkatan kortisol plasma merupakan suatu respon stres sistemik terhadap trauma (19), sedangkan peningkatan *TGF- β* cairan peritoneum merupakan respon lokal terhadap kerusakan mesothelium pembuluh darah, migrasi makrofag ke area trauma dan perubahan plasminogen menjadi plasmin (8), jadi bukan sebagai hubungan sebab akibat (kausalitatif). Selain itu semakin tinggi kadar *TGF- β* cairan peritoneum, maka derajat adhesi juga semakin tinggi. Selama fase akut respon inflamasi, makrofag peritoneum dan/atau sel mesothelial memproduksi *TGF- β* , yang memberikan kontribusi pada sintesis ECM dengan menstimulasi produksi sel fibroblastik dari kolagen dan fibronektin. Peningkatan kadar *TGF- β* dalam cairan peritoneum berkaitan dengan peningkatan insidens terjadinya adhesi baik pada manusia maupun hewan (8).

Tindakan laparoskopi ternyata memberikan derajat adhesi yang lebih rendah secara bermakna dibanding dengan tindakan laparotomi pada kelinci yang dilakukan abrasi ileum. Hal ini ditunjukkan dengan kenaikan kadar *TGF- β* cairan peritoneum yang lebih rendah pada tindakan laparoskopi dibandingkan tindakan laparotomi. Proses adhesi intraperitoneum dipengaruhi oleh 3 komponen utama yang saling berinteraksi yaitu inflamasi, fibrinolisis dan remodeling matriks ekstraseluler. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tindakan laparoskopi memberikan trauma sel mesothelial dan deposit fibrin yang lebih rendah dibanding pada laparotomi, sehingga terjadi peningkatan kadar *TGF- β* yang lebih rendah juga pada tindakan laparoskopi dibanding laparotomi), selanjutnya akan diikuti dengan derajat adhesi yang lebih rendah (1,12). Untuk beberapa prosedur, tindakan laparoskopi dapat menjadi pilihan utama dibandingkan laparotomi, sehingga ketrampilan yang baik dari ahli bedah untuk mengerjakan dan ketersediaan alat laparoskopi merupakan suatu kebutuhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arung W, Meurisse M, and Detry O. *Pathophysiology and Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesions*. World Journal of Gastroenterology. 2011; 17(41): 4545-4553.
2. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, and Young RL. *Peritoneal Adhesions: Etiology,*

Pathophysiology, and Clinical Significance. Recent Advances in Prevention and Management. Digestive Surgery. 2001; 18(4): 260-273.

3. Ayten R, Çetinkaya Z, Girgin M, Ozercan I, Ustundag B, and Aygen E. *The Effects of Intraperitoneal Sildenafil Administration on Healing of Left Colonic Anastomoses and Intra-Abdominal Adhesion Formation in the Presence of Intra-Abdominal*

- Infection. Diseases of Colon and Rectum.* 2008; 51(12): 1837-1841.
4. Celik A, Ucar AE, Ergul E, Bekar ME, and Kusdemir A. *Which is Most Effective in Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesion-Methylene Blue, Low molecular Weight Heparin or Vitamin A: An Experimental Study in Rats.* The Internet Journal of Surgery 2008; 15(1).
 5. Duron JJ. *Postoperative Intraperitoneal Adhesion Pathophysiology.* Colorectal Disease 2007; 9(2): 14-24.
 6. Attard JP and MacLean AR. *Adhesive Small Bowel Obstruction: Epidemiology, Biology and Prevention.* Canadian Journal of Surgery. 2007; 50(4): 291-300.
 7. Hellebrekers BW and Kooistra T. *Pathogenesis of Postoperative Adhesion Formation.* The British Journal of Surgery. 2011; 98(11): 1503-1516.
 8. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, and Cooke ID. *Peritoneal Healing and Adhesion Formation/Reformation.* Human Reproduction Update. 2001; 7(6): 556-566.
 9. Binnebösel M, Klink CD, Serno J, et al. *Chronological Evaluation of Inflammatory Mediators during Peritoneal Adhesion Formation Using a Rat Model.* Langenbeck's Archives of Surgery. 2011; 396(3): 371-378.
 10. Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, et al. *The Surgical Stress Response and Postoperative Immune Function after Laparoscopic or Conventional Total Mesorectal Excision in Rectal Cancer: A Randomized Trial.* International Journal of Colorectal Disease. 2011; 26(1): 53–59.
 11. Pismensky SV, Kalzhanov ZR, Eliseeva MY, Kosmas IP, and Mynbaev OA. *Severe Inflammatory Reaction Induced by Peritoneal Trauma is the Key Driving Mechanism of Postoperative Adhesion Formation.* BioMed Central Surgery. 2011; 11: 30.
 12. Brokelman WJA, Lensvelt M, Rinkes IHMB, Klinkenbijn JHG, and Reijnen MMPJ. *Peritoneal Changes due to Laparoscopic Surgery.* Surgical Endoscopy. 2011; 25(1): 1–9.
 13. Friedrich M, Rixecker D, and Friedrich G. *Evaluation of Stress-Related Hormones after Surgery.* Clinical Experimental Obstetrics and Gynecology. 1999; 26(2): 71-75.
 14. Harjai MM and Kumar A. *Comparison of Systemic Stress Response in Open Surgery versus Laparoscopic Surgery in Children.* Journal of Paediatric Surgery Specialities. 2010; 91: 63-68.
 15. Lwanga SK and Lemeshow S. *Sample Size Determination in Health Studies. A Practical Manual.* Geneva: World Health Organization; 1991.
 16. Nair SK, Bhat IK, and Aurora AL. *Role of Proteolytic Enzyme in the Prevention of Postoperative Intraperitoneal Adhesions.* Archives of Surgery. 1974; 108(6): 849–853.
 17. Dimopoulou I, Tzanela M, Vassiliadi D, et al. *Pituitary-Adrenal Responses Following Major Abdominal Surgery.* Hormones. 2008; 7(3): 237-242.
 18. Ohene-Yeboah M, Adippah E, and Gyasi-Sarpong K. *Acute Intestinal Obstruction in Adults in Kumasi, Ghana.* Ghana Medical Journal. 2006; 40(2): 50–54.
 19. Desborough JP. *The Stress Response to Trauma and Surgery.* British Journal of Anaesthesia. 200; 85(1); 109-117.
 20. Hanafi B. *Patogenesis, Pencegahan dan Pengelolaan Adhesi Intraperitoneum Paska Bedah.* Disampaikan pada Mukhtamar IKABDI VI. Semarang 2002.