

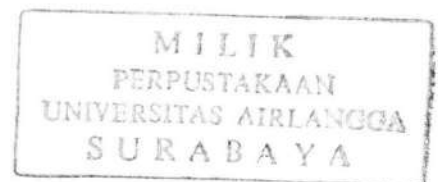
KARYA AKHIR

**OXIDIZED REGENERATED CELLULOSE MENGURANGI
KEJADIAN ADESI INTRAPERITONEAL PASKA LAPAROTOMI
PADA KELINCI
(STUDI EKSPERIMENTAL PADA BINATANG COBA KELINCI)**

PPDS-IB-01/10

MUO

0



Oleh :

Rochman Muolifien,dr

Pembimbing :

Dr.Vicky Sumarki B.P,dr.,SpBKBD

Troef Soemarno,dr.,MS.,SpPA(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RUMAH SAKIT UMUM DR.SOETOMO
SURABAYA**

2008

**OXIDIZED REGENERATED CELLULOSE MENGURANGI KEJADIAN
ADESI INTRAPERITONEAL PASKA LAPAROTOMI PADA KELINCI
(STUDI EKSPERIMENTAL PADA BINATANG COBA KELINCI)**

Telah Disetujui Oleh

Panitia Penguji Karya Tulis Akhir PPDS I Ilmu Bedah

pada tanggal 26 November 2008

Memenuhi persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh :

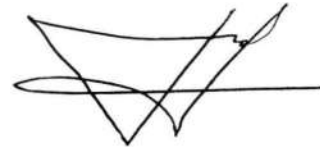
Rochman Muolifien,dr

Disetujui oleh

Pembimbing :



Dr. Vicky Sumarki B.P,dr.,SpBKBD



Troef Soemarno,dr.,MS.,SpPA(K)

Mengetahui Ketua Program Studi Ilmu Bedah



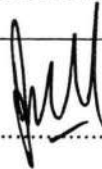

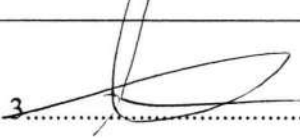
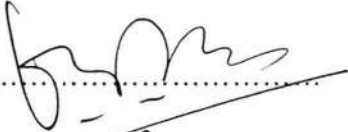
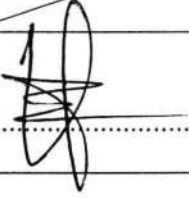
R. Yoga Wijayahadi, dr, SpB(K)KL

Lembar Persetujuan Hasil Koreksi Karya Akhir

Nama : Rochman Muolifien, dr
 Program Studi : Ilmu Bedah
 Judul : " Oxidized Regenerated Cellulose Mengurangi Kejadian Adesi
 Intraperitoneal Paska Laparotomi Pada Kelinci"
 (Studi Eksperimental pada Kelinci)

Ujian Karya Akhir , 26 November 2008

TIM PENGUJI

No.	NAMA	TANDA-TANGAN
1	Dr. Vicky Sumarki B.P,dr., SpBKBD (Pembimbing 1.)	1..... 
2	Troef Soemarno, dr., MS., SpPA(K) (Pembimbing 2)	2..... 
3	Dr. Eddy Herman Tanggo,dr.,SpB(K)Onk (Biro Penelitian dan Divisi B.Onkologi)	3..... 
4	Mamiék Dwi Putro,dr.,SpBKBD (Biro Penelitian dan Divisi B.Digestif)	4..... 
5	R. Yoga Wijayahadi, dr., SpB(K)KL (KPS. Ilmu Bedah)	5..... 

Surabaya, 9/1-2009

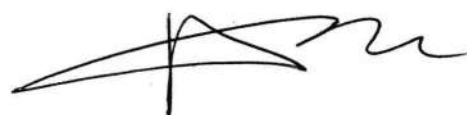
Mengetahui :

KPS. Ilmu Bedah



R. Yoga Wijayahadi, dr., SpB(K)KL
 NIP. 140123154

Peneliti



Rochman Muolifien, dr

**OXIDIZED REGENERATED CELLULOSE MENGURANGI KEJADIAN ADESI
INTRAPERITONEAL PASKA LAPAROTOMI PADA KELINCI (STUDI
EKSPERIMENTAL PADA BINATANG COBA KELINCI)**

Rochman Muolifien*, Vicky Sumarki B.P**Troef Soemarno***

*Departemen Ilmu Bedah, FK Unair – RSU Dr. Soetomo, Surabaya

**Departemen Ilmu Bedah, Divisi Digestif, FK Unair – RSU Dr. Soetomo, Surabaya

***Departemen Patologi Anatomi FK Unair – RSU Dr. Soetomo, Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang :

Adesi intraperitoneal paska laparotomi menjadi masalah utama bedah, sosial dan ekonomi beberapa tahun ini. Komplikasi yang terbanyak adalah obstruksi usus. Kejadian adesi intraperitoneal paska laparotomi masih cukup tinggi. Segala upaya digunakan untuk mengurangi terjadinya adesi dan salah satunya dengan pemberian membran *oxidized regenerated cellulose*

Tujuan :

Mengetahui adanya pengaruh pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* terhadap terjadinya adesi intraperitoneal paska laparotomi kelinci

Bahan dan metodologi :

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan menggunakan binatang coba kelinci. Rancangan studi menggunakan *randomized post test only control group design*. Empat puluh ekor kelinci dibagi dalam dua kelompok. Semua kelinci dilakukan laparotomi dan manipulasi usus dengan cara insisi sedalam serosa pada ileum terminal. Kelompok pertama diberi membran *oxidized regenerated cellulose* pada tempat insisi sedalam serosa terhadap ileum terminal. Kelompok kedua sebagai kontrol, dimana dilakukan insisi sedalam serosa terhadap ileum terminal tanpa diberi membran *oxidized regenerated cellulose*. Laparotomi kedua dilakukan lima belas hari setelah tindakan laparotomi pertama. Adesi intraperitoneal paska laparotomi dinilai berdasarkan makroskopik dan mikroskopik sesuai scoring adesi, yaitu : *score of severity*, *score of extent area* dan *score vaskularisasi*.

Hasil dan diskusi :

Pada penelitian ini didapatkan *score of severity* : 5(12,5%) kelinci dengan nilai 0, 32(80%) kelinci dengan nilai 1, 3(7,5%) kelinci dengan nilai 2. Sedangkan *score of extent area* : 5(12,5%) kelinci dengan nilai 0, 25(62,5%) kelinci dengan nilai 1, 10(25%) kelinci dengan nilai 2. Untuk *score vaskularisasi* : 23(57,5%) kelinci dengan nilai 0, 10(25%) kelinci dengan nilai 1, 5(12,5%) kelinci dengan nilai 2. Dari hasil *uji Mann Whitney* didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($P < 0.005$) pada *score of severity* ($P = 0.049$) dan *score of extent area* ($P = 0.000$). Sedangkan pada *score vaskularisasi* ($P = 0.289$) tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($P > 0.005$). Ketiga skor dilakukan agregasi menjadi satu variabel komposit dengan menggunakan *principal component analysis*. Hasil uji t dua sampel bebas didapatkan perbedaan yang bermakna $P = 0.001$ antara pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* dan tanpa pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* ($P < 0.005$)

Kesimpulan :

Membran *oxidized regenerated cellulose* menurunkan adesi intraperitoneal paska laparotomi pada hewan coba kelinci

Kata kunci : *Oxidized regenerated cellulose*, adesi intraperitoneal, laparotomi

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah akhir **“Oxidized Regenerated Cellulose Mengurangi Kejadian Adesi Intraperitoneal Paska Laparotomi Pada Kelinci”**, sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis bidang studi Ilmu Bedah di Bagian Ilmu Bedah FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo Surabaya.

Dalam karya akhir ini secara garis besar berisi latar belakang masalah, rumusan masalah, tujuan penelitian dan manfaat penelitian. Dijelaskan mengenai kerangka konseptual yang merupakan ringkasan dari konsep yang berhubungan dengan variable-variabel yang diteliti serta metodologi penelitian. Diuraikan juga tentang teori pembentukan adesi intraperitoneal pada penderita paska laparotomi dan terapi bantuan dari kelompok barrier mekanik, yaitu membran *oxidized regenerated cellulose*.

Saya menyadari bahwa dalam penulisan laporan karya tulis ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, untuk itu dengan rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar laporan karya tulis ilmiah akhir ini menjadi lebih baik dan lebih sempurna.

Akhir kata saya ucapkan terima kasih yang tulus dan tak terhingga kepada semua pihak yang telah ikut membimbing, mendidik, dan **membantu** saya selama menempuh pendidikan program pendidikan spesialis saya.

Dalam kesempatan ini, saya menyatakan rasa terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
3. Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya.
4. R.Yoga Wijayahadi, dr, SpB(K)KL, selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah sekaligus sebagai penguji dalam karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, ketelitian dan kesabaran beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya serta menanamkan disiplin yang tinggi selama saya menempuh pendidikan.
5. Prof. Sunarto Reksoprawiro, dr, SpB(K)Onk, selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan arahan dalam penelitian saya serta selalu memberikan motivasi dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
6. Dr.Vicky Sumarki B.P,dr.,SpBKBD, selaku pembimbing karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya.
7. Troef Soemarno,dr.,MS.,SpPA(K), selaku pembimbing karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam bidang Patologi Anatomi.
8. Dr.Eddy Herman Tenggo,dr,SpB(K)Onk, selaku penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya.

9. Dr. Heru Koesbijanto, dr, SpBTKV, selaku penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya.
10. Mamiek Dwi Putro, dr., SpBKBD, selaku penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam penelitian saya.
11. Budiono, dr, MS, yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing saya khususnya dalam bidang statistik dan metodologi penelitian.
12. Seluruh senior dan staf di lingkungan Lab / SMF Ilmu Bedah FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing dan membantu kelancaran pendidikan saya.
13. Seluruh teman sejawat / rekan residen, paramedik, dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak membantu dan menjalin kerjasama yang baik selama masa pendidikan maupun selama menyelesaikan penelitian ini.
14. Semua pihak yang telah membantu dalam kelancaran penelitian ini serta ucapan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada seluruh pasien yang telah memberikan peranan besar dalam penelitian ini.
15. Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus dan tak terhingga saya sampaikan kepada kedua orangtua saya yang tercinta, bapak saya H.Tarmidjo (Alm) dan ibu saya Hj.Parimah, yang dengan penuh kasih sayang mendidik dan membesarkan saya, memberikan dukungan semangat dan bantuan biaya selama pendidikan, serta senantiasa mendo'akan saya hingga dapat menempuh pendidikan dokter dan dokter spesialis bedah.

16. Istriku tercinta Rena Mayasari,SE,Ak serta anakku tersayang Rivier Firdaus Miftah Muolifien dan Rachmelya Arumdapta Muolifien, terima kasih untuk seluruh cinta, kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, dan do'a yang tak pernah berhenti, yang terus menerus diberikan selama pendidikan saya.

Surabaya, Desember 2008

Penulis

DAFTAR ISI

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

ABSTRAK	I
KATA PENGANTAR	III
DAFTAR ISI	VII
DAFTAR TABEL, GAMBAR, DIAGRAM, LAMPIRAN	IX
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Hipotesa Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	6
2.1 Patofisiologi Radang dan Penyembuhan Luka	6
2.2 Adesi Intraperitoneal	18
2.3 Oxidized Regenerated Cellulose	35
3.4 Kelinci Coba	42
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	45
BAB 4 METODE PENELITIAN	47
4.1 Populasi Penelitian	48
4.2 Sampling Penelitian	48
4.3 Kriteria Inklusi, Eksklusi	49
4.4 Variabel Penelitian	49

4.5 Definisi Operasional	50
4.6 Alat Pnelitian	50
4.7 Prosedur Penelitian	51
4.8 Pengumpulan dan Analisa Data	53
4.9 Tempat dan Waktu Penelitian	53
4.10 Kerangka Operasional	54
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	55
BAB 6 PEMBAHASAN	62
BAB 7 RINGKASAN	73
BAB 8 KESIMPULAN DAN SARAN	76
REFERENSI	77
LAMPIRAN	90

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Data berat badan hewan coba kelinci	55
Tabel 2 : Data <i>score of severity</i> adesi intraperitoneal hewan coba kelinci	56
Tabel 3 : Data <i>score of extent area</i> adesi intraperitoneal hewan coba kelinci	57
Tabel 4 : Data <i>score vaskularisasi</i> adesi intraperitoneal hewan coba kelinci	59
Tabel 5 : Data <i>score of severity</i> adesi usus dengan peritoneum hewan coba kelinci	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 : Faktor pertumbuhan yang terdapat didaerah luka 9

Gambar 2 : Hubungan fase selular dengan waktu pada pemulihan luka 11

Gambar 3 : Gambaran sitokin dan factor pertumbuhan dalam proses pemulihan luka 12

Gambar 4 : Gambar skematis fase proliferasi13

Gambar 5 : Daftar komponen matriks ekstraselular dan fungsinya14

Gambar 6 : 5 tipe kolagen yang terbesar15

Gambar 7 : Gambar skematis matriks ekstraselular16

Gambar 8 : Hubungan fase repair luka dengan infiltrasi sel-sel18

Gambar 9 : Proses penyembuhan peritoneum dan pembentukan adesi permanen23

Gambar 10 : Daftar mediator yang berperan dalam intraabdominal injury24

Gambar 11 : Gambar skematis peran factor pertumbuhan pada proses pemulihan luka25

Gambar 12 : Aktifitas fibrinolisis dan antifibrinolisis pada jaringan peritoneum27

Gambar 13 : Patogenesis adesi permanen menurut waktu terbentuknya29

Gambar 14 : Gambar skematis saluran pencernaan binatang kelinci44

DAFTAR DIAGRAM

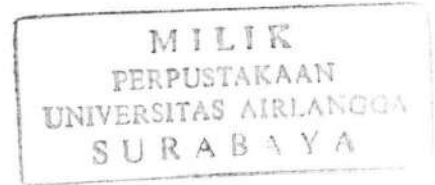
Diagram 1 : Diagram insidensi penyebab obstruksi usus	19
Diagram 2 : Distribusi berat badan hewan coba kelinci	54
Diagram 3 : Distribusi score of severity adesi intraperitoneal hewan coba kelinci	55
Diagram 4 : Distribusi score of extent area adesi intraperitoneal hewan coba kelinci	57
Diagram 5 : Distribusi score vaskularisasi adesi intraperitoneal hewan coba kelinci	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Lembar Pengumpul Data	89
Lampiran 2 : Lembar Pengumpulan Data Pengukuran Jumlah Vaskularisasi	90
Lampiran 3 : Distribusi Hasil Penelitian	92
Lampiran 4 : Hasil Analisa Statistik	94
Lampiran 5 : Gambar pelaksanaan penelitian	101

BAB 1

PENDAHULUAN



1.1. Latar Belakang

Pembentukan adesi intraperitoneal merupakan reaksi terhadap adanya lesi pada peritoneum. Perlekatan yang terbentuk sesudah infeksi intraabdominal atau laparotomi dapat berbentuk jaringan parut lepas yang menghubungkan struktur peritoneum yang berdekatan, pita dari jaringan fibrosa yang membentang antara struktur atau parut tebal. Perlekatan dapat memberikan keluhan karena tekukan atau plintiran usus bahkan dapat menyebabkan obstruksi usus dan sebaliknya mungkin tidak menimbulkan gejala klinis. Pada kasus terburuk yang sering terjadi karena episode multipel dari obstruksi usus akan mengakibatkan usus menjadi nekrosis.^{1,2,3}

Komplikasi yang ditimbulkan oleh adesi intraperitoneal dapat berupa obstruksi usus (distensi abdomen, obstipasi, muntah, *crampy abdominal pain*), infertilitas, nyeri abdomen dan nyeri pelvik yang kronis. Komplikasi yang terbanyak dijumpai karena adesi intraperitoneal adalah obstruksi usus. *Tingstedt dkk*, tahun 2004 melaporkan dari 3230 operasi apendektomi di Swedia didapatkan keluhan nyeri abdomen 45%, obstruksi usus halus 1,24% dan yang membutuhkan tindakan operasi sebesar 0,68%.⁴ Seperti yang diuraikan diatas, letak obstruksi yang paling banyak adalah usus halus, antara 60-70% ditemukan didunia barat.^{3,4}

Adesi intraperitoneal paska laparotomi telah menjadi masalah bedah dalam beberapa tahun ini. Dengan meningkatnya operasi intraabdominal maka adesi intraperitoneal menjadi obyek penelitian para ahli bedah dimana-mana. *Diamond dkk*, tahun 2000, melaporkan adanya adesi intraperitoneal paska operasi sebesar 55-100% dengan insiden rata-rata 85%.⁵ Komplikasi adesi intraperitoneal yang paling penting adalah obstruksi usus, kurang lebih sekitar 25-26% penderita datang dengan keluhan ini. Di Amerika Serikat terdapat penelitian yang mengatakan bahwa adesi intraperitoneal setelah operasi daerah

pelvik (prosedur ginekologi, apendektomi, reseksi kolorektal) bertanggung jawab terhadap obstruksi usus sebesar kurang lebih 60%.¹ Kondisi ini menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi sehingga menyebabkan beban pelayanan yang besar dalam segi waktu, teknik maupun biaya.^{2,3}

Dengan tingginya angka kejadian adesi intraperitoneal paska laparotomi maka beberapa peneliti mencoba menurunkan adesi usus dengan berbagai upaya. Hal inilah yang menyebabkan fokus riset-riset adesi intraperitoneal adalah mengenai upaya-upaya memperoleh metoda yang paling "cost-effective" untuk mencegah adesi. Terdapat beberapa teknik bedah yang diterapkan untuk menurunkan angka kejadian adesi tetapi hasilnya belum memuaskan. Sejumlah strategi dalam teknik pembedahan pada laparotomi adalah sebagai berikut : manipulasi jaringan secara halus, hemostasis yang baik, mencegah timbulnya infeksi, tidak meninggalkan benda asing, memilih benang yang halus dan non reaktif, prosedur bedah laparoskopi dan lain-lain.⁴

Setelah melakukan segala upaya tehnik pembedahan yang dijelaskan diatas, ternyata hasil yang diperoleh belum memuaskan. Para ahli mencoba mencari metoda lain sebagai terapi bantuan untuk mengurangi terbentuknya adesi permanen. Terapi bantuan ini sudah dimulai sejak tahun 1880 oleh *Hunter* dengan pemberian minyak gosok, dan pemberian larutan garam oleh *Muller dan Malcolm*. Kemudian pada tahun 1910, *Claypool dkk*, menggunakan minyak *olive* untuk memisahkan dua permukaan usus sebagai upaya mencegah kontak yang lama setelah pembedahan. Kemudian pada tahun 1950, *Wright dkk*, menggunakan *streptokinase* sebagai upaya meningkatkan proses fibrinolitik. Sedangkan beberapa metoda lain yang digunakan oleh peneliti sebagai terapi bantuan antara lain : pemakaian antibiotika, antikoagulan, antiinflamasi, penghambat saluran kalsium, barrier mekanik, meningkatkan proses fibrinolitik dan lain-lain.³ Kemudian pada beberapa dekade terakhir digunakan *oxidized regenerated cellulose* sebagai barrier mekanik untuk terapi bantuan dalam mengurangi adesi intraperitoneal.⁶

Beberapa penelitian seperti *Larsson dkk*, *Raftery*, *Galan dkk* menunjukkan adanya penurunan adesi intraperitoneal pada pemakaian *oxidized regenerated*

cellulose saat operasi intraabdominal. Tetapi beberapa peneliti lain seperti *Schroder dkk*, *Yemini dkk*, *Soules dkk* menunjukkan tidak adanya penurunan adesi pada pemakaian *oxidized regenerated cellulose*.⁷ Data tentang pemakaian barrier mekanik sebagai antiadesi masih kurang sebagai bahan untuk rekomendasi penggunaan secara klinis. Penelitian-penelitian secara acak tentang antiadesi masih banyak yang harus dilakukan.³

Penelitian ini menggunakan barrier mekanik berupa membran yang berasal dari polisakarida, yaitu *oxidized regenerated cellulose*. Membran selulosa ini mempunyai karakteristik sebagai bakterisidal, antiadesi, hemostasis yang cepat dan dapat diserap sempurna dalam waktu 7-14 hari. *Oxidized regenerated cellulose* mempunyai sifat sebagai tamponade secara fisik dan mekanik. Dengan berubah menjadi bentukan seperti gel didaerah lesi sampai terjadi proses penyembuhan luka. *Oxidized regenerated cellulose* juga mempunyai efek kaustik dan efek bakterisidal. Inisiasi aktivasi platelet agregasi, aktivasi jalur intrinsik dan ekstrinsik pembekuan. Mempunyai sifat sebagai astriksi sehingga mudah melekat pada tempat lesi.⁷

Penilaian adesi intraperitoneal secara komprehensif menggunakan sistem skoring menurut *Greenhalgh* dan *the Adhesion Scoring Group*. Penilaian ini meliputi tiga sistem skoring adesi intraperitoneal, yaitu *score of severity*, *score of extent area* dan *score vaskularisasi*. Pemeriksaan makroskopik meliputi *score of severity* dan *score of extent area* adesi intraperitoneal. Pemeriksaan skoring adesi (*score of severity*) ditentukan dengan nilai *score* 0-3 (0, none; 1, filmy, avascular; 2, dense and/or vascular; 3, cohesive). Skoring adesi (*score of extent area*) ditentukan dengan nilai *score* 0-4 (0, none; 1, <25%; 2, 26-50%; 3, 51-75%; 4, total area involved). Penentuan *score* vaskularisasi dengan bantuan mikroskop cahaya menurut sistem skoring *Greenhalgh* dalam menentukan skoring adesi. Pemeriksaan *score* vaskularisasi ditentukan dengan nilai *score* 0-3 (0, none; 1, mild; 2, moderate; 3, marked).^{8,9}

1.2. Rumusan masalah

Dengan adanya penjelasan tersebut diatas maka timbul pemikiran-pemikiran yang akan menjadi rumusan masalah penelitian ini, yaitu :

- Apakah *score of severity*, *score of extent area* dan *score* vaskularisasi adesi intraperitoneal pada kelompok membran *oxidized regenerated cellulose* lebih rendah daripada kelompok tanpa pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* ?
- Apakah pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* dapat mengurangi kejadian adesi intraperitoneal paska laparotomi pada hewan coba kelinci ?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui adanya pengaruh pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* terhadap terjadinya adesi intraperitoneal paska laparotomi kelinci coba

1.3.2 Tujuan khusus

- Membuktikan bahwa manipulasi usus dapat menimbulkan terjadinya adesi intraperitoneal paska laparotomi kelinci coba
- Membuktikan bahwa pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* dapat menurunkan *score of severity*, *score of extent area* dan *score* vaskularisasi adesi intraperitoneal paska laparotomi pada hewan coba kelinci
- Membuktikan bahwa pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* dapat mengurangi kejadian adesi intraperitoneal paska laparotomi pada hewan coba kelinci
- Memperoleh data evidensi baru sebagai bahan melakukan studi lanjutan tentang pencegahan adesi intraperitoneal

1.4. Manfaat Penelitian

- Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan menggunakan hewan coba kelinci, diharapkan menambah pengetahuan tentang terbentuknya adesi intraperitoneal dan pencegahannya paska laparotomi secara umum
- Dengan mengetahui adanya pengaruh pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* dalam mencegah terbentuknya adesi intraperitoneal paska laparotomi kelinci coba, dapat dipertimbangkan untuk melakukan penelitian lebih lanjut terhadap manusia, sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien serta beban pelayanan yang besar dalam segi waktu maupun biaya

1.5. Hipotesa Penelitian

- *Score of severity* adesi intraperitoneal paska laparotomi kelinci coba pada kelompok pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* lebih rendah daripada kelompok tanpa pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose*
- *Score of extent area* adesi intraperitoneal paska laparotomi kelinci coba pada kelompok pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* lebih rendah daripada kelompok tanpa pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose*
- *Score* vaskularisasi adesi intraperitoneal paska laparotomi kelinci coba pada kelompok pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose* lebih rendah daripada kelompok tanpa pemakaian membran *oxidized regenerated cellulose*
- Membran *oxidized regenerated cellulose* mengurangi kejadian adesi intraperitoneal paska laparotomi pada hewan coba kelinci

BAB 2

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Patofisiologi Radang dan Penyembuhan Luka

Radang adalah suatu reaksi jaringan hidup terhadap semua bentuk trauma / lesi. Dalam rangkaian reaksi ini ikut berperan pembuluh darah, saraf, cairan dan sel-sel tubuh ditempat lesi. Penyembuhan luka adalah proses dimana sel-sel yang hilang atau rusak diganti dengan sel-sel hidup, kadang-kadang melalui regenerasi oleh sel parenkim asal tetapi lebih sering oleh sel fibroblas jaringan ikat yang membentuk jaringan parut. Proses penyembuhan luka merupakan organisasi dari reaksi jaringan terhadap perlukaan yang melibatkan komponen selular dan ekstraselular. Proses ini terdiri dari proses hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling.^{5,10,11}

2.1.1 Hemostasis

Pada saat terjadinya trauma / jejas pada suatu jaringan akan menyebabkan kerusakan. Terdapat tiga komponen penting dalam proses ini, yaitu : vasokonstriksi sehingga aliran darah akan terhambat ditempat injury dan perdarahan berhenti, perubahan struktur mikrovaskular yang menyebabkan keluarnya protein plasma (produk tromboplastik) dan lekosit, agregasi platelet pada lokasi lesi. Agregasi platelet dengan kolagen membentuk plak hemostasis inisial yang akan merangsang fase selanjutnya. Trombosit menempel pada kolagen dengan bantuan mediator faktor *von Willebrand* (vWF) melalui reseptor glikoprotein membran trombosit. Mediator faktor *vWF* disekresi oleh sel endotel dan trombosit jika terpapar kolagen atau substansi aktif lainnya. Trombosit akan melepaskan *adenosine 5-diphosphate* (ADP), yang akan merangsang agregasi trombosit selanjutnya. Trombosit melekat pada trombosit lain maupun protein subendotelial melalui fibrinogen, *vWF*, trombospondin, fibronektin, vitronektin, laminin. Proses agregasi platelet juga disertai degranulasi yang melepaskan granula alfa yaitu kemotraktan untuk sel

inflamasi, faktor aktivasi sel fibroblas dan sel endotelial serta vasokonstriktor. Isi granula ini antara lain fibronektin, serotonin, *platelet derived growth factor* (PDGF), *faktor V*, *12-hydroxyeicosatetranoic acid* (12 HETE), *adenosin diphosphat* (ADP), *platelet activating factor* (PAF) dan *tromboxan A₂* (TxA₂).^{10,11,12}

Beberapa mediator seperti *adenosin diphosphat* (ADP), *platelet activating factor* (PAF) dan *tromboxan A₂* (TxA₂) menginduksi membran platelet pada reseptor fibronektin yang akan semakin memacu agregasi. Kompleks heterodimer yang lebih dikenal sebagai reseptor *integrin* ini terdiri atas glikoprotein Iib (GPIIb) dan glikoprotein IIIa (GPIIIa) yang berfungsi sebagai reseptor untuk fibronektin. Proses ini akan dipermudah dengan perubahan bentuk dari disk yang halus menjadi speris dengan pseudopodia, Faktor V menempel membran platelet dan berinteraksi dengan faktor X yang nantinya mengaktifkan protrombinase. Proses ini bersama-sama menghasilkan trombin yang nantinya bekerja sebagai katalisator proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Trombin ini juga berperan menaikkan permeabilitas vaskular, migrasi sel inflamasi ekstravaskular, epitelialisasi dan angiogenesis. Lembaran fibrin dan platelet membentuk jaring-jaring sampai terjadi bekuan darah yang *impermeable* terhadap plasma. *Platelet derived growth factor* (PDGF) yang dilepaskan dari platelet merupakan kemotraktan bagi sel otot polos dan fibroblas. Ikatan fibrin dan trombosit atau trombus ini akan menjadi penutup luka, mencegah perdarahan lebih lanjut dan infeksi bakteri dan juga sebagai kerangka untuk mobilisasi sel endotel, sel radang dan fibroblas.^{12,13,14}

2.1.2 Inflamasi

Pada fase ini terjadi peningkatan membran kapiler dan vasodilatasi. Sel netrofil mulai migrasi ke daerah luka. Pergerakan sel darah putih ke daerah luka adalah karakteristik fase inflamasi. Infiltrasi ini mencapai puncaknya pada 24 jam pertama dan kemudian diganti oleh monosit dalam waktu 2-3 hari. Penimbunan sel-sel darah putih terutama netrofil dan monosit merupakan aspek terpenting pada reaksi radang. Sel-sel ini mampu membunuh benda asing,

termasuk bakteri, debris sel-sel nekrosis dan enzim lisosom yang didalamnya membantu pertahanan tubuh dengan berbagai cara, termasuk opsonisasi. Monosit tersebut berubah menjadi makrofag yang akan melanjutkan fungsinya. Makrofag juga mensekresi berbagai faktor pertumbuhan yang berfungsi aktivasi dan menarik sel fibroblas, sel endotelial, keratinosit untuk memulai penyembuhan luka.^{10,11,12}

Terdapat lebih dari 20 sitokin dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan oleh makrofag. *Transforming Growth Factor beta* (TGF β) yang merangsang proliferasi fibroblas dengan meningkatkan sintesa kolagen. Trombosit diaktifkan oleh *trombin release insulin-like growth factor* (IGF-1), *transforming growth factor alfa* (TGF α), *transforming growth factor beta* (TGF β) dan *platelet derived growth factor* (PDGF), yang kemudian menarik lekosit dan fibroblas kedalam luka. Kerusakan sel endotel juga menimbulkan respon dari tingkatan sinyal yang melibatkan produk komplemen C3a, C5a, *tumor necrotizing factor alfa* (TNF α), *interleukin 1* (IL-1) dan *interleukin 8* (IL-8) dan reseptor untuk mengintegrasikan molekul pada membran sel lekosit. Kondisi ini membuat sel darah putih seperti netrofil dan monosit berikatan dengan endotel dan migrasi kedalam jaringan luka.^{10,11,14}

Growth Factor	Cell Source	Function
PDGF	Macrophages Platelets Endothelial cells Epithelial cells Fibroblasts Others	Stimulates fibroblast and smooth muscle cell chemotaxis and proliferation, neutrophil and macrophage chemotaxis, collagen synthesis, proteoglycan synthesis, collagenase activity, fibronectin synthesis
TGF- β	Platelets Macrophages Lymphocytes Fibroblasts Keratinocytes Others	Stimulates fibroblast chemotaxis and proliferation (dose dependent), collagen synthesis, proteoglycan synthesis, fibronectin synthesis, angiogenesis, wound contraction
EGF	Macrophages Platelets Epithelial cells Others	Stimulates epithelial cell chemotaxis and proliferation, fibroblast chemotaxis and proliferation, endothelial cell proliferation
FGF-2	Macrophages Endothelial cells Fibroblasts	Stimulates fibroblast proliferation, epithelial cell proliferation, endothelial cell proliferation and migration, collagen synthesis, proteoglycan synthesis, fibronectin synthesis, angiogenesis, wound contraction
TGF- α	Macrophages Platelets Keratinocytes	Same as EGF
IL-1	Macrophages	Stimulates inflammatory cell chemotaxis, epithelial cell chemotaxis, fibroblast proliferation, collagen synthesis, collagenase activity
VEGF	Fibroblasts Macrophages Endothelial cells Epithelial cells	Stimulates endothelial cell proliferation and migration, angiogenesis
KGF (FGF-7)	Fibroblasts	Stimulates epithelial cell proliferation and migration
IGF	Fibroblasts Macrophages	Stimulates fibroblast proliferation, collagen synthesis, proteoglycan synthesis

Gambar 1. Faktor pertumbuhan yang terdapat didaerah luka. (Dikutip dari Lawrence WT. Wound Healing Biology and its Application to Wound Management. In: O'leary JD, Capote LR ed. The Physiologic Basic of Surgery. 3rd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.107-18)

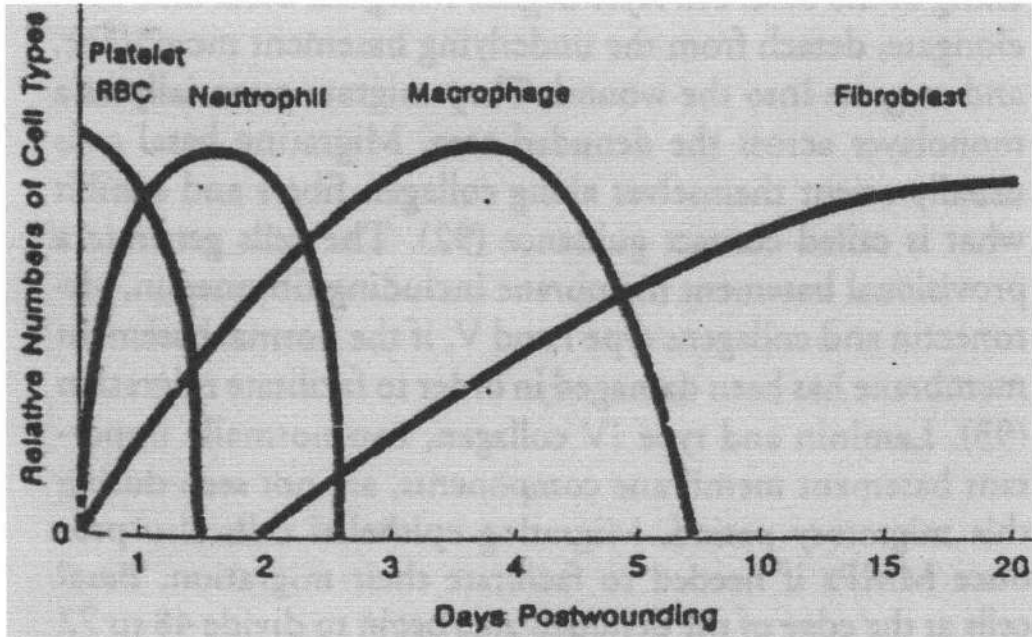
Sel-sel inflamasi lain yang berpengaruh pada fase ini adalah limfosit, sel plasma dan sel mast. Sel ini tidak banyak berperan dalam tahap akut reaksi radang tetapi memberi peran penting dalam proses radang kronik dan bersifat imunologi. Pada fase ini terjadi perubahan komposisi matriks luka, dimana fibrin merupakan komponen awal. Faktor-faktor yang dilepaskan akan mempengaruhi permeabilitas kapiler dan kemudian terjadi kemoatraktan dan aktivasi lekosit. Zat vasodilator seperti serotonin, histamin, bradikinin dan metabolit asam arakidonat akan menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Bradikinin merupakan vasodilator potent yang diaktivasi oleh faktor *Hageman* (VII) pada kaskade koagulasi. Dengan semakin meningkatnya permeabilitas membran kapiler maka terjadi aktivasi komplemen,

antibodi dan komplemen plasma yang lain. Produk koagulasi seperti fibrin, fibrinopeptides, fibrinolisis dan komponen komplemen akan menarik sel inflamasi terutama makrofag kedalam luka. Selama transudasi tersebut fibrin diganti dengan glikosaminoglikan dan proteoglikan.^{10,14,15}

Kebutuhan metabolik sel inflamasi akan meningkat. Energi lokal sudah dihabiskan, PaO₂ akan menurun dan terjadi akumulasi CO₂ dan laktat. Bersama dengan stimulan yang lain, misalnya fibrin, benda asing, bakteri dan lain-lain akan merangsang leukositosis khususnya makrofag. Makrofag ini melepaskan sitokin, kemoatraktan dan *growth factors*. Mediator ini berfungsi sebagai signal untuk migrasi sel-sel adesi. Pergerakan sel-sel lekosit ini melalui dinding pembuluh darah, celah antar sel endotel menuju jaringan luka yang disebut diapapedesis. Sel-sel endotel pecah dan kontak dengan sel lain serta membatasi sel inflamasi didaerah luka, yang disebut marginasi.¹⁰

Netrofil adalah sel pertama yang tampak dalam jumlah besar diruang perivaskular, biasanya disususul oleh monosit. Setelah keluar dari lumen pembuluh darah, monosit disebut makrofag atau histiosit. Netrofil selain tampak pertama kali karena mobilitasnya yang sangat tinggi dan jumlahnya banyak sekali dalam sirkulasi. Masa paruhnya yang singkat sehingga umurnya tidak lebih dari 24-48 jam diluar pembuluh darah. Monosit mengganti netrofil dalam waktu 48 jam karena faktor yang mengaktifasinya lebih lama bekerja serta masa hidupnya yang berkisar antara beberapa minggu sampai bulan. Dalam aktivasinya netrofil meningkatkan konsumsi oksigen yang akan menghasilkan oksigen radikal. Netrofil merupakan unit pertahanan dengan cara mencerna benda asing maupun bakteri melalui enzim hidrolitik. Setelah melakukan proses fagositosis, netrofil dapat melepaskan oksigen radikal dan enzim penghancur kedalam daerah jejas. Interaksi dari dua molekul oksigen menghasilkan oksidasi dan *hidrogen peroksidase* (H₂O₂). Efek sitotoksik atau mikrosidal dari *hidrogen peroksidase* (H₂O₂) dapat ditingkatkan dengan interaksi dari oksigen metabolit dengan MPO yang dikeluarkan dari granul azurofilik. Mekanisme oksigen independen dalam membunuh bakteri juga dilakukan netrofil yang dapat membunuh bakteri gram positif ataupun negatif. Granul netrofil juga

mengandung enzim untuk membunuh bakteri, yaitu *cathepsin G* dan enzim degradasi jaringan ikat pada daerah lesi, antara lain elastase, kolagenase.^{12,13,14}



Gambar 2. Hubungan fase seluler dengan waktu pada pemulihan luka (Dikutip dari Lawrence WT. *Wound Healing Biology and its Application to Wound Management*. In: O'leary JD, Capote LR ed. *The Physiologic Basic of Surgery*. 3rd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.107-18)

Dalam waktu 24-48 jam, monosit merupakan sel yang paling dominan. Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan memulai proses penyembuhan. Makrofag melanjutkan fagositosis debris jaringan dan bakteri serta juga mensekresikan *growth factors*, sejumlah enzim dan sitokin seperti kolagenase, interleukin dan *tumor necrosis factor* (TNF). Mediator ini memicu fibroblas untuk menghasilkan kolagen dan mempromosikan angiogenesis dan *transforming growth factor* (TGF) yang memicu keratinosit. Lebih dari 20 sitokin dan *growth factor* yang berbeda disekresikan oleh makrofag. Sitokin mempunyai peran yang penting dalam semua fase penyembuhan luka. Sitokin dapat berfungsi sebagai kemotaksis, merangsang sel untuk migrasi ke daerah lesi. Fungsi lain adalah merangsang sel lain untuk menghasilkan komponen spesifik yang dibutuhkan untuk pemulihan seperti protein, enzim, proteoglikan, glikoprotein dan lain-lain. Kekurangan monosit dan makrofag mengakibatkan

gangguan hebat pada penyembuhan luka yang mengakibatkan debridemen yang buruk, proliferasi fibroblas yang terlambat dan tidak adekuatnya angiogenesis. Makrofag merupakan satu-satunya sel radang yang sangat diperlukan untuk penyembuhan.^{12,13,14}

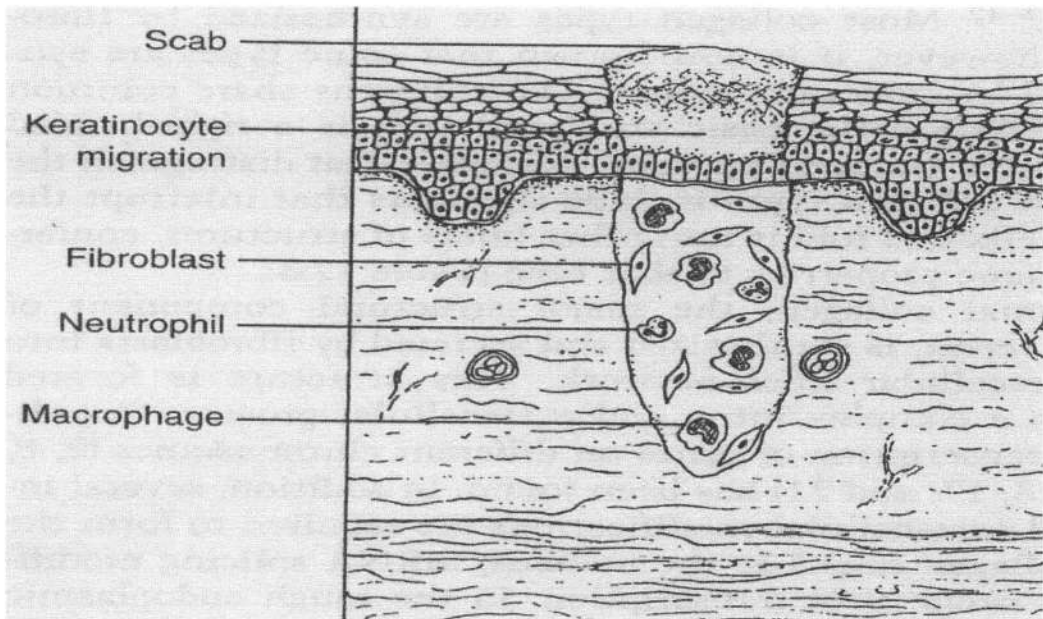
<i>Cytokine</i>	<i>Symbol</i>	<i>Source</i>
Platelet-derived growth factor including isoforms AA, AB, and BB)	PDGF	Platelets, macrophages, endothelial cells, keratinocytes, smooth muscle cells
Transforming growth factor beta (including isoforms b1, b2, and b3)	TGF- β	Platelets, T lymphocytes, macrophages, endothelial cells, keratinocytes, smooth muscle cells, fibroblasts
Epidermal growth factor	EGF	Platelets, macrophages, saliva, urine, milk, plasma
Transforming growth factor alpha	TGF- α	Macrophages, T lymphocytes, keratinocytes, and many tissues
Fibroblast growth factor-1 and -2 family	FGF	Macrophages, mast cells, T lymphocytes, endothelial cells, fibroblasts, and many tissues
Keratinocyte growth factor (also called FGF-7)	KGF	Fibroblasts
Insulin-like growth factor-1	IGF-1	Liver, macrophages, fibroblasts, and other
Connective tissue growth factor	CTGF	Endothelial cells fibroblasts
Vascular endothelial cell growth factor	VEGF	Keratinocytes
Tumor necrosis factor	TNF	Macrophages, mast cells, T lymphocytes
Interleukins	IL-1, etc.	Macrophages, mast cells, keratinocytes, lymphocytes, and many tissues
Interferons	IFN- α , etc.	Lymphocytes and fibroblasts

Gambar 3. Gambaran sitokin dan faktor pertumbuhan dalam proses pemulihan luka (Dikutip dari Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum IL, Graham MF, Crossland MC. Wound Care and Wound Healing. In: Schwartz S, Shires G, Spencer F, Fischer J, Galloway A ed. Principles of Surgery. 7 ed. Philadelphia: McGraw Hill Company; 1999. p. 263-95)

2.1.3 Proliferasi

Fibroblas memegang peranan utama dalam fase ini. Terjadi infiltrasi dan proliferasi fibroblas dan sel endotel pada proses neovaskularisasi. Fase ini

dimulai kurang lebih 3 – 4 hari paska perlukaan. Fase ini dimulai dengan terjadinya deposisi fibrin, matriks fibrinogen dan aktivasi fibroblas. Masuknya fibroblas kedalam luka yang menandai dimulainya fase proliferasi, walaupun fase inflamasi belum berakhir. Pada fase ini proses-proses yang terjadi tidak berlangsung secara serial, melainkan secara simultan bahkan overlapping. Bentuk awal fibrin-matriks fibrinogen dipenuhi oleh trombosit dan makrofag. Matriks ekstraselular dan makrofag akan melepaskan faktor pertumbuhan yang akan mengaktivasi fibroblas. Proliferasi fibroblas akan mencapai puncaknya dalam waktu 3-5 hari didaerah jejas dan segera menghasilkan produk matriks ekstraselular melalui beberapa kontrol faktor pertumbuhan yang kompleks.^{12,13,14}



Gambar 4. Gambar skematis fase proliferasi. Fibroblas yang telah aktif didaerah jejas pada hari 3-5. Sekresi komponen matriks dan faktor pertumbuhan. Keratinosit migrasi diatas matriks yang baru terbentuk. (Dikutip dari Lorenz HP, Longaker MT. Wounds: Biology, Pathology, and Management. In : Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI et al. Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York. Springer-Verlag; 2001.p.221-36)

Integrin adalah protein transmembran yang terdapat di ekstraselular, membran maupun intraselular. Terdiri dari subunit alfa dan beta yang berfungsi sebagai reseptor protein aktif. Dalam fase ini berinteraksi dengan faktor pertumbuhan dan komponen matriks ekstraselular seperti kolagen, elastin dan sel-sel lainnya. Bentuk awal matriks didalam daerah jejas adalah fibrin,

glikosaminoglikan dan asam hyaluronat. Matriks ekstraselular terdiri glikosaminoglikan, proteoglikan, fibronectin, laminin, elastin dan kolagen. Fibrin bersama dengan fibronectin membentuk jala-jala sebagai jalur migrasi sel inflamasi, sel mesenkimal, sel endotelial. Fibronectin diproduksi oleh sel fibroblas dan sel epitelial. Fibronectin mempunyai banyak “*binding sites*”, termasuk dengan integrins pada permukaan sel lainnya. Ikatan fibronectin dan integrins akan semakin merangsang sel-sel lainnya untuk migrasi ke daerah penyembuhan luka.^{13,14,15}

<i>Component</i>	<i>Structure</i>	<i>Function</i>
Collagen	Triple helical glycoprotein molecules rich in proline, hydroxyproline, and glycine	Strength, support, and structure for all tissues and organs
Elastin	Stretchable hydrophobic protein interacting with glycosylated microfibrils	Allows tissues and structures to expand and contract
Fibronectin	Specialized adhesive glycoprotein	Mediates cell-matrix adhesion
Laminin	Large, complex, adhesive glycoprotein	Binds cells to Type IV collagen and heparan sulfate
Proteoglycans	Heterogeneous, long glycosaminoglycan chains covalently linked to a core protein	Moisture stores, shock absorption, sequestration of cytokines
Hyaluronic acid	A very large, specialized, non-sulfated glycosaminoglycan	Provides a fluid environment for cell movement and differentiation and binds to cytokines

Gambar 5. Daftar komponen matriks ekstraselular dan fungsinya (Dikutip dari Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum IL, Graham MF, Crossland MC. *Wound Care and Wound Healing*. In: Schwartz S, Shires G, Spencer F, Fischer J, Galloway A, editors. *Principles of Surgery*. 7 ed. Philadelphia: McGraw Hill Company; 1999. p. 263-95)

Struktur protein yang terbanyak didalam matriks ekstraselular adalah kolagen tipe I dan III. Deposisi kolagen didaerah luka bersamaan dengan degradasi dari proteoglikan. Deposisi kolagen ditunjukkan dengan meningkatnya kandungan hidroksiprolin. Kolagen merupakan komponen terakhir yang menetap dari matriks luka. Kandungan hidroksiprolin dimulai pada hari kedua dan mencapai puncaknya pada hari ke-14 setelah perlukaan. Selain lain yang menghasilkan kolagen adalah sel otot, epitel dan endotel. Ada beberapa macam kolagen, yang membedakan adalah rantai komponennya.

Bentuk awal kolagen yang dihasilkan adalah kolagen tipe III kemudian diganti dengan kolagen tipe I.^{12,14,15}

Type	Chains	Major Molecular Form	Distribution	Function
I	$\alpha 1(I)$ $\alpha 2(I)$	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	All connective tissues except hyaline cartilage and basement membranes	Formation of supporting connective tissues
II	$\alpha 1(II)$	$[\alpha 1(II)]_3$	Cartilage-like tissues	Shock absorption and joint mobility
III	$\alpha 1(III)$	$[\alpha 1(III)]_3$	Distensible connective tissues, e.g., blood vessels; increased in fetal skin	Formation of small fibrous elements
IV	$\alpha 1(IV)$ $\alpha 2(IV)$ $\alpha 3(IV)$ $\alpha 4(IV)$ $\alpha 5(IV)$	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	Basement membranes and basal lamina in skin	Formation of meshlike scaffold for filtration
V	$\alpha 1(V)$ $\alpha 2(V)$ $\alpha 3(V)$	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	Essentially all tissues	Similar to Type III collagen and cytoskeleton around cells

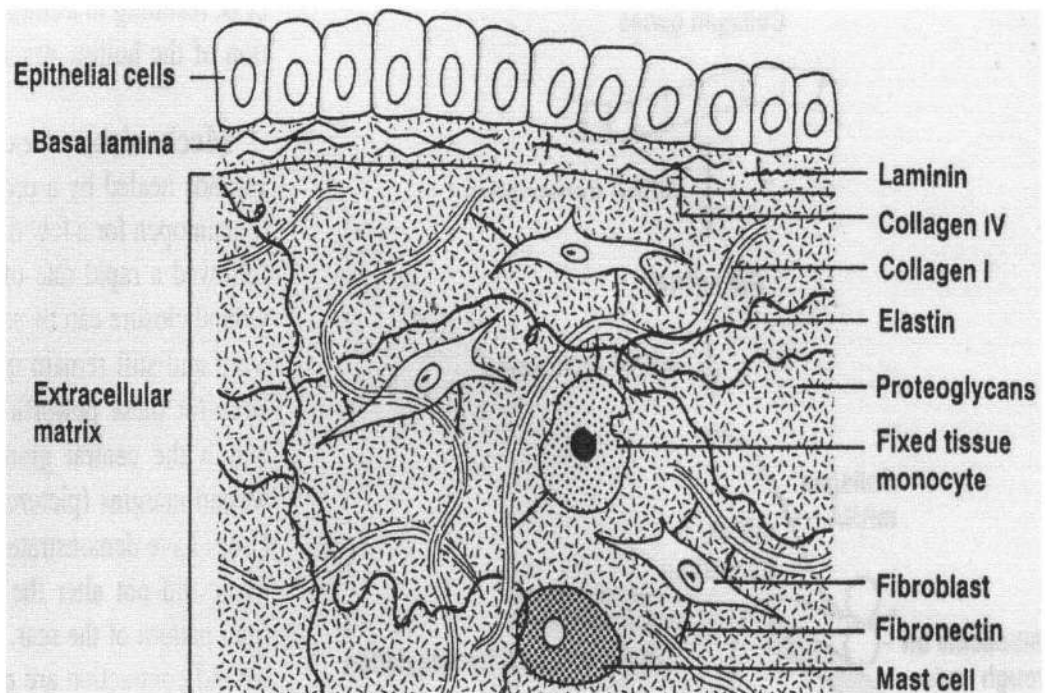
Gambar 6. 5 tipe kolagen yang terbesar. (Dikutip dari Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum IL, Graham MF, Crossland MC. *Wound Care and Wound Healing*. In: Schwartz S, Shires G, Spencer F, Fischer J, Galloway A, editors. *Principles of Surgery*. 7 ed. Philadelphia: McGraw Hill Company; 1999. p. 263-95)

Kontraksi adalah proses dimana kulit disekitar luka berkontraksi kearah luka. Kontraksi ini akan mengurangi ukuran luka tanpa terbentuknya jaringan tambahan. Mekanisme kontraksi ini sampai sekarang belum dapat dimengerti. Kontraksi ini akan menghasilkan kontraktur, terlihat jelas pada kulit dan organ berongga seperti saluran pencernaan. Kekuatan kontraksi dipengaruhi oleh miofibroblas, yang terdiri dari mikrofilamen dan *alfa smooth muscle actin*. Proses selanjutnya terjadi epitelialisasi dengan adanya perubahan morfologi dari keratinosit. Sel epitelial yang baru disiapkan oleh sel basal yang berada di ujung luka. Sel epitelial ini melakukan migrasi diatas matriks jejas dengan bantuan sel adesi glikoprotein seperti *tenascin* dan fibronektin. Keratinosit dan fibroblas menghasilkan laminin dan kolagen tipe IV untuk membentuk membran

basemen. Keratinosit berubah menjadi kolumnar dan terletak pada epidermis sebagai barier kontaminasi maupun menjaga kelembaban.^{12,14,15}

2.1.4 Remodeling

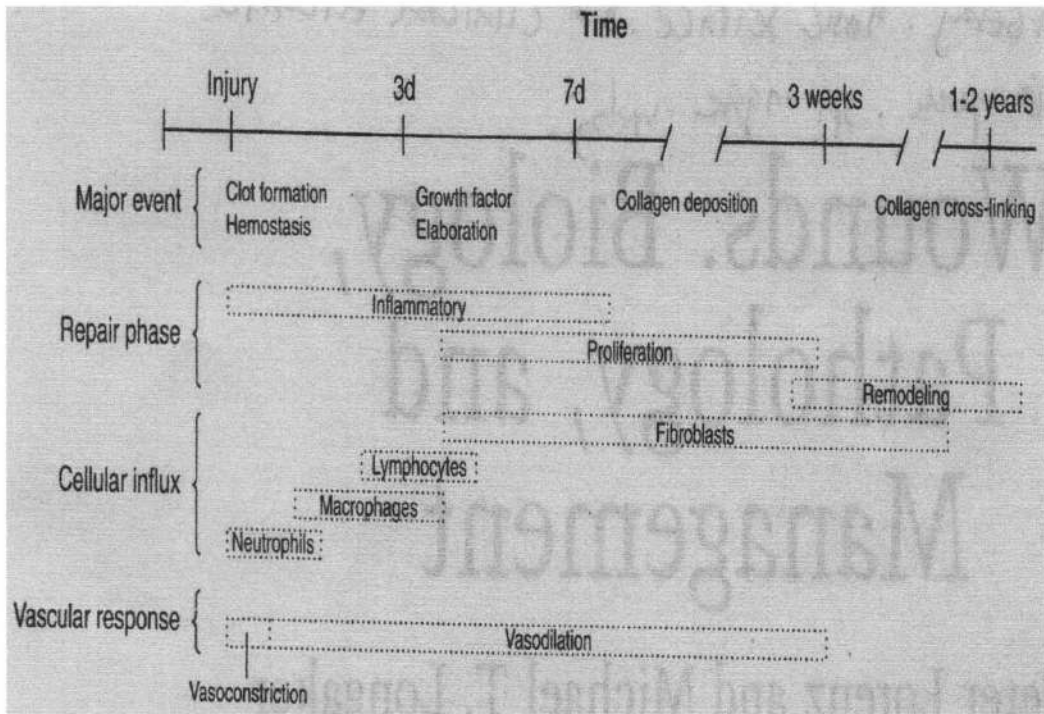
Fase ini adalah yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan luka. Pada tahap remodeling terjadi pembentukan jaringan parut yang matang dan perubahan bentuk kolagen. Matriks ekstraselular bersifat dinamik dan selama remodeling berubah secara konstan. Mekanisme pengaturan ini sampai sekarang masih belum dimengerti. Tetapi secara sederhana tergantung keseimbangan sintesis, deposisi dan degradasi. Remodeling adalah keseimbangan antara aktivitas kolagenolisis dan sintesa kolagen, jadi produksi dan degradasi terjadi terus menerus. Terjadi penurunan sintesis kolagen tetapi *tensile strength* semakin meningkat. Hal ini disebabkan karena modifikasi struktur kolagen yang baru. Secara histologik, serabut kolagen yang tidak terorganisasi mengalami penebalan dan membentuk fasikulus-fasikulus yang kemudian menjadi serabut yang kompak.^{12,13,14}



Gambar 7. Gambar skematis matriks ekstraselular (Dikutip dari Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum IL, Graham MF, Crossland MC. Wound Care and Wound Healing. In: Schwartz S, Shires G, Spencer F, Fischer J, Galloway A, editors. Principles of Surgery. 7 ed. Philadelphia: McGraw Hill Company; 1999. p. 263-95)

Pada fase awal penyembuhan luka terdapat banyak kolagen tipe III pada daerah luka. *Lysil oxidase* adalah *enzim cross-linking* kolagen yang terbesar. *Cross-linking* pada serabut kolagen sangat berpengaruh pada perubahan morfologi dan peningkatan *tensile strength*. *Cross-linking* ini merupakan ikatan kovalen antara molekul-molekul kolagen, yang dimulai dengan proses *deaminasi lysine* dan *hydroxylisine* melalui *enzim lysil oxidase*. *Kolagenase*, *gelatinases* dan *stromelysins* merupakan *matriks metalloproteinases* (MMPs) yang mendegradasi komponen matriks ekstraselular. MMPs disintesa oleh bermacam-macam *sel*, antara lain sel inflamasi, sel epitelial, fibroblas. Keseimbangan deposisi dan degradasi kolagen ditentukan oleh regulasi aktivitas MMPs. MMP-1,8,13 memulai degradasi molekul kolagen dengan cara memisahkannya menjadi fragmen spesifik TC_A dan TC_B. Enzim nonspesifik protease melanjutkan degradasi fragmen tersebut menjadi peptide maupun asam amino. Protein yang disebut *tissue inhibitor of matrix metalloproteinases* (TIMP) yang akan melakukan inaktivasi *metalloproteinases*.^{13,14,15}

Pada hari kelima, kolagen masih tipis dengan fibril-fibril yang tidak teratur. Dalam beberapa minggu atau bulan diameter fibril meningkat dan serabutnya menjadi kompak. Hasil akhir penyembuhan luka adalah pembentukan parut. Parut merupakan jaringan yang kurang terorganisir dan ditandai dengan deposit kolagen yang tidak teratur. Pembentukan kembali parut secara lambat laun terjadi setelah bulanan sampai tahunan untuk membentuk parut matang. Selama remodeling, luka berangsur-angsur menjadi lebih kuat. *Tensile strength* meningkat dengan cepat dalam waktu satu sampai delapan minggu. Kemudian kecepatannya menurun sampai dengan satu tahun. *Tensile strength* jaringan luka hanya dapat mencapai 80% dari *tensile strength* jaringan normal. Hasil akhir dari proses penyembuhan luka ini adalah timbulnya scar. Didalam jaringan scar tidak terdapat kelenjar keringat, folikel rambut dan kurang elastis dibandingkan kulit normal.^{10,14,15}



Gambar 8. Hubungan fase repair luka dengan infiltrasi sel-sel (Dikutip dari Lorenz HP, Longaker MT. Wounds: Biology, Pathology, and Management. In : Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI et al. Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York. Springer-Verlag; 2001.p.221-36)

2.2 Adesi Intraperitoneal

Adesi intraperitoneal adalah perlekatan fibrosa (jaringan ikat) yang abnormal diantara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antara peritoneum viserale maupun antara peritoneum viserale dengan parietale. Adanya adesi tersebut dapat menyebabkan perlekatan diantara organ-organ intraperitoneal, misalnya antara lengkung usus yang berdekatan, maupun dengan dinding peritoneum parietale. Menurut *Diamond and Hellebrekers*, tahun 2000, adesi intraperitoneal dibagi menjadi dua tipe, yaitu adesi primer (*de novo adhesions*) dan adesi sekunder (*reformed adhesions*). Adesi primer terjadi pada tempat yang baru saja mengalami perlukaan dan sebelumnya tidak terdapat adesi pada tempat yang sama. Adesi sekunder adalah perlekatan yang terbentuk ulang setelah dilakukan adesiolisis pada tempat yang sama. Pembentukan adesi juga dipengaruhi oleh status penyakit penderita, usia, status nutrisi, tingkat kesulitan laparotomi, jumlah operasi yang telah dilakukan. *Liakakos dkk* tahun

2001, mengatakan bahwa penderita yang mengalami proses infeksi dan menderita diabetes mellitus akan terjadi penurunan fungsi leukosit dan fibroblas sehingga lebih potensial terjadi adesi intraperitoneal.^{3,5}

2.2.1 Epidemiologi

Dalam abad ini, negara-negara industri melakukan operasi elektif rutin terhadap kasus seperti prosedur herniotomi. Sebelumnya herniotomi merupakan penyebab obstruksi usus nomer satu dan sekarang menjadi nomer tiga. Adesi usus paska laparotomi menempati urutan pertama dalam hal penyebab obstruksi usus. Penyebab obstruksi usus yang lain adalah neoplasma 20%, herniotomi 10%, *crohns disease* 5%, lain-lain <5%.¹ Sedangkan pada negara-negara yang berkembang seperti Indonesia, kondisinya sedikit berbeda karena adesi usus menjadi penyebab kedua atau ketiga setelah hernia inguinalis dan keganasan pada kolon.³

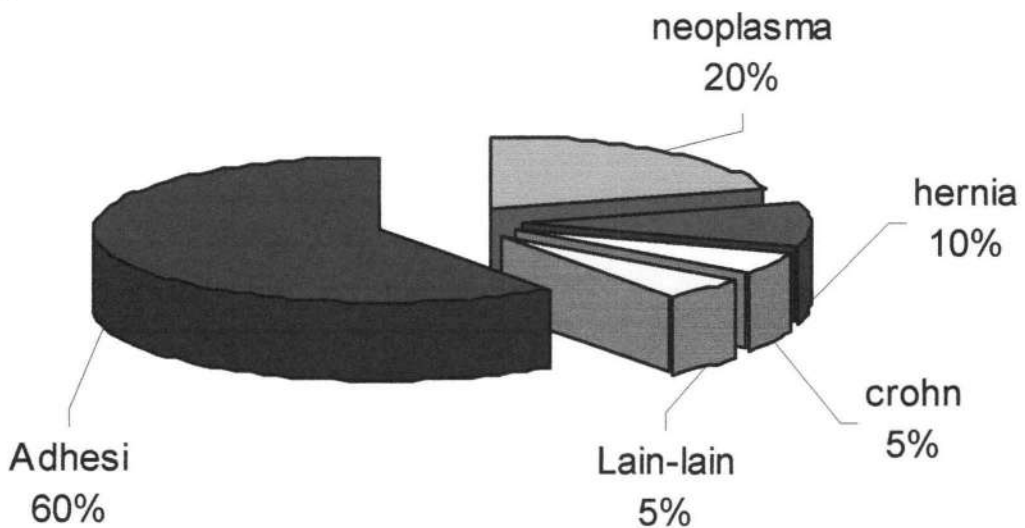


Diagram 1. Diagram insidensi penyebab obstruksi usus (Dikutip dari Evers BM. *Small Intestine*. In : Evers BM, Beauchamp RD, Townsend CM, Mattox KL, ed. *The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Sabiston Text Book of Surgery. 18th. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008; 1290-1291)

Pada negara-negara yang telah berkembang dan maju, adesi intraperitoneal paska bedah merupakan penyebab utama obstruksi usus. *Gibson* tahun 1900, melaporkan 1000 pasien obstruksi usus halus disebabkan hernia (35%) dan adesi (19%). *Vick* tahun 1925-1930, melaporkan 6892 pasien



obstruksi usus halus disebabkan hernia (50%) dan adesi (7%). *Wangenstein* tahun 1955, melaporkan 1252 pasien obstruksi usus halus disebabkan hernia (10%) dan adesi (37%).¹⁶ Di *United States* tahun 1992 dilaporkan lebih kurang 400.000 operasi adesiolisis dilakukan sehingga menelan biaya sebesar 1,2 milyar dolar pertahun.¹⁷ Dilaporkan juga di *USA* bahwa penyebab obstruksi usus halus karena adesi intraperitoneal adalah sebesar 70%.^{18,19} *McIver* dan *Ellis* dalam laporannya menyatakan bahwa insidensi adesi intraperitoneal sebesar 80% yang disebabkan pembedahan. *Metwally* dalam penelitiannya tahun 2006, mengatakan adanya adesi intraperitoneal sebesar 60-90% paska operasi ginekologi mayor.⁵

Mayo Clinic melaporkan dalam penelitian *Mucha*, tahun 1987 mengatakan penyebab obstruksi usus halus karena adesi (49%), neoplasma (16%), hernia (15%). Dalam penelitian lanjutan di *Mayo Clinic*, *Landercasper dkk* tahun 1993 mengatakan penyebab obstruksi usus halus karena adesi (52%), neoplasma (11%), hernia (9%). Dilanjutkan oleh *Fevang dkk* tahun 2000, mengatakan penyebab obstruksi usus halus karena adesi (54%), hernia (30%), lain-lain (16%).² Kemudian dalam penelitian yang lainnya *Weibel* dan *Majno* menyatakan, bahwa dari 752 otopsi yang dilakukannya ditemukan adesi pada 51% laparotomi minor, 72% laparotomi mayor dan 93% laparotomi multipel. Mereka menemukan juga bahwa adesi intraperitoneal paska operasi terbanyak setelah dilakukan apendiktomi dan operasi ginekologi.³

Lokasi spesifik obstruksi usus yang disebabkan oleh adesi intraperitoneal paska bedah yang terbanyak adalah pada bagian usus halus. *O'Brien* mengatakan penyebab obstruksi usus halus karena adesi (60%), hernia (15%), keganasan (15%), lain-lain (10%). Sedangkan penyebab obstruksi usus besar karena keganasan (65%), volvulus (15%), adesi (5%), hernia (5%), lain-lain (5%).²⁰ Data tentang insidensi obstruksi usus halus sangat terbatas. *Menzies* dan *Ellis* melaporkan insidensi obstruksi usus halus karena adesi intraperitoneal sebesar 12,4-17%. Sedangkan yang membutuhkan adesiolisis sebesar 2,3-5%. Adesiolisis yang dilakukan dalam bulan pertama sebesar 21% dan bulan kedua sampai setahun sebesar 18%. *Beck dkk*, tahun 1993 melaporkan insidensi

obstruksi usus sebesar 17% pada kasus operasi usus halus. 3,1% dari kasus tersebut membutuhkan adesiolisis. Sedangkan pada operasi kolorektal didapatkan insidensi obstruksi usus sebesar 15,3% dan yang memerlukan adesiolisis sebesar 5,1%.²¹ *Luijendijk dkk*, tahun 1996 melaporkan dari 448 pasiennya terdapat adesi pada omentum (68%), usus halus (67%), dinding abdomen (45%), kolon (41%), organ reproduksi (23%), lambung (20%), lien (9%), hati (34%).²²

Insidensi obstruksi usus yang disebabkan oleh adesi adalah sebesar 49-74%. Yang terjadi setelah satu bulan paska bedah pada 20% kasus, satu tahun paska bedah pada 40% kasus. Walaupun demikian dari semua kasus tersebut hanya sekitar 16-60% yang memerlukan tindakan pendekatan bedah. Pada tahun 1999, *Ellis* melaporkan sekitar 23,7% dari seluruh operasi laparotomi yang membutuhkan perawatan ulang karena adanya keluhan obstruksi usus dan hanya 3% saja yang membutuhkan pendekatan bedah berupa adesiolisis. Bilamana telah terjadi obstruksi usus paska laparotomi dan kemudian dilakukan adesiolisis, maka kemungkinan terjadi adesi ulang sebesar 53% setelah episode yang pertama serta sebesar 85% setelah episode yang kedua. Sebaliknya dalam penelitian di *Mayo Clinic* disebutkan adanya kenaikan pendekatan bedah pada kasus obstruksi usus halus karena adesi sebesar 4% menjadi 15%.² Sejumlah komplikasi ini harus diwaspadai oleh para ahli dengan banyaknya tuntutan dari pasien seperti yang disebutkan oleh *Cowan dkk*, staf *Medical Protection Society*.^{2,19}

Pada perlekatan organ-organ reproduksi seperti tuba ovarium akan mengakibatkan gangguan perjalanan sel telur yang nantinya menimbulkan kemandulan. Insidensi infertilitas yang disebabkan oleh adesi paska bedah adalah sebesar 5-20%. *Vrijlan dkk*, tahun 2003 melaporkan adanya komplikasi jangka pendek maupun panjang termasuk infertilitas setelah prosedur ginekologi.⁵ Demikian juga adanya perlekatan pada organ-organ yang berada didalam rongga abdomen seperti perlekatan usus-usus, usus-kandung kemih, usus-organ reproduksi akan menyebabkan keluhan nyeri kronik daerah abdomen dan pelvis. Keluhan-keluhan tersebut dapat ditemukan dengan insidensi sebesar 20-50% paska laparotomi. Beberapa kasus kadang-kadang tidak menimbulkan

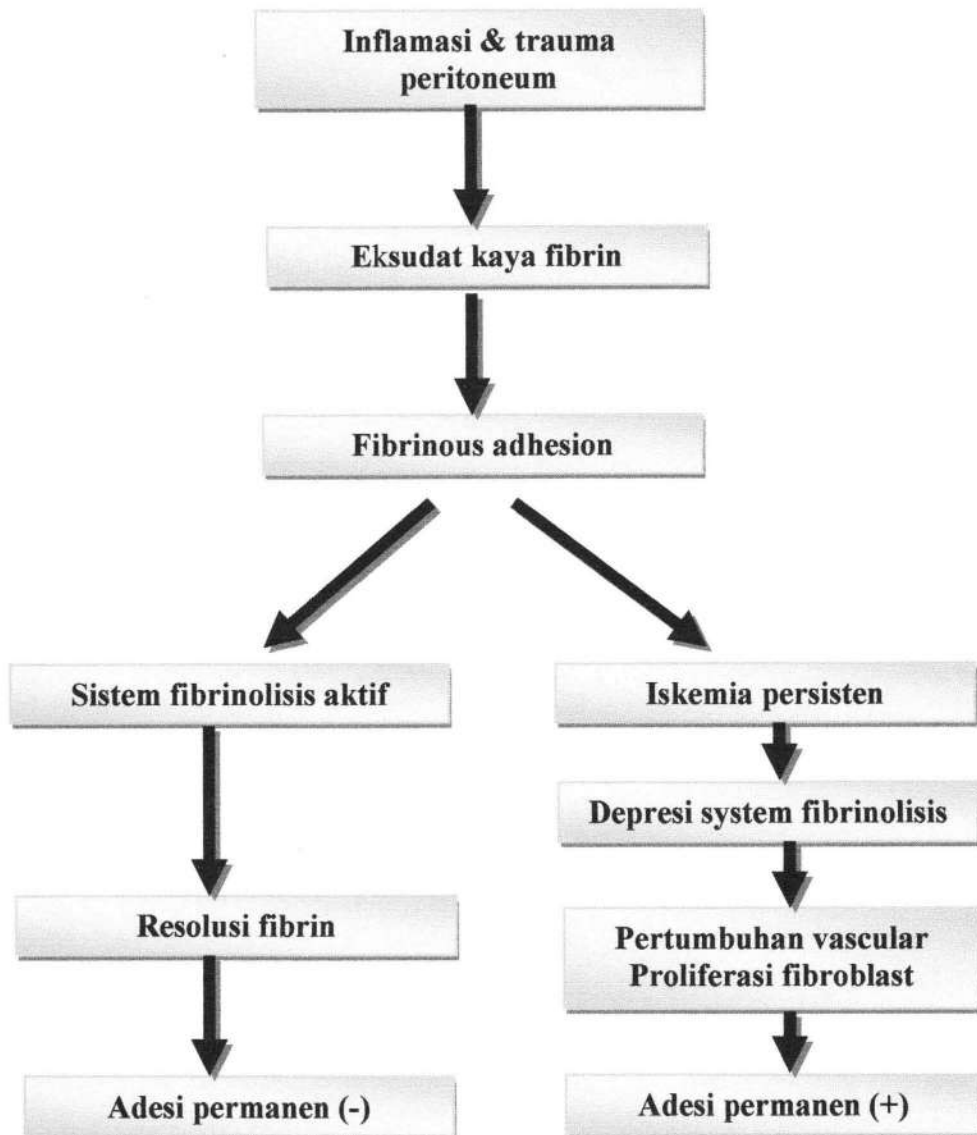
keluhan yang berarti. *Howard* tahun 2000, melaporkan adanya komplikasi adesi intraperitoneal berupa keluhan pada daerah pelvis.³

2.2.2 Etio-patogenesis Adesi Intraperitoneal

Adesi intraperitoneal terjadi selama proses peradangan dan penyembuhan peritoneum karena adanya trauma / jejas pada jaringan peritoneum. Etiologi lain yang dapat menimbulkan pembentukan adesi yaitu iskemia dan benda asing. Proses radang dan penyembuhan luka pada peritoneum sangat berbeda dengan proses serupa pada kulit. Re-epitelisasi akan terjadi secara simultan pada seluruh permukaan peritoneum yang mengalami trauma, sedangkan pada kulit re-epitelialisasi terjadi hanya pada tepi luka saja. Sehingga seluruh permukaan peritoneum dapat sembuh sempurna walaupun kerusakannya sangat luas, dengan syarat tidak terjadi iskemia maupun rangsangan dari benda asing. Defek yang terjadi pada permukaan peritoneum baik kecil atau besar akan mengalami re-epitelialisasi sama cepatnya. Proses pemulihan luka pada defek yang luas maupun kecil akan membutuhkan waktu kurang lebih 3-5 hari.^{3,23,24}

Proses penyembuhan dan pembentukan adesi tersebut berasal dari sel-sel mesotelium yang berada ditepi luka maupun tengah luka melalui lompatan dan proliferasi sel-sel mesotelium dan fibroblas subperitoneal. Asal migrasi sel-sel mesotelial masih belum jelas, diduga berasal dari *stem cells submesotelial*. Dalam laporan penelitian *Ellis dan Hubbard* dikatakan tentang lama proses penyembuhan peritoneum parietale adalah 5-6 hari sedangkan peritoneum viserale adalah 5-8 hari. Menurut *Pados dan Devroey* tahun 1992, trauma pada peritoneum intak akan menghasilkan eksudat serosanguineous selama 3 hari. Dalam proses inflamasi berikutnya terjadi kenaikan permeabilitas pembuluh darah dan pengeluaran eksudat yang kaya fibrin. *Rodgers*, tahun 1992 mengatakan bahwa didalam eksudat ini terdapat bermacam-macam sel inflamasi seperti netrofil dan sel mononuklear. Selama periode awal pemulihan (3 hari pertama), komponen yang berjumlah besar adalah PMN dan fibrin. Sel-sel PMN dalam 12 jam pertama paska operasi akan meningkat dan berada dalam eksudat

yang berisi fibrin-fibrin. *ArRajab*, tahun 1996 menyatakan bahwa hambatan perlekatan PMN akan menaikkan terbentuknya adesi intraperitoneal.^{3,23,25}



Gambar 9. Proses penyembuhan peritoneum dan pembentukan adesi permanen (Dikutip dari Treutner KH, Schumpelick. *Peritoneal Adhesions*. Berlin: Springer, 1997)

Pada trauma atau inflamasi peritoneum, sitokin IL-1, IL-6, TNF alfa, *platelet derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF) akan menghasilkan faktor-faktor permeabilitas vaskular, menarik sel makrofag dan fibroblas ketempat trauma. *Cheong* dkk, tahun 2002 melaporkan adanya korelasi antara konsentrasi IL-1, TNF alfa cairan peritoneum dengan pembentukan adesi intraperitoneal.^{26,27} Jumlah makrofag dan fibroblas semakin banyak jumlahnya

didaerah jejas. Kemoatraktan utama makrofag dan fibroblas yang utama adalah *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1). *Zeyneloglu dkk*, tahun 1998, melaporkan adanya peningkatan level MCP-1 dalam cairan peritoneum dan jaringan peritoneum penderita adesi intraperitoneal.²⁸ Mediator dan sitokin ini berasal dari sel makrofag, trombosit, sel-sel endotelial. Bersama mediator inflamasi lainnya seperti golongan kinin dan histamine akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan ekstravasasi plasma darah, eksudasi inflamasi yang disertai deposisi benang fibrin pada permukaan peritoneum. Makrofag dan fibroblas akan terperangkap dalam benang-benang fibrin. Sitokin dan *growth factor* terus menerus diproduksi oleh makrofag dan fibroblas. *Platelet derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor c* (TGF-c) merangsang fibroblas menghasilkan kolagen.^{3,13,14}

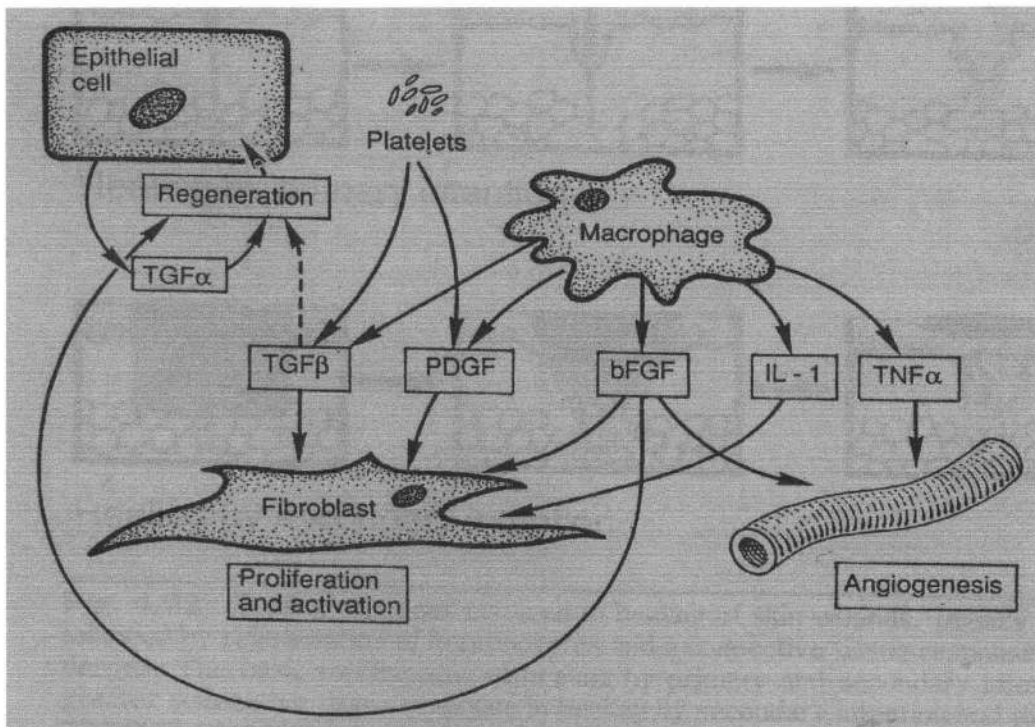
Mediator	Action
Tumor necrosis factor (TNF)	Amplifies inflammatory response Increased vascular permeability Endothelial adherence for PMNs Primes PMNs for phagocytosis
Interleukin (IL)-1	Endothelial PMN adherence Enhances release of IL-2 Amplifies acute inflammatory response
IL-8	Lymphocyte activation PMN chemotaxis
Histamine	Increased vascular permeability Leukocyte activation
Complement	Bacterial destruction PMN chemotaxis (C5a, C3a) Bacterial opsonization (C3b)
Platelet-activating factor (PAF)	Activates PMNs Activates macrophages Endothelial PMN adherence Potent vasoconstrictor

C = complement; PMN = polymorphonuclear leukocyte.

Gambar 10. Daftar mediator yang berperan dalam intraabdominal injury (Dikutip dari Solomkin JS, Wittman DW, West MA, Barie PS. Intraabdominal Infections. In : Schwartz S, Shires G, Spencer F, Fischer J, Galloway A ed. Principles of Surgery. 7th. Philadelphia: McGraw Hill Company; 1999. p. 1515-50

Netrofil melakukan migrasi keperitoneum 1 hari setelah pembentukan adesi intraperitoneal. Perlekatan PMN pada permukaan endotel vaskular akan menyebabkan reaksi metabolisme yang tinggi pada kedua elemen ini. Sel

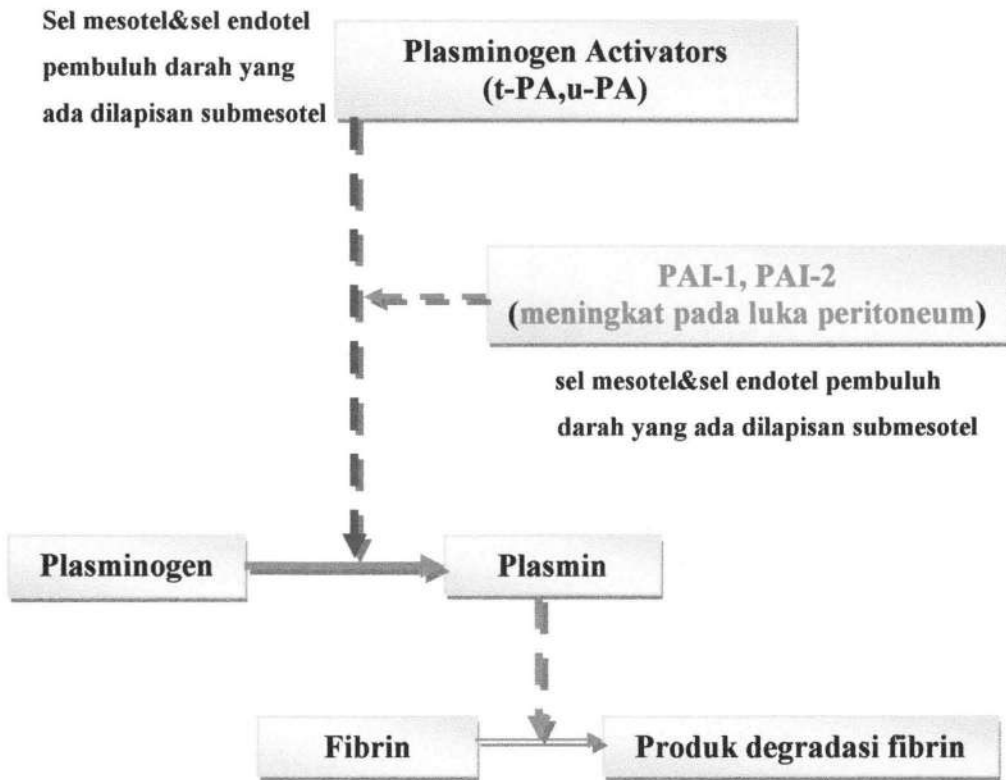
endotel menjadi rusak yang akhirnya terjadi edema, trombosis dan gangguan permeabilitas mikrovaskular. Agregasi netrofil akan menyesuaikan pada sirkulasi mikrovaskular dengan cara menutup kapiler dan postkapiler venule serta meluas sampai timbul zona iskemia yang akhirnya menjadi nekrosis. *Sopata*, pada tahun 1989 menyatakan bahwa netrofil mempunyai peran potensial dalam degradasi matriks ekstraselular. Netrofil mengeluarkan *serine protease*, *neutral protease*, radikal bebas oksigen dan *metallo-proteinases* yang berfungsi dalam proses degradasi kolagen.²⁵ Netrofil mengandung granula *azurophilic* yang berisi protein antimikrobal kationik (*bactericidal permeability increasing / BPI*). Netrofil mempunyai fungsi lain yaitu sekresi TNF alfa, IL-1 dan IL-8 yang mengaktifkan sel-sel dan menarik netrofil lainnya. Sebaliknya netrofil sangat responsive terhadap rangsangan TNF alfa, IL-1beta, IL-6 dan IL-8.^{14,15,23}



Gambar 11. Gambar skematis peran faktor pertumbuhan pada proses pemulihan luka. Molekul-molekul ini berasal dari 3 sumber: sel epitelial, makrofag, platelets. Molekul ini merangsang :regenerasi, aktivasi & proliferasi fibroblast, angiogenesis. (Dikutip dari MacSween R, Whaley K ed. *Muir's Textbook of Pathology: Inflammation, Healing and Repair*. 13th. London: Edward Arnold;1992.p.112-65)

Pada peneliti lain, *DeCherney* (1987) dengan menggunakan mikroskop elektron menyatakan pembentukan adesi dimulai dengan adanya deposisi fibrin

di dalam cairan eksudat yang berada diatas lapisan serosa peritoneum. Sel-sel polimorfonuklear akan bertambah banyak didaerah trauma / pembedahan dalam waktu yang singkat dan terbentuk juga matriks fibrin. Matriks fibrin digunakan sebagai tempat terbentuknya neovaskularisasi jaringan granulasi. Didalamnya terdapat sel-sel raksasa, makrofag, fibroblas yang nantinya bekerja sama dengan kolagen dan histamine membentuk adesi. Dalam kondisi normal, sel mesotelial yang intak menghasilkan plasminogen activator yang bertugas melakukan lisis *clot-fibrin*. Aktivitas fibrinolitik ditemukan minimal 3 hari paska injury dan meningkat maksimal hari ke-8. Aktivitas fibrinolitik akan dihambat sel mesotel tergantung adanya proses inflamasi dan infeksi yang terjadi. Dalam kondisi tersebut maka sel-sel PMN akan menurun bila tidak terjadi infeksi dan sebaliknya sel-sel PMN akan meningkat pada kondisi terjadi infeksi. Makrofag akan menetap dan terjadi proliferasi fibroblas pada tempat injury. Dalam waktu 5 hari, jaringan fibrin dengan berbagai komponen tersebut akan diganti bentukan adesi fibrosa beserta kolagen dan fibroblas. Keadaan inilah yang menyebabkan setiap langkah usaha dalam mencegah pembentukan adesi intraperitoneal tidak berhasil. Dengan demikian langkah usaha pencegahan pembentukan adesi sebaiknya sudah harus dimulai saat prosedur pembedahan dan dilanjutkan selama 3-4 hari.^{17,23,29}



Gambar 12. Aktifitas fibrinolisis dan antifibrinolisis pada jaringan peritoneum.

(Dikutip dari Treutner KH, Schumpelick. Peritoneal Adhesions. Berlin. Springer,1997)

Komponen selular yang terpenting didalam penyembuhan peritoneum adalah makrofag, timbul pada hari pertama sampai hari kedua paska bedah / trauma. Makrofag mempunyai fungsi dalam regulasi peran fibroblas dan sel mesotelial. Fungsi lain adalah sekresi IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF alfa, GM-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *monocyte inflammatory proteinalfa* (MIP alfa) dan beberapa eikosanoids. Makrofag juga mempunyai aktivitas antimikrobal dan melepaskan enzim-enzim seperti plasminogen activator, kolagenase, elastase, gelatinase, asam fosfatase, cathepsin D. Pada hari ke-2 makrofag akan menstimulasi jaringan penyangga untuk membentuk lapisan pada peritoneum yang mengalami trauma / jejas. Seluruh permukaan peritoneum yang mengalami trauma / jejas akan tertutup oleh selapis sel-sel mesotelium setelah hari keenam dan ketujuh. Pada penelitian yang terbaru, telah dibuktikan

tentang akumulasi makrofag dalam jaringan fibrosa adesi pada pemeriksaan imunohistokimia.^{14,23,28}

Proses terbentuknya adesi permanen tergantung kepada keseimbangan antara proses proinflamasi dan antiinflamasi, serta aktifitas fibrinolitik. Jika fibrinolisis tidak terjadi secara sempurna pada kaskade plasminogen-plasmin maka akan terbentuk adesi melalui deposisi kolagen pada benang fibronectin dan proteoglikan. Bilamana faktor-faktor yang merangsang timbulnya inflamasi terus berlanjut paska bedah maka proses yang berjalan adalah proses pembentukan adesi yang permanen dan aktivitas plasminogen yang penting didalam lisis adesi temporer dihambat. Demikian juga sebaliknya, bila faktor-faktor yang merangsang inflamasi seperti dijelaskan diatas telah berhenti maka proses pembentukan adesi temporer yang terjadi serta sistim fibrinolitik tidak dihambat. Pembentukan adesi secara lengkap terjadi pada hari ke-10 dan berkembang maksimal dalam waktu 2-3 minggu. Untuk lebih jelasnya, proses tersebut dapat dilihat dibawah ini. *Herrick dkk*, tahun 2000 melaporkan gambaran histopatologi adesi intraperitoneal 29 penderita dengan berbagai penyebab. Didapatkan dua pertiga bagian adesi terdiri dari peningkatan pembuluh darah, *non-myelinated* dan *myelinated axon* serta sepertiga bagian terdiri serat kolagen dan sel otot dalam berbagai ukuran.³⁰ Untuk lebih jelasnya, proses tersebut dapat dilihat dibawah ini.^{23,25,28}