

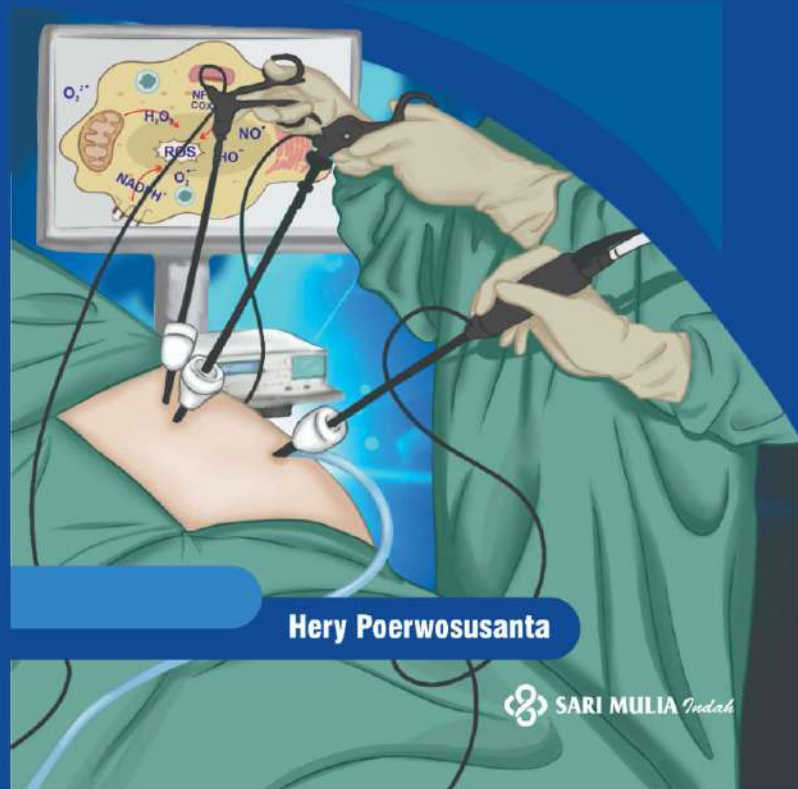
ASPEK BIOLOGI-MOLEKULER LAPAROSKOPI

Laparoskopi merupakan pembedahan minimal invasif banyak digunakan menggantikan bedah terbuka konvensional karena memiliki banyak keunggulan. Sayatan yang kecil, kurangnya nyeri pasca operasi, masa rawat inap pendek dan unggul secara kosmetik merupakan keunggulan laparoskopi. Adanya pembedahan robotik, diprediksi penggunaan laparoskopi secara robotik akan lebih banyak.

Penelitian tentang keunggulan laparoskopi banyak dilakukan, namun penelitian efek negative laparoskopi jarang dilakukan. Insuflasi dengan gas saat laparoskopi, dilakukan untuk mendapatkan visualisasi yang baik saat pembedahan laparoskopi, Insuflasi rongga abdomen menyebabkan peningkatan tekanan rongga abdomen dan iskemia seluruh sel rongga abdomen termasuk peritoneum. Saat desuflasi, dapat terjadi reperfusi injuri dan terjadi pembentukan oksidan dalam jumlah banyak. Ketidak seimbangan antara oksidan yang terbentuk dengan antioksidan dalam tubuh menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan cedera sel mesotelium dan luruhnya dari lapisan basal, cedera dan luruhnya sel mesotel menyebabkan dampak negative dalam rongga perut, termasuk adhesi usus/perleketaan, cedera pada rongga abdomen mengakibatkan dampak yang besar, karena luas peritoneum setara dengan luar permukaan tubuh.

Luruhnya sel mesotel mencetuskan respons inflamasi guna proses penyembuhan, respons inflamasi bertujuan mengeliminasi jaringan mati, benda asing, dan kuman, agar proses penyembuhan peritoneum berjalan dengan baik. Semua sel leukosit yang berperan pada respons inflamasi bekerja sama layaknya orkestra, agar penyembuhan luka peritoneum berjalan dengan baik. Sel mast merupakan salah satu sel yang bertanggung jawab pada respons inflamasi. Potensi dan kemampuan khusus sel mast mempunyai peran penting dalam rongga peritoneum.

Peritoneum merupakan lapisan yang ajaib dalam menjaga fungsi organ dalam abdomen. Regenerasi peritoneum ditopang oleh berbagai sel, yaitu: proliferasi sel local, free floating mesothelial cells, sub-mesothelial mesenchymal precursor, circulating/bone marrow derivate precursor, free floating peritoneal macrophage, resident mesothelial progenitor cells dan sisi kontralateral resident mesothelial progenitor cells. Regenerasi yang tepat waktu dan tehnik laparoskopi yang baik diharapkan meminimalisasi komplikasi laparoskopi.



Hery Poerwosusanta

SARI MULIA *Indah*



SARI MULIA *Indah*

ASPEK BIOLOGI-MOLEKULER LAPAROSKOPI

**ASPEK BIOLOGI-MOLEKULER
LAPAROSKOPI**

HERY POERWOSUSANTA



ASPEK BIOLOGI-MOLEKULER LAPAROSKOPI

Penulis : Dr. dr. Hery Poerwosusanta SpB SpBA SubSp D.A (K) FICS.
Desain Cover : dr. Adelia Hanarizky Kurniasari dan dr. Angga Setya Budi
Layout & Desain : Wawan Wicaksono dan Bayu Agung Nugroho
Produksi : Cv. Sari Mulia Indah

ISBN: 978-623-09-7475-5
XII + 75 hal., 15,5 cm x 23 cm

Penerbit:

Cv. Sari Mulia Indah

JL. Pramuka No 2, Komplek Universitas Sari Mulia
Banjarmasin, Kalimantan Selatan
Telp : (0511) 674 2822 - 0853 4256 9998

© Sari Mulia Indah

Cetakan Pertama, 2023
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang
All Right Reserved

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun
tanpa ijin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kasih dan karunia Tuhan dalam penyertaan-NYA penulisan buku ini. Laparoskopi adalah pendekatan bedah yang banyak digunakan karena kelebihanannya disbanding pembedahan terbuka/konvensional. Laparoskopi dipilih karena banyak kelebihanannya, yaitu: sayatan kecil, kurangnya nyeri pasca operasi, masa rawat inap yang lebih singkat dan lebih unggul secara kosmetik. Adanya kecenderungan penggunaan laparoskopi di masa depan, apalagi ditemukan pembedahan robotik dengan laparoskopi sebagai dasarnya.

Banyak penelitian yang membahas tentang keunggulan laparoskopi, tetapi minim tentang efek negatif yang bisa terjadi dan wajib diwaspadai pada laparoskopi. Dalam buku ini dibahas tentang aspek biologi molekuler dan apa yang terjadi pada sel-sel rongga abdomen pasca laparoskopi.

Semoga buku ini bisa menjadi referensi penelitian laparoskopi yang dilakukan peneliti kesehatan dan memberikan pengetahuan untuk kemajuan teknologi kedokteran dimasa datang.

Terima kasih untuk dr. Adellia Hanarizky Kurniasari atas ide pembuatan desain cover. Penulis mengucapkan selamat membaca, kritik dan saran atas buku ini kami harapkan untuk perbaikan.

Penulis

Hery Poerwosusanta

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xi
BAB 1 PERKEMBANGAN LAPAROSKOPI	1
BAB 2 STRES OKSIDATIF LAPAROSKOPI	4
BAB 3 RESPON INFLMASI LAPAROSKOPI	23
BAB 4 PERANAN SEL MAST PADA LAPAROSKOPI...	51
BAB 5 PENYEMBUHAN PERITONEUM PASCA LAPAROSKOPI	67
TENTANG PENULIS	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Skematis Laparoskopi	2
Gambar 1.2	Operasi Robotik	2
Gambar 2.1	Jalur sinyal yang terlibat dalam ischemia/reperfusion injury (IRI).....	9
Gambar 2.2	Mekanisme kerusakan radikal bebas.....	12
Gambar 2.3	Hubungan antara Oksidan dan aktivasi NF- κB.....	13
Gambar 2.4	Mekanisme pembentukan radikal bebas oleh xantin oksidase.....	16
Gambar 2.5	Diagram sederhana mengenai mekanisme pertahanan antioksidan terhadap oksidan....	18
Gambar 3.1	Fungsi mesotel peritoneal.....	24
Gambar 3.2	Perubahan Mesotel dan Lamina Basalis Tikus.....	25
Gambar 3.3	Aktivasi Neutrofil.....	27
Gambar 3.4	Fagositosis Meningkatkan Pelepasan Mediator Proinflamasi.....	28
Gambar 3.5	Prinsip Umum Penyembuhan Luka, Peran Makrofag dan Produknya.....	29
Gambar 3.6	Aktivasi Sel B, Proliferasi, Deferensiasi dan Antibodi yang Diproduksinya.....	31
Gambar 3.7	Deferensiasi Limfosit T Berdasarkan Produksi Sitokin.....	32

Gambar 3.8	Aktivasi Apoptosis Oleh CD8+	32
Gambar 3.9	Peran Aktif Treg Menghambat Th1 dan Th2.....	33
Gambar 3.10	Sekresi dan Degranulasi Platelet, Serta Fungsinya.....	35
Gambar 3.11	Fungsi Sel Mesotel.....	36
Gambar 3.12	Peritoneum Visceral Hepar.....	38
Gambar 3.13	Peritoneum Parietal.....	39
Gambar 3.14	Omentum.....	39
Gambar 3.15	Klasifikasi Mediator Yang Diproduksi Mesotel.....	40
Gambar 3.16	Respon Peritoneum Terhadap Trauma.....	44
Gambar 3.17	Skema Kaskade Koagulasi.....	45
Gambar 4.1	Aktivasi Sel Mast Pasca Cidera Jaringan....	55
Gambar 4.2	Biologi Mediator Sel Mast.....	56
Gambar 4.3	Fungsi Sel Mast Pada Keadaan Normal.....	57
Gambar 4.4	Peran Ganda MC Protease Pada Proses Inflamasi.....	59
Gambar 4.5	Mekanisme Adesi Pada Laparoskopi.....	62
Gambar 5.1	Skema Regenerasi Mesotel.....	68
Gambar 5.2	Regenerasi Mesotelial.....	72
Gambar 5.3	Hipotesa Residen Progenitor Sel Mesothelial.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1.	Klasifikasi mediator yang diproduksi oleh sel mesotel	37
-------------------	---	----

BAB I

PERKEMBANGAN LAPAROSKOPI

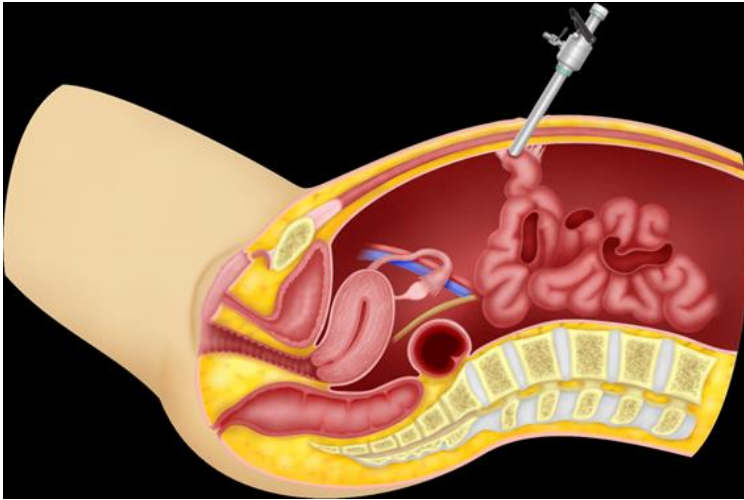
Hery Poerwosusanta

Laparoskopi merupakan pembedahan minimal invasif, pertama kali dideskripsikan oleh Kelling pada tahun 1901. Tahun 1960, ginekologist Jerman Kurt Semm mengembangkan insufflator otomatis pneumoperitoneum pada tahun 1985. Erich Muhe berhasil melakukan laparoskopi kolesistektomi pertama kalinya. (Sammour, 2009).

Laparoskopi digunakan untuk pembedahan abdomen, toraks, urologi hingga tulang belakang. Insuflasi abdomen menggunakan gas CO₂, bertujuan untuk mendapatkan visualisasi yang baik dari rongga abdomen maupun toraks. Prinsip laparoskopi adalah memasang port teleskop, pencahayaan (biasanya di umbilicus), dan port tambahan. (Aldana, 2003).

Dekade terakhir, pembedahan laparoskopi mengalami peningkatan pesat dan menjadi pilihan utama dalam pendekatan bedah. Banyak pembedahan abdomen menggunakan laparoskopi. (Aldana, 2003, Baysal, 2009) Dibandingkan pembedahan terbuka, laparoskopi memberikan kualitas hidup yang lebih baik. (Solanki, et al., 2010).

Meskipun laparoskopi digunakan secara luas, efek negatif dan konsekuensi hemodinamik bagi tubuh belum dapat dijelaskan. (Sammour, 2011)



Gambar 1.1 Laparoskopi adalah pembedahan invasive minimal, tanpa sayatan yang panjang. Laparoskopi dilakukan dengan sayatan kecil untuk memasukkan port kamera dan instrument. Banyak keuntungan laparoskopi, yaitu: insisi kecil, nyeri post operasi minimal dan hari rawat inap yang lebih pendek. Efek samping pasca laparoskopi: infeksi, reaksi alergi, kerusakan organ dan struktur abdomen internal dan adesi intra-abdominal (Aldana 2003, Sammour 2011).



Gambar 1.2. Operasi robotik adalah bentuk operasi invasif minimal yang menggunakan instrumen bedah kecil dan kamera 3D definisi tinggi untuk melakukan prosedur dengan lebih presisi. (Diana and Marescaux, 2015)

DAFTAR PUSTAKA

- Aldana, J.P.A., Marcovich, R., Singhal, P., Reddy, K., Morgenstern, N., El-Hakim, A., Smith, A.D. and Lee, B.R., 2003. Immune response to laparoscopic bowel injury. *Journal of endourology*, 17(5), pp.317-322.
- Baysal, Z., Togrul, T., Aksoy, N., Cengiz, M., Çelik, H., Boleken, M.E., Kaya, M. and Yavuz, G., 2009. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *Journal of pediatric surgery*, 44(7), pp.1367-1370.
- Diana, M. and Marescaux, J., 2015. Robotic surgery. *Journal of British Surgery*, 102(2), pp.e15-e28.
- Sammour, T., 2011. The peritoneal response to injury and implications for laparoscopic insufflation (Doctoral dissertation, ResearchSpace@Auckland). Diunduh dari <http://researchspace.auckland.ac.nz>.8 Desember 2023.
- Sammour, T., Kahokehr, A. and Hill, A.G., 2008. Meta-analysis of the effect of warm humidified insufflation on pain after laparoscopy. *Journal of British Surgery*, 95(8), pp.950-956.
- Solanki, K., Parmar, H., Gohil, V. and Shah, S., 2010. Comparative study between open v/s laparoscopic cholecystectomy. *NJIRM*, 1(1), pp.18-20.
-

BAB 2

STRES OKSIDATIF LAPAROSKOPI

Hery Poerwosusanta

A. SPESIES OKSIGEN REAKTIF (SOR), SPESIES NITROGEN REAKTIF (SNR), RADIKAL BEBAS, DAN STRES OKSIDATIF

Spesies Oksigen Reaktif (SOR) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif, terdiri atas kelompok radikal bebas dan kelompok non-radikal. Kelompok radikal bebas antara lain anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$), radikal hidroksil (OH^{\cdot}), dan radikal peroksil (RO_2^{\cdot}). Kelompok non-radikal contohnya hidrogen peroksida (H_2O_2), dan *organic peroxides* ($ROOH$). Bentuk radikal bebas lain adalah hidroperoksil (HO_2^{\cdot}), alkoksil (RO^{\cdot}), karbonat ($CO_3^{\cdot-}$), karbon dioksida ($CO_2^{\cdot-}$), *atomic chlorine* (Cl^{\cdot}), dan nitrogen dioksida (NO_2^{\cdot}). (Haliwell *et al.*, 2004; Suhartono *et al.*, 2007) Spesies nitrogen reaktif (SNR) merupakan senyawa pengoksidasi turunan nitrogen bersifat sangat reaktif. Misalnya nitrit oksid (NO^{\cdot}) dan anion peroksinitrit ($ONOO^-$). (Kucukakin., 2010)

Radikal bebas adalah suatu atom, gugus atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital paling luar, atom atau molekul yang kehilangan elektron pada orbital terluarnya. Radikal bebas sangat diperlukan bagi kelangsungan proses fisiologis dalam tubuh, terutama untuk transportasi elektron. Namun, radikal bebas yang berlebihan dapat membahayakan tubuh. (Haliwell *et al.*, 2004; Wresdiati *et al.*, 2007). Secara alamiah, radikal bebas dibentuk dalam tubuh makhluk hidup. Mitokondria merupakan sumber utama radikal bebas kira-kira 1%-5% dari total oksigen yang digunakan dirubah

menjadi radikal bebas. (Lee *et al.*, 2004). Selain di mitokondria, radikal bebas dihasilkan oleh iradiasi Ultra Violet (UV), bahan-bahan polutan, reaksi inflamasi, dan lainnya. (Bokhina *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004). Radikal bebas dihasilkan dari dua sumber utama, yakni sumber endogen dan eksogen. Sumber endogen antara lain: 1) autooksidasi, 2) oksidasi enzimatis, dan 3) *respiratory burst*. Sumber eksogen diperoleh dari luar, seperti asap rokok, radiasi, dan obat-obatan. (Inoue., 2001; Droge., 2002; Suhartono *et al.*, 2010)

Pada keadaan normal, molekul tersebut dalam keseimbangan dan terkendali. Tingkat kereaktifan yang tinggi radikal bebas dapat membangkitkan tenaga untuk transfer reaksi dalam metabolisme sehingga radikal bebas sering dikenal dengan sebutan oksidan. (Rahman., 2007). Pembentukan radikal bebas: anion superoksida dan hidrogen peroksida menyebabkan oksidasi dari sel dan jaringan. Anion superoksida sendiri sebenarnya bukan merupakan oksidan yang kuat, tetapi ia akan bereaksi dengan proton dari H₂O dan membentuk H₂O₂. H₂O₂ ini dapat berperan sebagai substrat bagi pembentukan radikal hidroksil dan oksigen singlet (¹O₂). Radikal hidroksil merupakan oksidan kuat yang mampu mengikat atom hidrogen dari ikatan karbon-hidrogen serta mengoksidasi strukturnya. (Lee *et al.*, 2004) Bila terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan anti-oksidan tubuh disebut stres-oksidatif. (Kucukakin, 2010; Yiannakopoulou *et al.*, 2013; Awonuga *et al.*, 2014).

Pada hipoksia, rantai respirasi mitokondria menghasilkan NO (nitrat oksida) membentuk SNR (Spesies Nitrogen Reaktif), dan mampu menghasilkan molekul radikal lainnya yaitu: malondialdehid dan 4-hidroksinonenal. Molekul tersebut merusak membran lipid dan memulai reaksi berantai radikal yang dikenal sebagai peroksidasi lipid. (Kucukakin, 2010; Awonuga, 2014).

Produksi radikal bebas yang tidak seimbang menyebabkan kerusakan makromolekul termasuk protein, lipid, dan DNA. (Atessashin *et al.*, 2005). Kerusakan sel oleh radikal bebas reaktif didahului oleh kerusakan membran sel melalui perubahan fluiditas, struktur dan fungsi

membran sel. (Suhartono *et al.*, 2009). Secara garis besar, radikal bebas menyebabkan kerusakan molekuler sel melalui tiga jalur mekanisme, yakni peroksidasi lipid, kerusakan protein, dan kerusakan DNA. (Droge, 2002; Cekik *et al.*, 2014).

Lemak merupakan biomolekul yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas. (Droge, 2002). Mekanisme penyerangan radikal bebas terjadi melalui reaksi induksi peroksidasi asam lemak yang memiliki beberapa ikatan rangkap pada membran sel lipid bilayer, menyebabkan reaksi berantai peroksidasi lipid sehingga terjadi kerusakan membran sel, oksidasi lipid membran dan protein. Peroksidasi lipid merupakan suatu rantai reaksi yang tidak putus-putusnya dan menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas baru menyebabkan kerusakan sel termasuk DNA (Bokhina *et al.*, 2003; Suhartono *et al.*, 2009). Peroksidasi lipid dapat dicegah oleh peredam radikal bebas yang dikenal sebagai antioksidan. (Lee *et al.*, 2003).

B. KERUSAKAN ISKEMIK REPERFUSI

Gangguan sirkulasi suatu organ merupakan faktor penting timbulnya penyakit. Meskipun restorasi aliran darah pada organ yang mengalami iskemik penting dalam mencegah kerusakan jaringan ireversibel, reperfusi dapat memperberat kerusakan jaringan dibandingkan oleh kondisi iskemik sendiri. Perubahan histologis pada iskemik intestinal dan liver setelah 3 jam diikuti reperfusi 1 jam berakibat lebih buruk dibandingkan perubahan pada organ yang hanya mengalami iskemik selama 4 jam. Kerusakan seluler setelah reperfusi pada jaringan iskemik dikenal sebagai kerusakan iskemik reperfusi (*Ischaemia-Reperfusion Injury / IRI*). (Eltzschig and Collard, 2004)

Reperfusi jaringan iskemik mengakibatkan respon inflamasi lokal dan sistemik, selanjutnya menyebabkan disfungsi mikrovaskular dan perubahan fungsi barier jaringan. Jika berat, repon inflamasi pasca iskemik reperfusi dapat menyebabkan SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) atau MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*), dengan

angka kematian 30-40%. IRI dapat meluas dari area iskemik sampai ke organ non iskemik yang jauh. (Eltzschig and Collard, 2004)

C. EFEK SELULER ISKEMIK

Homeostasis oksigen memegang peranan penting bagi fisiologis tubuh. Pembentukan ATP (*adenosine 5'-triphosphate*) melalui fosforilasi oksidatif. Kerusakan oksidatif selular dicegah dengan mengatur seimbang antara oksidan dan anti-oksidan. (Eltzschig and Collard, 2004)

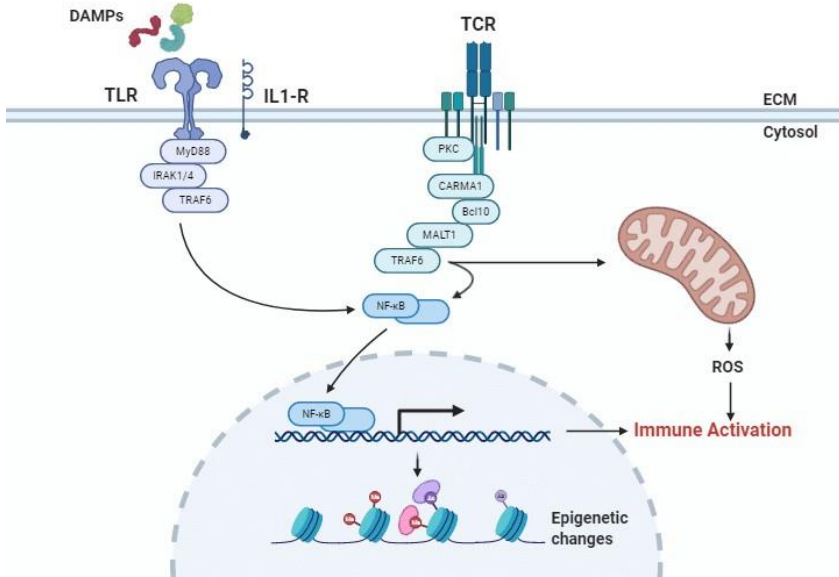
Iskemik berkepanjangan menyebabkan perubahan ultrastruktur dan berbagai metabolisme seluler. Toleransi hipoksia antar sel berbeda – beda tergantung pada kecepatan metabolisme dan adaptasi intrinsik. Nekrosis sel tidak dapat dihindarkan jika sel terpapar kondisi anoksia atau hipoksia berat dalam waktu lama. Kondisi iskemik menurunkan fosforilasi oksidatif seluler mengakibatkan gagalnya sintesis molekul energi seperti ATP dan fosfokreatin. Fungsi pompa ionik membran yang tergantung ATP akan berubah, menyebabkan masuknya kalsium, sodium, dan air ke dalam sel. Selanjutnya, katabolisme adenine nukleotid selama iskemik mengakibatkan akumulasi hipoxantin intraseluler, yang akan diubah menjadi SOR (*Reactive Oxygen Species*) ketika terpapar Oksigen. Dalam endotel, kondisi iskemik menimbulkan ekspresi produk gen pro-inflamasi (molekul adhesi leukosit, sitokin) dan agen bioaktif (endotelin, tromboxan A₂), serta menekan produk gen “protektif” (NOS/*Nitric Oxide Synthase* konstitutif, trombomodulin) dan agen bioaktif (prostasiklin, NO). Iskemia menyebabkan timbulnya inflamasi yang meningkatkan kerentanan jaringan terhadap kerusakan lebih lanjut. (Eltzschig and Collard., 2004)

Hipoksia merangsang ekspresi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). MikroRNA (mRNA) VEGF akan meningkatkan produksi-aktivasi transkripsional dan penurunan destruksi stabilisasi mRNA. Ketika sintesis protein sel dihambat sebagai respon hipoksia, mRNA VEGF akan ditranslasi menjadi protein. Aktifitas transkripsional ini terjadi melalui pengikatan HIF-1 (*Hypoxia-inducable Factor-1*) ke

elemen yang timbul akibat kondisi hipoksia. Ekspresi HIF-1 α akan meningkat pada kondisi hipoksia, kemudian akan mengalami dimerisasi dengan HIF-1 β dan berikatan dengan sekuens DNA 5'-RCGTG-3', sehingga terjadi aktivasi transkripsional VEGF. (Eltzschig and Collard., 2004)

D. DALAM MITOKONDRIA

Mitokondria penting dalam kelangsungan hidup sel, karena perannya sebagai produsen energi dan regulator kematian sel. Gangguan homeostasis mitokondria merupakan tahap awal pada IRI, yakni berupa peningkatan kadar Ca²⁺ dan stres oksidatif di mitokondria. Disfungsi mitokondria merupakan faktor utama pada IRI, akan menyebabkan nekrosis ataupun apoptosis sel. Iskemik menghambat aliran elektron sehingga timbul penurunan ATP. Turunnya kadar ATP sebagian akan direspon dengan glikolisis anaerob yang menyebabkan asidosis intraseluler. Untuk mengembalikan pH intraseluler NHE (*Na⁺/H⁺ Exchanger*) diaktifkan untuk meningkatkan kadar Na⁺ sel. Mekanisme ini meningkatkan kadar Ca²⁺ sel dan menyebabkan kelebihan Ca²⁺ di mitokondria serta timbul depolarisasi. Selama reperfusi repolarisasi dari potensial transmembran mitokondria bersamaan dengan peningkatan Ca²⁺ sitosol menyebabkan peningkatan Ca²⁺ mitokondria melalui CaU (*Calcium Uniporter*). Dengan kembalinya pH, overload Ca²⁺, dan stres oksidatif selama reperfusi, akan menyebabkan pembukaan mPTP (*Mitochondrial Permeability Transition Pore*). mPTP merupakan pori kompleks multiprotein di membran bagian dalam mitokondria. Terbukanya mPTP dalam waktu lama menyebabkan masuknya air secara berlebihan ke matriks, pembengkakan matriks serta rupture membran mitokondria bagian luar. Hal ini menyebabkan pelepasan molekul pro apoptosis dari ruang intermembran, sehingga menimbulkan kematian sel. (Ashraf, 2012)



Gambar 2.1. Jalur sinyal yang terlibat dalam ischemia/reperfusion injury (IRI). Damage-associated molecular patterns (DAMP), yang dilepaskan oleh sel yang terluka dan nekrotik selama IRI, dikenali oleh pattern recognition receptors (PRR), seperti Toll-like receptors (TLR), dan Interleukin-1 receptor (IL1-R). Aktivasi PRR menghasilkan induksi nuclear factor-κB (NF-κB), yang merupakan pengatur utama transkripsi DNA, produksi sitokin, dan sinyal pro-inflamasi. Akibatnya, DNA memperoleh tanda epigenetik, dan respons imun pun dimulai. Selama IRI, sel T mengenali antigen spesifik (Ags) melalui T cell receptor (TCR), mengaktifkan NF-κB dan memulai respon imun tanpa sel penyaji antigen. (3) Pengenalan DAMPs atau Ags menyebabkan peningkatan aktivitas oksidase Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen (NADPH) di mitokondria, menghasilkan reactive oxygen species (ROS), yang mempertahankan aktivasi kekebalan. (Ashraf, 2012)

Ion Kalsium (Ca^{2+}) merupakan *second messenger* yang banyak terlibat dalam proses intraseluler termasuk aktivasi enzim, ekspresi gen, sekresi, proliferasi sel, diferensiasi sel dan kematian sel. Konsentrasi Ca^{2+} sitoplasma pada sel dalam kondisi istirahat dipertahankan pada kadar yang rendah, diatur melalui ambilan Ca^{2+} dari ruang ekstraseluler, melalui pelepasan dari simpanan kalsium intraseluler di ER (*Endoplasmic Reticulum*), melalui kemampuan buffer mitokondria, dan melalui protein pengikat Ca^{2+} (kalmodulin). Selama kondisi iskemik reperfusi, terjadi gangguan homeostasis kalsium, yang ditandai peningkatan Ca^{2+} mitokondria yang menimbulkan produksi SOR dalam jumlah besar sehingga timbul stres oksidatif. Kondisi ini nantinya juga akan memicu pelepasan Ca^{2+} dari ER dan juga dapat menimbulkan overload Ca^{2+} mitokondria sehingga timbul kematian sel. (Ashraf, 2012).

E. METABOLISME SEL PADA KONDISI ISKEMIK REPERFUSI

Saat terjadi IRI penurunan oksigen sel menyebabkan hipoksia mengakibatkan deplesi ATP sel, memicu pembengkakan mitokondria dan melepaskan sitokrom C. Sitokrom C mengaktifasi rantai sinyal apoptosis yang melibatkan caspases 1 dan 9. Induksi respon inflamasi terjadi melalui pembentukan IL-1 β serta apoptosis dengan aktivasi caspase yang berbeda. Deplesi ATP mengakibatkan edema sel selama iskemik dingin karena Na/K ATPase dihambat. (Lutz, 2010)

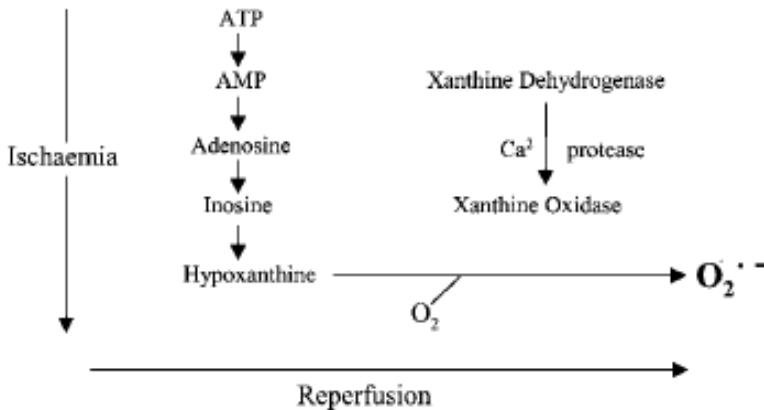
Mediator penting IRI ialah radikal bebas. hydrogen peroksida merupakan sumber radikal bebas saat hipoksia, memicu TNF- α dengan aktivasi p38 MAPKs (*Mitogen Activated Protein Kinases*). Sejumlah respon metabolisme adaptif intraseluler akan terjadi berupa peningkatan Ca^{2+} intraseluler dengan pembentukan kompleks kalsium pirofosfat dan pembentukan asam urat. Kompleks kalsium pirofosfat dan asam urat termasuk kelompok yang mampu berikatan dengan kompleks protein intraseluler, sehingga dikenal sebagai 'inflamatom'. Inflamatom termasuk molekul – molekul adaptor yang memediasi peningkatan dan sekresi IL-

1 β . Lebih lanjut, TLR akan distimulasi melalui sinyal dan akan memicu sekresi sitokin/kemokin proinflamasi melalui aktivasi NF- κ B. HMGB1 (*High Mobility Group Box 1*) yang dilepaskan saat kerusakan seluler, memiliki peran sebagai ligan bagi TLRs. TLRs, TLR4 dan TLR2 berperan penting dalam timbulnya IRI. (Lutz, 2010; Ashraf, 2012).

Faktor transkripsi NF- κ B memiliki peran dalam pembentukan respon inflamasi karena diaktifkan dalam kondisi inflamasi dan stres sel. NF- κ B akan mengaktifkan dan membentuk sejumlah faktor proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , Interferon- γ dan kemokin seperti IL-8, MCP-1, RANTES. Kondisi ini diikuti infiltrasi oleh limfosit, makrofag, granulosit ke daerah yang rusak. Disini molekul adhesi seperti LFA-1 (*Leukocyte Function Associated Antigen-1*). ICAM-1 berperan penting. Infiltrasi ini bersamaan dengan ekspresi sitokin/kemokin akan memperberat edem intersisial pada jaringan radang. Adanya peningkatan Kalsium intraseluler juga dapat meningkatkan aktivasi fosfolipase dan juga protease. Yang tergolong protease, misalnya kalpains, dan caspase yang menjalankan program apoptosis. Jika inflamasi telah berhenti, maka jaringan dapat menyembuh tanpa sekuele. Namun, jika respon inflamasi tidak berhenti secara total, misalnya pada kerusakan jaringan yang sedang berlangsung, maka inflamasi dapat menjadi kronik, lalu memicu remodeling jaringan yang akhirnya membentuk fibrosis organ. Fibrosis merupakan akumulasi matriks ekstraseluler, yang dapat terjadi akibat IRI. Dalam keadaan hipoxia, sel tidak hanya memproduksi faktor inflamasi dan apoptosis. Sel hipoxia juga membentuk faktor protektif misalnya HIF-1 (*Hypoxia Inducible Factor-1*). HIF-1 aktif dalam kondisi hipoksia dan inflamasi akan memicu angiogenesis, eritropoesis, control vasomotor pembuluh darah dan perubahan metabolisme energi seluler sebagai upaya pertahanan hidup sel. (Lutz, 2010)

F. PERAN SPESIFIK OKSIGEN REAKTIF (SOR)

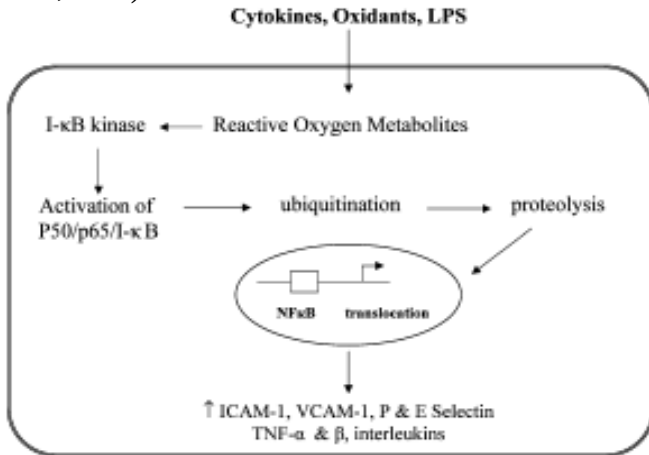
Reperfusion jaringan iskemik menghasilkan pembentukan SOR, seperti anion superoksida, radikal hidroksil (OH^\cdot), asam hipoklorat (HOCl), Hidrogen Peroksida (H_2O_2) dan peroksinitrit yang dibentuk dari NO. Iskemik seluler menyebabkan degradasi ATP dan membentuk hipoxantin. Pada kondisi fisiologis normal, hipoxantin akan dioksidasi oleh xantin dehidrogenase menjadi xantin. Namun pada kondisi iskemik, xantin dehidrogenase diubah menjadi xantin oksidase. Tidak seperti xantin dehidrogenase yang menggunakan NAD (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*) sebagai substrat, xantin oksidase menggunakan Oksigen. Dengan demikian pada iskemik, hipoxantin tidak dapat diubah menjadi xantin, dan terjadi penumpukan hipoxantin. Ketika Oksigen muncul pada reperfusion, maka metabolisme hipoxantin oleh xantin oksidase akan menghasilkan pembentukan SOR. (Eltzschig HK and Collard CD, 2004)



Gambar 2.2. Mekanisme kerusakan akibat radikal bebas yang dimediasi Xantin Oksidase. (dikutip dari Malick, 2004, Sasaki et al., 2007)

SOR menyebabkan kerusakan jaringan melalui berbagai mekanisme. SOR merupakan oksidator dan reduktor yang kuat, menyebabkan peroksidasi lipid sehingga merusak membran sel. SOR merangsang aktivasi leukosit dan kemotaksis dengan memicu

pembentukan asam arakidonat, dan meningkatkan molekul adhesi leukosit dan ekspresi gen sitokin melalui aktivasi faktor transkripsi seperti NF- κ B (*Nuclear Factor κ B*) dan AP-1 (*Activator Protein-1*). (Eltzschig HK and Collard CD, 2004).



Gambar 2.3. Hubungan antara Oksidan dan aktivasi NF- κ B. NF- κ B normalnya ditemukan di sitoplasma sel dalam bentuk kompleks p50/p65/I- κ B tidak aktif. Stimulasi sel dengan sitokin, oksidan dan produk bakteri meningkatkan metabolit radikal, yang akan mengaktifkan I- κ B kinase. I- κ B kinase akan memfosforilasi kompleks inhibitor sehingga terjadi translokasi nuclear NF- κ B aktif. (dikutip dari Malick IH *et al.*, 2004)

G. STRES OKSIDATIF PADA LAPAROSKOPI

Penelitian menyatakan bahwa laparoskopi dan pembedahan terbuka sama-sama menyebabkan stres oksidatif pada pasien. (Bukan *et al.* 2004; Stipantic *et al.*, 2005; Baysal *et al.* 2009; Sammour *et al.*, 2009; Yiannakoupoulou *et al.*, 2013). Yiannakoupoulou *et al.* (2013) dalam studi *review* sistematisnya menyatakan saat ini terdapat pertentangan pendapat antara beberapa penelitian. Potensiasi stres oksidatif lebih rendah pada laparoskopi dibandingkan pembedahan terbuka, studi lainnya menyatakan tidak ada perbedaan tingkat stres oksidatif pada laparoskopi dan pembedahan terbuka. (Yiannakoupoulou *et al.*, 2013, Bukan *et al.*, 2004) menunjukkan laparoskopi dan pembedahan terbuka kolesistektomi

meyebabkan peningkatan stres oksidatif, tetapi stres oksidatif pada laparoskopi lebih rendah. (Bukan, 2004).

Kondisi fisiologis homeostatik tekanan intraabdomina rongga peritoneum berada pada 0-3 mmHg dan tekanan vena porta 7-10 mmHg. Perubahan fisik, kimia, dan biologis tubuh terjadi pada tekanan intraabdomen 15 mmHg karena terjadi penurunan aliran darah peritoneum parietal secara signifikan. Diyakini terjadi trauma iskemia peritoneum parietal dan organ splanknik yang menyebabkan asidosis intraabdominal dan sistemik. (Cevrioglu, *et al.*, 2004; Gut, *et al.*, 2004; Rahman, 2007; Sammour *et al.*, 2009; Veekash *et al.* 2010; Sammour, 2011)

Beberapa penelitian melaporkan iskemia mesenterik dan infark intestinal setelah prosedur laparoskopi. James *et al.* (2009) melaporkan kejadian trombosis portomesenterik pada pasien yang menjalani operasi laparoskopi. (James *et al.*, 2009). Leduc *et al.* (2006) melaporkan kejadian iskemia intestinal pada pasien yang menjalani laparoskopi kolesistektomi. (Leduc and Mitchell, 2006). Penemuan ini mengarahkan para ahli pada suatu hipotesis bahwa insuflasi abdomen dan peningkatan tekanan intraabdomen yang terus menerus dapat menyebabkan iskemia organ. Kondisi iskemia mengakibatkan cedera reperfusi setelah deflasi abdomen. (Baysal *et al.*, 2009)

Pneumoperitoneum menyebabkan iskemia splanknik karena vasokonstriksi splanknik. Vasokonstriksi splanknik terjadi dominan pada bagian anterior, vasopresin diproduksi oleh sistem saraf pusat akan berespon karena peningkatan tekanan intraabdomen, konstiksi ginjal, dan vaskulatur mesenterika serta seliaka. (Baysal *et al.*, 2009; Sammour, 2011). Kadar renin dan angiotensin pada vena renalis meningkat pasca laparoskopi. Pembuluh splanknik memiliki mekanisme miogenik intrinsik yang baik dalam kontrol lokal tonus vaskular dan adanya kompresi pada aliran vena juga turut menyebabkan vasokonstriksi splanknik. (Sammour, 2011)

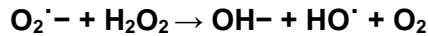
Glantzounis *et al.* (2001) menyatakan peningkatan tekanan intraabdomen pada laparoskopi dapat menyebabkan iskemia splanknik

yang mengakibatkan produksi radikal bebas dan translokasi bakteri. Pembentukan radikal bebas akan menginduksi peroksidasi lipid dan memiliki hubungan pada penurunan kapasitas antioksidan plasma serta perubahan fungsi hati setelah deflasi pneumoperitoneum. Ini menunjukkan bahwa radikal bebas dibentuk pada akhir proses laparoskopi akibat dari fenomena reperfusi iskemia yang terjadi karena adanya inflasi dan deflasi pneumo-peritoneum. (Glantzounis *et al.*, 2001). Penelitian Baysal dkk (2009) membuktikan bahwa prosedur laparoskopi menyebabkan pembentukan SOR sebagai hasil reperfusi iskemia yang diinduksi oleh inflasi dan deflasi dari pneumoperitoneum. Deflasi pneumoperitoneum merupakan mekanisme kompensasi untuk menurunkan tekanan intraabdomen dan meningkatkan perfusi splanknik. Kondisi stres oksidatif tersebut menyebabkan pemakaian antioksidan plasma secara terus-menerus, yang pada akhirnya mengakibatkan ketidakseimbangan kadar oksidan dan antioksidan tubuh.(Glantzounis *et al.*, 2001; Baysal *et al.*, 2009)

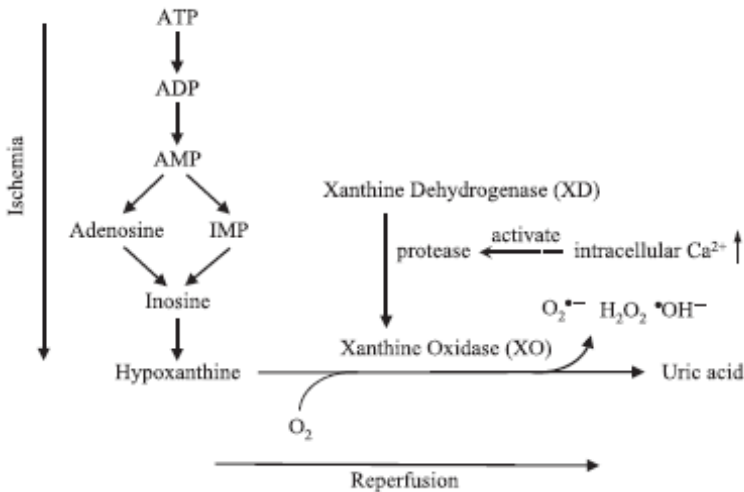
Peritoneum adalah jaringan kapiler yang luas dan jaringan limfe pada sub-mesotelial jaringan penghubung. Struktur ini menyebabkan peritoneum mensekresikan berbagai mediator inflamasi, kinin vasoaktif, fibrin, sitokin, dan spesies oksigen reaktif (SOR) seperti anion superoksida, hidrogen peroksida (H_2O_2), serta radikal hidroksil sebagai responnya terhadap cedera. (Cevrioglu *et al.*, 2004; Veekash *et al.*, 2010). Konsekuensi utama dari cedera reperfusi iskemia ialah ketidakseimbangan antara oksidan (SOR) dan antioksidan. (Sammour *et al.*, 2009)

Asumsi fenomena reperfusi iskemia yang terjadi selama laparoskopi karena adanya peran utama dari radikal bebas oksigen dalam patogenesis reperfusi iskemia. Pembentukan oksidan terjadi dalam rentang waktu 2-5 menit segera setelah terjadinya reperfusi organ intestinal yang mengalami iskemia.(Sasaki *et al.*, 2007) Pembentukan oksidan ini diyakini berasal dari rantai transport elektron mitokondria, metabolisme xantin oksidase (XO), sel endotel, prostaglandin, dan neutrofil teraktivasi.(Liu *et al.*, 2004; Sasaki *et al.* 2007).

Pembentukan oksidan pada cedera iskemik terjadi melalui berbagai jalur reaksi yang melibatkan enzim fisiologis tubuh. Superoksida memiliki sifat lebih efisien sebagai agen pereduksi dibandingkan oksidasi. SOD akan mengkatalisis superoksida ($O_2^{\cdot-}$) dan membentuk hidrogen peroksida (H_2O_2). Superoksid juga berperan dalam pembentukan radikal hidroksil (HO^{\cdot}) melalui reaksi Haber-Weiss sebagai berikut : (Sasaki et al., 2007)



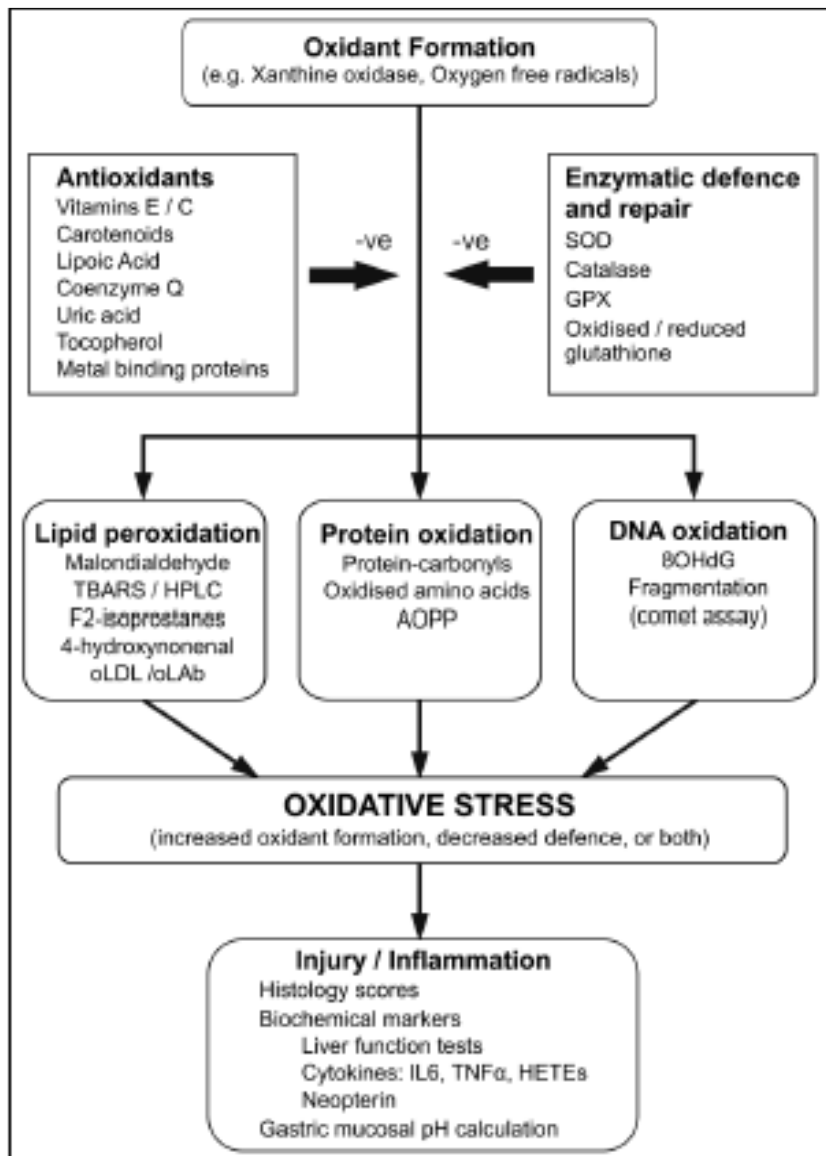
SOR juga dibentuk melalui reaksi yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Mukosa intestinal memiliki kapasitas sangat besar untuk mengoksidasi hipoxantin melalui xantin oksidase yang terdapat pada semua jaringan sehat sebagai xantin dehidrogenase (XD). Pada iskemia XD dikonversi secara cepat menjadi XO oleh enzim protease yang diaktifkan oleh iskemia (*ischemia-mediated protease*), dan XO dapat mereduksi molekul oksigen menjadi radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$) serta hidrogen peroksida (H_2O_2). (Sasaki et al., 2007) Mekanisme pembentukan radikal bebas melalui XO dijelaskan pada gambar 2.4. berikut:



Gambar 2.4. Mekanisme pembentukan radikal bebas oleh xantin oksidase. (dikutip Sasaki et al., 2007)

Secara tipikal, radikal hidroksil mengakibatkan kerusakan biologis dengan menstimulasi reaksi dari struktur rantai lipid membran fosfolipid, pemecahan untai DNA, dan mengakibatkan disrupsi sel serta organelnya. (Rahman, 2007; Sasaki *et al.*, 2007). Kerusakan sel yang dipicu radikal bebas akan menimbulkan berbagai macam gangguan fisiologis tubuh dan memberikan dampak negatif hingga morbiditas dan mortalitas pasca operasi. Kegagalan respon imun dan penyembuhan luka memberikan kontribusi besar dalam luaran klinis pasien setelah menjalani prosedur laparoskopi. (Stipantic *et al.*, 2005; Kucukakin, 2010)

Dalam review sistematiknya Samour (2009) menyimpulkan bahwa terdapat peningkatan bukti kuat bahwa pneumoperitoneum menurunkan perfusi splanknik dan menghasilkan stres oksidatif pada laparoskopi. (Sammour *et al.*, 2009) Ini menjadi landasan yang kuat untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai laparoskopi yang dihubungkan dengan stres oksidatif dan signifikansi klinis yang dihasilkannya.



Gambar 2.5. Diagram sederhana mengenai mekanisme pertahanan antioksidan terhadap oksidan.(dikutip dari Sammour , 2011)

DAFTAR PUSTAKA

- Ashraf, M., Enthammer, M., Haller, M., Koziel, K., Hermann, M. and Troppmair, J., 2012. Intracellular signaling in ischemia/reperfusion injury (IRI): from mechanistic insights to therapeutic options. *J Transplant Technol Res*, 3(002).
- Atessahin, A., Yilmaz, S., Karahan, I., Piriñçi, I. and TAŞDEMİR, B., 2005. The effects of vitamin E and selenium on cypermethrin-induced oxidative stress in rats. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 29(2), pp.385-391.
- Awonuga, A.O., Belotte, J., Abuanzeh, S., Fletcher, N.M., Diamond, M.P. and Saed, G.M., 2014. Advances in the pathogenesis of adhesion development: the role of oxidative stress. *Reproductive sciences*, 21(7), pp.823-836. DOI: 10.1177/1933719114522550.
- Baysal, Z., Togrul, T., Aksoy, N., Cengiz, M., Çelik, H., Boleken, M.E., Kaya, M. and Yavuz, G., 2009. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *Journal of pediatric surgery*, 44(7), pp.1367-1370.
- Blokhina, O., Virolainen, E. and Fagerstedt, K.V., 2003. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Annals of botany*, 91(2), pp.179-194.
- Bukan, M.H., Bukan, N., Kaymakcioglu, N. and Tufan, T., 2004. Effects of open vs. laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 202(1), pp.51-56.
- Cekic, B., Geze, S., Ozkan, G., Besir, A., Sonmez, M., Karahan, S.C. and Mentese, A., 2014. The effect of dexmedetomidine on oxidative stress during pneumoperitoneum. *BioMed research international*, 2014. DOI/10.1155/2014/760323.

- Cevrioglu, A.S., Yilmaz, S., Koken, T., Tokyol, C., Yilmazer, M. and Fenkci, I.V., 2004. Comparison of the effects of low intra-abdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Human Reproduction*, 19(9), pp.2144-2151.
- Dröge, W., 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews.*; 82: pp.47-95.
- Eltzschig, H.K. and Collard, C.D., 2004. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British medical bulletin*, 70(1), pp.71-86.
- Glantzounis, G.K., Tselepis, A.D., Tambaki, A.P., Trikalinos, T.A., Manataki, A.D., Galaris, D.A., Tsimoyiannis, E.C. and Kappas, A.M., 2001. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surgical endoscopy*, 15, pp.1315-1319.
- Gutt, C.N., Oniu, T., Schemmer, P., Mehrabi, A. and Büchler, M.W., 2004. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surgical endoscopy*, 18, pp.898-906.
- Halliwell, B. and Whiteman, M., 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. *British journal of pharmacology*, 142(2), pp.231-255.
- Inoue, M.A.S.A.Y.A.S.U., 1994. Protective mechanisms against reactive oxygen species. *The liver: biology and pathobiology*. Lippincott Williams and Wilkins 4th-ed. Philadelphia: pp.443-459
- James, A.W., Rabl, C., Westphalen, A.C., Fogarty, P.F., Posselt, A.M. and Campos, G.M., 2009. Portomesenteric venous thrombosis after laparoscopic surgery: a systematic literature review. *Archives of Surgery*, 144(6), pp.520-526.

- Küçükakin, B., 2010. Modification of surgical stress response by perioperative melatonin administration. *Dan Med Bull*, 57(5), p.B4144.
- Leduc, L.J. and Mitchell, A., 2006. Intestinal ischemia after laparoscopic cholecystectomy. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 10(2), p.236.
- Lee, J., Koo, N. and Min, D.B., 2004. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 3(1), pp.21-33.
- Liu, J.Q., Zelko, I.N. and Folz, R.J., 2004. Reoxygenation-induced constriction in murine coronary arteries: the role of endothelial NADPH oxidase (gp91phox) and intracellular superoxide. *Journal of Biological Chemistry*, 279(23), pp.24493-24497.
- Lutz, J., Thürmel, K. and Heemann, U., 2010. Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation. *Journal of Inflammation*, 7(1), pp.1-8.
- Mallick, I.H., Yang, W., Winslet, M.C. and Seifalian, A.M., 2004. Ischemia—reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Digestive diseases and sciences*, 49, pp.1359-1377.
- Rahman, K., 2007. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical interventions in aging*, 2(2), pp.219-236.
- Sammour, T., Mittal, A., Loveday, B.P.T., Kahokehr, A., Phillips, A.R.J., Windsor, J.A. and Hill, A.G., 2009. Systematic review of oxidative stress associated with pneumoperitoneum. *Journal of British Surgery*, 96(8), pp.836-850.
- Sammour, T., 2011. The peritoneal response to injury and implications for laparoscopic insufflation (Doctoral dissertation, ResearchSpace@Auckland).

- Sasaki, M. and Joh, T., 2007. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 40(1), pp.1-12.
- Stipancic, I., Zarkovic N., Dražen S., Sabolović S., Tatzber F., and Basic Z., 2005. Oxidative Stress Markers After Laparoscopic and Open Cholecystectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*;15(4):347-352.
- Suhartono, E., Yunanto, A., Bambang, S. and Eko, S., 2009. Kapita Selekta Biokimia: Peran Radikal Bebas pada Intoksikasi dan Patobiologi Penyakit. Penerbit Pustaka Banua: Banjarmasin. P, pp.243-249.
- Veekash, G., Wei, L.X. and Su, M., 2010. Carbon dioxide pneumoperitoneum, physiologic changes and anesthetic concerns. *Ambul Surg*, 16(2), pp.41-46.
- Wresdiyati, T., Astawan, M., Fithriani, D., Adnyane, I.K.M., Novelina, S. and Aryani, S., 2009. Pengaruh α -tokoferol terhadap profil superoksida dismutase dan malondialdehida pada jaringan hati tikus di bawah kondisi stres. *Jurnal Veteriner*, 10(2), pp.202-209.
- Yiannakopoulou, E.C., Nikiteas, N., Perrea, D. and Tsigris, C., 2013. Effect of laparoscopic surgery on oxidative stress response: systematic review. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 23(2), pp.101-108.

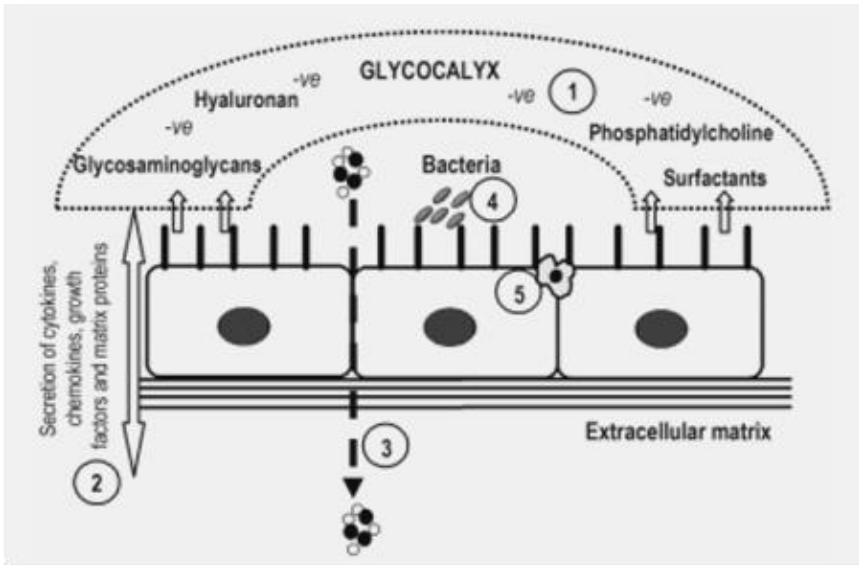
BAB 3

RESPON INFLAMASI LAPAROSKOPI

Hery Poerwosusanta

A. RESPON PERITONEUM TERHADAP TRAUMA

Peritoneum terdiri dari satu lapis sel-sel mesotel yang disokong oleh membran basalis dan lapisan jaringan penghubung di bawahnya. Organ intra abdomen bergerak tanpa gesekan karena peritoneum merupakan sebuah lembaran jaringan yang aktif secara metabolik dan dilindungi oleh makrofag-*scavenger*. (Brokelman, 2011; Sammour. 2011; Kahokehr, 2013). Peritoneum memiliki integritas penting, dan merupakan membran selular yang dinamik. Terdapat beban sistemik yang besar dan multimodal sebagai konsekuensi kerusakan peritoneum. (Sammour 2011; Kahokehr, 2013).



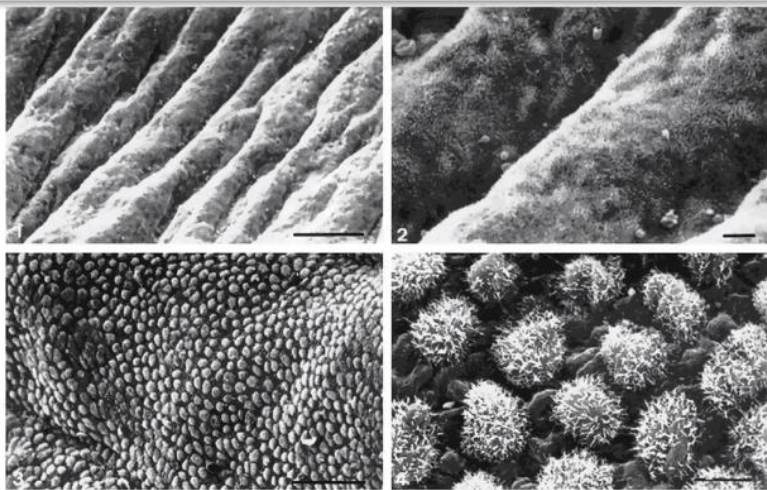
Gambar 3.1 Fungsi mesotel peritoneal. Kondisi fisiologis, sel mesotel mensekresikan sejumlah glikosaminoglikan, proteoglikan, dan fosfolipid yang menyusun lingkungan glikokaliks sel dan memberikan barrier proteksi melawan abrasi, infeksi, dan permukaan yang licin dan non-adhere untuk pergerakan intracoelomik (nomor 1). Pada proses nomor 2 dijelaskan bahwa sel mesotel berperan serta dalam induksi dan resolusi inflamasi peritoneal melalui kemampuannya dalam mensintesis sitokin, kemokin, dan *growth factor* yang disekresikan ke dalam rongga peritoneal. Mesotel juga mensintesis protein matriks yang dideposit di dalam lamina basalis di mana sel-sel beristirahat. Hal ini memberikan dukungan struktural dan juga berfungsi mempertahankan arsitektur membrane peritoneal. Pada proses nomor 3,4, dan 5 diperlihatkan bahwa mesotel memfasilitasi transport cairan dan zat terlarut melewati membran peritoneal. (dikutip dari Yung, 2006).

Peritoneum memiliki fungsi biologi multipel pada regulasi inflamasi, fibrinolisis, angiogenesis, dan remodeling jaringan. (Brokelman *et al.*,2011). Memiliki keunikan dibandingkan organ-organ sekitarnya, Gangguan respon inflamasi peritoneum berakibat pada proses regenerasi. Mesotelium penyusun peritoneum terdiri dari tiga tipe sel: kuboid, gepeng, dan intermediate. Sel-sel mesotel kuboid dominan pada lapisan serosa parenkim organ, mesotel gepeng di intestinal, omentum, dan peritoneum parietal. Sedangkan mesotel *intermediate* ditemukan pada gaster.

(Michailova *et al.*, 1999). Jaringan penghubung submesotel terdiri dari serabut kolagen, fibroblast, makrofag, granulosit, sel mast, eritrosit dan pembuluh limfatik. (Brokelman *et al.*, 2011).

Integritas peritoneal terganggu pada laparoskopi, penonjolan sel mesotel terlihat dengan setelah inisiasi pneumoperitoneum dan akan pulih kembali dalam waktu 72 jam. (Suemetsu *et al.*, 2001). Sel-sel mesotel mengalami *bulging* (penonjolan) rata-rata 2 jam setelah inisiasi pneumoperitoneum. (Volz *et al.*, 1999; Neuhaus *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2006). Celah interseluler akan bertambah besar, lamina basalis terekspos, dan diikuti oleh infiltrasi makrofag dan limfosit peritoneal. (Brokelman *et al.*, 2011).

Perubahan mesotel dan lamina basalis tikus pada prosedur laparoskopi dapat dilihat pada gambar 1. berikut:



Gambar 3.2. Perubahan mesotel dan lamina basalis tikus.1) Tanpa perlakuan (pembesaran 170x): peritoneum normal dengan mesotel intak dan batas sel yang jelas; 2) Tanpa perlakuan (pembesaran 710x) : peritoneum ditutupi oleh sel mesotel gepeng dan mikrovili, tidak ada celah interseluler, tidak ada peregangan lamina basal; 3) Mesotelium 2 jam setelah insuflasi CO₂ (pembesaran 170x) : aplikasi CO₂ pada mesotel terlihat jelas; 4) Mesotelium 2 jam setelah insuflasi CO₂ (pembesaran 1310x) : sel mesotel mengalami retraksi sebagian, menonjol, dan hampir terlihat seperti sferis, terdapat celah interseluler, lamina basalis terlihat jelas. (dikuti dari Volz *et al.*, 1999)

B. RESPON INFLAMASI SEL HEMOPOITIK PERITONEUM

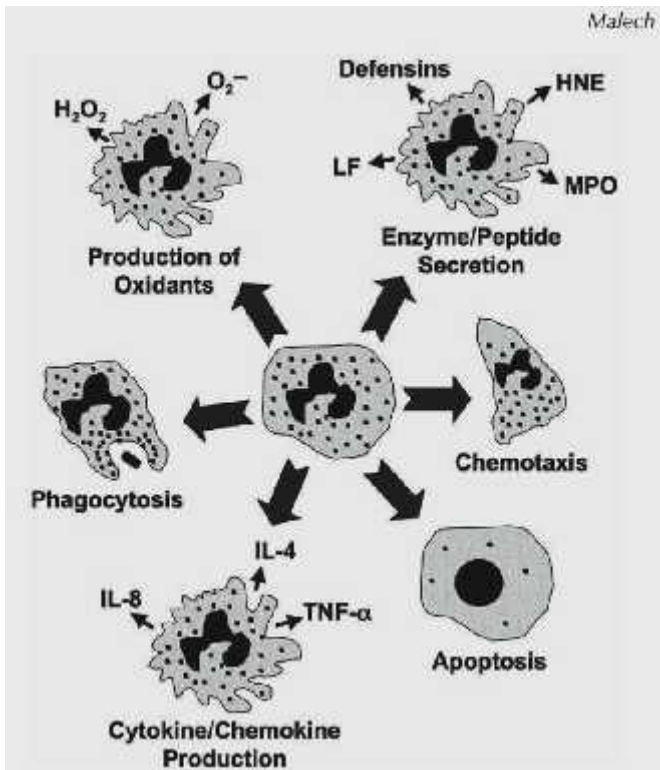
Neutrofil

Pada keadaan normal neutrofil peritoneum kurang dari 300 sel per mm, bila terjadi trauma peritoneum akan terjadi ekstrasvasi neutrofil vaskular kedalam rongga peritoneum hingga jumlahnya melebihi 3000 sel per mm. (Sammour., 2011) Sel yang pertama kali muncul adalah sel-sel PMN yang bertahan 1-2 hari. PMN berfungsi untuk membersihkan jaringan mati dan organisme dengan memproduksi dan melepaskan spesies oksigen reaktif (SOR) berupa radikal anion superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan lipid peroksida (LPO) yang merupakan produk akhir dari oksidasi asam lemak oleh H_2O_2 . (Kate *et al.*, 2006; Van der Wal., 2014). Selain menguntungkan, spesies oksigen reaktif (SOR) dapat mengakibatkan kerusakan jaringan peritoneal.

Neutrofil. Neutrofil merupakan sel pertama yang masuk ke tempat trauma, merupakan komponen terbesar leukosit. Neutrofil berada dalam sirkulasi 7 – 10 jam sebelum bermigrasi ke jaringan dan hidup 1-2 hari di jaringan. Neutrofil mempunyai reseptor IgG (Fc γ -R) dan komplemen. Neutrofil pertama bermigrasi ke jaringan dengan cepat dilengkapi berbagai reseptor TLR2, TLR4 dan reseptor lainnya. Neutrofil dapat mengenal patogen secara langsung, ikatan dan fagositosis dipercepat bila ada antibodi dan komplemen yang berfungsi sebagai opsonin. (Malech, 2007., Wilgus, 2013., Baratawidjaja, 2014., Abbas, 2015). Bila diaktifkan neutrofil mensekresi beberapa mediator. (gambar 3.3).

Sel Mast

Histamin dilepaskan sel mast menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler serta memicu ekstrasvasi cairan, protein, sel inflamatori: polimorfonuklear (PMN), monosit, dan leukosit ke daerah inflamasi. (Van der Wal. 2014). Degranulasi sel mast melepaskan komponen aktif, yaitu: komplemen kemotaktik makrofage dan opsinisasi yang memudahkan fagositosis. (Brokelman et al.,2011)



Gambar 3.3. Aktivasi Neutrofil. Aktivasi neutrofil akan memproduksi ROS, sitokin, kemokin, Enzim peptidase dan fagositosis (dikutip dari Malech tahun 2007)

Makrofage

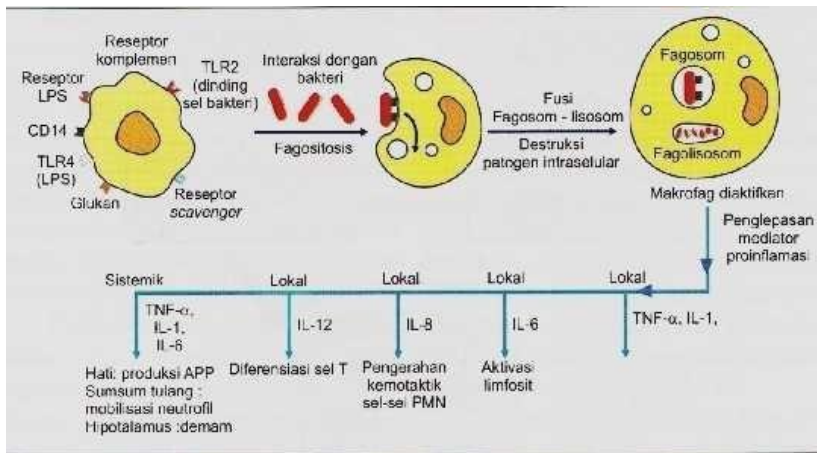
Residen makrofage peritoneal melakukan fagosit jaringan mati setelah diaktifkan oleh IFN- γ , IL-2 dan IL-12. IFN- γ meregulasi Major Histocompatibility Complex (MHC) class II pada permukaan makrofage dan sel mesotel, berfungsi sebagai antigen-presenting.

Makrofag. Makrofag berasal dari sel progenitor granulosit/monosit dalam sumsum tulang, berdeferensiasi menjadi premonosit dan bermigrasi kedalam sirkulasi. Di dalam sirkulasi monosit akan mengalami maturasi, berfungsi sebagai fagosit. Monosit memproduksi IL-1, IL-6, dan TNF- α yang menginduksi panas dan fase akut di hati, memodulasi produksi seng

(Zn) dan tembaga (Cu), menginduksi hormon kortikotropik adrenal di otak. Monosit berada dalam sirkulasi 10 jam hingga 2 hari, selanjutnya bermigrasi kedalam jaringan sebagai makrofag. (Sammour, 2010., Baratawidjaja, 2014., Abbas, 2015)

Di dalam jaringan makrofag berumur 4 – 12 hari hingga bulan. Makrofag peritoneal bebas dalam cairan peritoneum. Makrofag berada di sepanjang vaskuler, untuk memudahkan proses fagosit. Pada permukaan makrofag terdapat beberapa reseptor antara lain: 1) *Toll-like receptor* (TLR), 2) *Scavenger receptor*, 3). *Nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD) dan 4) FcR yang terdiri dari Fc γ untuk IgG dan Fc ϵ R untuk IgE. (Teller, 2011., Baratawidjaja,2014)

Makrofag berperan pada proses fagosit, fagositosis akan menyebabkan pelepasan mediator proinflamasi antara lain: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 dan IL-12. (gambar 2.4)



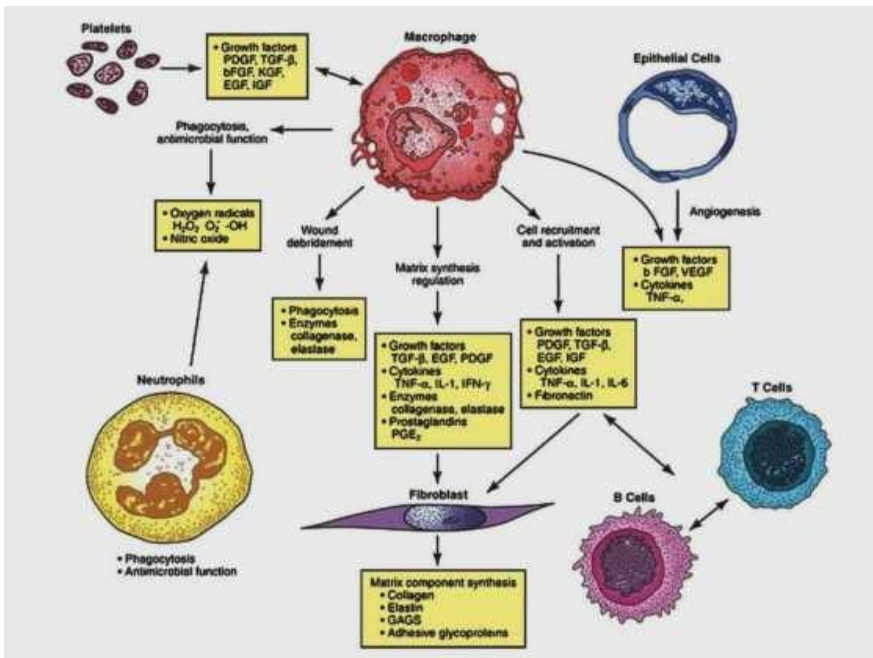
Gambar 3.4. Fagositosis meningkatkan pelepasan mediator proinflamasi. Fagositosis meningkatkan aktivasi dan penghancuran patogen (Dikutip dari Baratawidjaja 2014)

Pada proses penyembuhan luka, makrofag akan berinteraksi dengan sel di lingkungan mikronya. Makrofag mempunyai peran penting pada pembentukan bekuan darah, fagosit dan antimikroba, pembersihan debris,

regulasi pembentukan matrik, aktivasi dan rekrutmen sel, angiogenesis dan fibrosis. (gambar 3.5)

Monosit

Monosit vaskuler akan bermigrasi melalui endotel layaknya neutofil. Berbeda dengan neutrofil, monosit baru dijumpai setelah 24 jam pasca trauma dan melalui mekanisme khusus migrasi-transmesotelial ke rongga peritoneal. (Sammour et al., 2010)

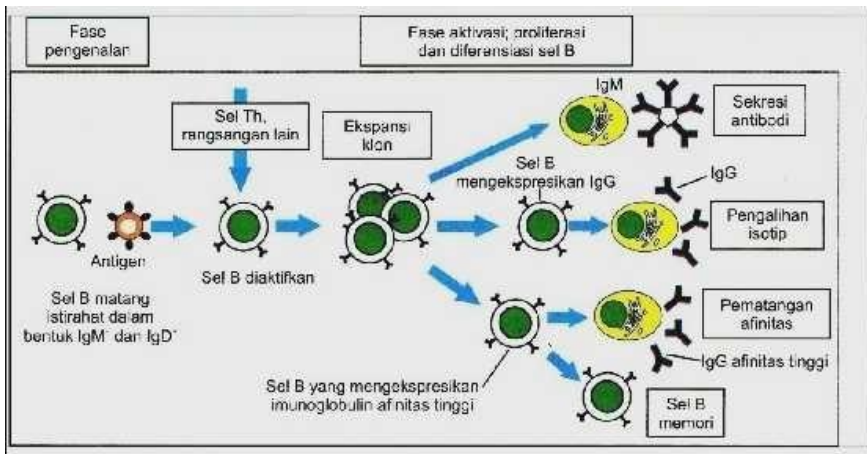


Gambar 3.5. Prinsip umum penyembuhan luka, peran makrofag dan produknya. Makrofag melakukan komunikasi dengan beberapa sel, dan memproduksi bahan-bahan penyembuhan luka. (Dikutip dari Teller tahun 2011)

Limfosit

Cedera peritoneum menyebabkan limfoposis. Lingkungan mikro peritoneum, menyebabkan diferensiasi sel limfosit bila terjadi cedera mesotel. Th-1 subset limfosit akan mensekresi IL-2, IFN- γ , dan TNF- α yang bekerja secara langsung pada *cell mediated immune*. Th-2 subset memproduksi interleukin yaitu: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, dan IL-13. Interleukin yang di produksi Th-2 subset akan meregulasi respon imun humoral, dan membentuk keseimbangan antara proses inflamasi dan anti inflamasi. Mekanisme diatas diharapkan menghasilkan proses penyembuhan yang baik. (Sammour *et al.*, 2010).

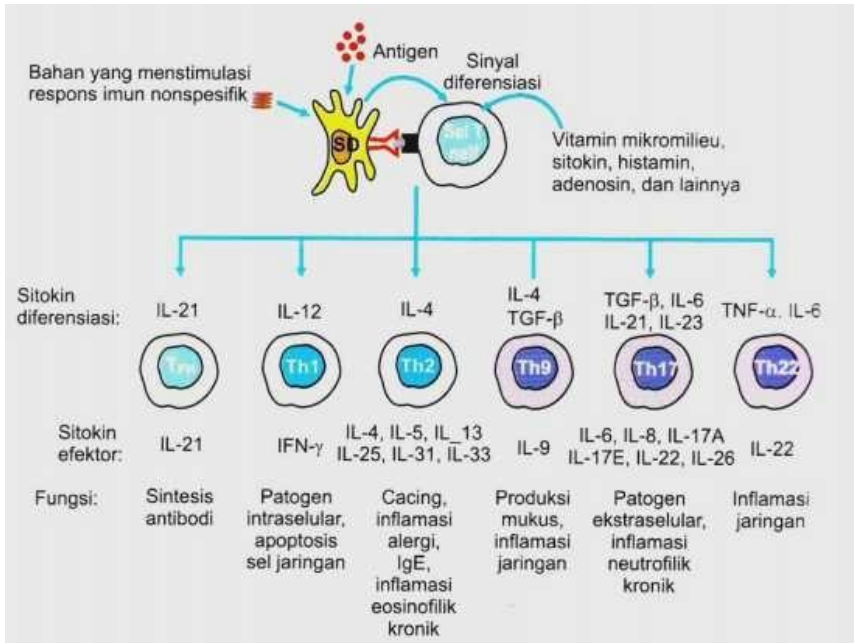
Limfosit. Di dalam sirkulasi 20% leukosit adalah limfosit, selanjutnya akan bermigrasi ke jaringan dan kelenjar limfe. Limfosit berperan pada sistim imun spesifik, sel T pada imunitas seluler dan sel B pada imunitas humoral. **Sel B**, Sel B diaktifkan oleh IL-2, IL-4 dan IL-5 pada reseptor membran. Setelah sitokin berikatan dengan reseptornya, sel B akan memacu proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori. Sel plasma mampu memproduksi antibodi. (gambar 3.6)



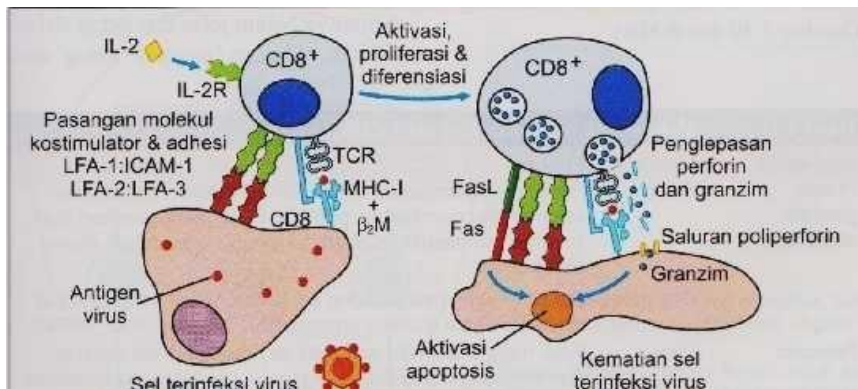
Gambar 3.6. Aktivasi sel B, proliferasi, deferensiasi dan Antibodi yang diproduksi. Sel B memproduksi beberapa antibody. (Dikutip dari Baratawidjaja tahun 2014)

Sel T, Peran sel T limfosit umumnya pada inflamasi, aktivasi fagositosis makrofag, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T terdiri atas CD4+, CD8+, sel T naif, NKT dan Tr/Treg/Ts/Th3. **Sel T CD4+**, Sel T efektor CD4+ dibedakan dalam beberapa subset berdasarkan sitokin yang diproduksinya. Antigen akan mengaktifkan CD4+ dan mengekspresikan IL-2. CD4+ akan berproliferasi dan berdeferensiasi menjadi beberapa subset Tfh, Th1, Th2, TH9, Th17 dan Th22. Setiap sel melepas sitokin subset yang juga memicu modulasi subset lainnya. (gambar 3.7)

Sel T CD8+/Cytotoxic T/Cytolytic T/CTL. Sel T CD8+ naif yang keluar dari timus disebut juga CTL/Tc mengenal kompleks antigen – MHC 1 yang dipresentasikan APC. Fungsi utama CD8+ dapat membunuh sel yang dianggap asing secara langsung atau melalui induksi apoptosis. (gambar 3.8)

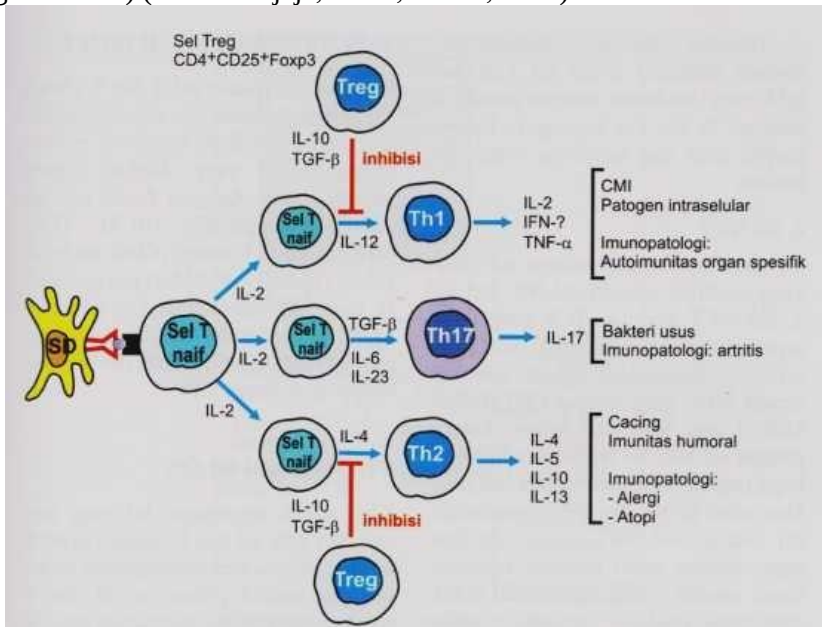


Gambar 3.7. Diferensiasi limfosit T berdasarkan produksi sitokin. Limfosit T berdiferensiasi menjadi Tfh, Th-1, Th-2, Th-9, Th-17 dan Th-22, berdasarkan sitokin yang diproduksi. (Dikutip dari Baratawidjaja 2014).



Gambar 3.8. Aktivasi apoptosis oleh CD8+. Sel yang mengekspresikan antigen asing akan diikat oleh MHC-1, Molekul efektor sitotoksik yang di produksi sel T akan menyebabkan destruksi sel sasaran dan pemberian sinyal apoptosis. (Dikutip dari Baratawidjaja tahun 2014)

Sel Treg atau sel Ts, Sel Treg/Tr/Ts atau Th3 diduga berperan pada regulator imunitas. Treg dibentuk dari timosit di timus mengekspresikan TGF- β dan IL-10 sebagai petanda supresif. IL-10 menghambat APC dan aktifasi makrofag, TGF- β menekan proliferasi sel T dan aktivasi makrofag. (gambar 3.9) (Baratawidjaja, 2014., Abbas, 2015).



Gambar 3.9. Peran aktif Treg menghambat Th1 dan Th2. Treg menghambat aktivasi Th1 dan Th2, sehingga proses inflamasi akan berkurang. (Dikutip dari Baratawidjaja 2014.)

Basofil

Basofil mirip dengan sel mast, keduanya menyimpan histamin yang disekresi saat terstimulasi. Bedanya basofil berada di intra-vaskuler, sedang sel mast berada perivaskuler jaringan. Bila teraktivasi, basofil melepaskan proteoglikan: heparin dan chondroitin, proteolitik enzim: elastase dan lysophospholipase, mediator lipid: leukotrin dan cytokine IL-4. Adanya enzim proteolitik yang dihasilkan, basofil mampu mencerna benda asing yang tidak dapat difagosit oleh makrofage. (Janeway *et al.*, 2012).

Eosinofil

Eosinofil berada dalam sirkulasi vaskuler, pada inflamasi akut akibat trauma jaringan, eosinofil memberikan respon pertama kali dan bermigrasi pada daerah trauma. Migrasi eosinofil mengikuti sinyal dari IL-8, C5a, fMLP dan Leukotrine B4. (Metcalf *et al.*,2005).

Natural Killer sel

Natural killer sel akan meningkat jumlahnya di peritoneum bila terstimulasi oleh cytokine. Natural killer sel berperan pada apoptosis.

Sel Dendritik

Pada keadaan normal sel Dendritik menghasilkan lebih banyak TGF- β dan sedikit IL-6, IL-23. Keseimbangan ini mengatur kinerja Th-1 dan Th-2. Bila terjadi trauma peritoneum, keseimbangan ini akan berubah, dimana sel Dendritik menghasil TGF- β , IL-6, IL-23 dan memberikan sinyal pada Th-17 untuk memproduksi sitokin. (Janeway *et al.*, 2012)

Platelet/Trombosit

Platelet merupakan sel pertama yang terlibat pada penyembuhan luka. Degranulasi platelet mensekresi beberapa sitokin, *growth factor* dan matrik protein, yang menstimuli proses penyembuhan luka yang terdiri dari deposisi matrik, kemotaksis, proliferasi sel, angiogenesis dan *remodelling*. Secara rinci hasil degranulasi platelet pada gambar 2.10. (Teller, 2011).

Adhesion Glycoproteins	Proteoglycans	Hemostasis Factors & Cofactors	Cellular Mitogens	Protease Inhibitors	Miscellaneous
<ul style="list-style-type: none"> • Fibronectin • Vitronectin • Thrombospondin • VWF 	<ul style="list-style-type: none"> • PFA • βTG • Serp ycin • HRG² 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinogen • Factor V/VIII/XII • Kininogens • Protein S • Plasminogen 	<ul style="list-style-type: none"> • PDGF • TGF-β • DCG • EGF • VEGF/VFP • IGF • Interoudin-1 	<ul style="list-style-type: none"> • α_2-Macroglobulin • α_2-Antitrypsin • PDI • α_2-Antiplasmin • PAI1 • TSP • α_2-PI • PDI • PN-2/APP • C1 Inhibitor 	<ul style="list-style-type: none"> • IgG, IgA/IgM • Albumin • Gβ/multimerin

Gambar 3.10. Sekresi dan degranulasi Platelet, serta fungsinya. (Dikutip dari Teller 2011)

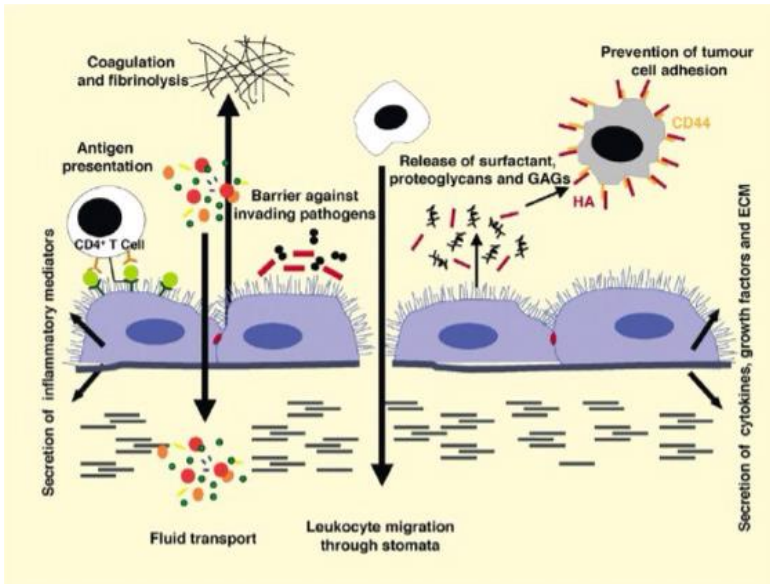
Respon peritoneum plasma vaskuler

Ekspos pneumoperitoneum yang lama mengakibatkan efek penguapan dan denudasi (penggundulan) permukaan mesotel peritoneum. Plasma akan kering dan memicu elemen seluler seperti eritrosit, leukosit, trombosit dan fibrin untuk menutup celah peritoneum. Terbentuknya jembatan fibrin diikuti oleh pertumbuhan mesotel. Bila trauma berkelanjutan, maka proses fibrinolisis akan terhambat dan berpotensi terjadinya adesi. (diZerega *et al.*, 2001)

Respon peritoneum sel non hemopitik

Sel Mesothelial

Peritoneum tersusun selapis sel mesotel yang kompak, ditopang oleh jaringan penyangga yang mengandung 35ransport35, sel mast, makrofage dan pembuluh darah. Arsitekturnya yang unik sehingga berfungsi sebagai 35ransp 35ransport semipermeabel dengan struktur di luarnya. Dibawah sel mesotel terdapat membrana basalis dengan kualitas dan kuantitas yang berbeda tergantung sisi dimana struktur mesotel berada. Terdapat perbedaan struktur antara membrana basalis mesotel di pleura, perikard dan peritoneum. (Cabrera 2014) Pada keadaan normal regenerasi sel mesotel sangat lambat yaitu 0,16 – 0,5 % dari sel yang mengalami mitosis. Bila terjadi trauma pada sel mesotel, dalam 48 jam 30 – 80 % sel mesotel akan bermitosis untuk menutup celah akibat cedera. (Mutsaers. 2004; Van der Wal. 2014).



Gambar 3.11. Fungsi sel mesotel. Fungsi utama mesotelium adalah mempertahankan integritas dan fungsi. Sel mesotel berperan pada ranspo proteksi, mencegah abrasi sekresi surfaktan, proteoglikan dan glikosaminoglikan untuk mencegah gesekan antar organ-organintrapertoneal. Struktur diatas memungkinkan ransport cairan dan mediator dan sel inflamasi proses penyembuhan cedera peritoneal dan mencegah adesi tumor (dikutip dari Mutsaers, 2004)

Cedera peritoneum akibat pembedahan, inflamasi atau kondisi iskemik menyebabkan reaksi inflamasi ditandai oleh infiltrasi seluler, pembentukan eksudat serosanguinosa, dan respon pertumbuhan sel mesotel. Respon inflamasi menyebabkan pelepasan berbagai sitokin inflamasi pada rongga peritoneal. (Desborough., 2000; Sammour, 2011; Van der Wal, 2014). Sel residen, sel mesotel yang cedera, dan sel inflamasi akan menghasilkan mediator seluler.

Mediator diproduksi oleh sel mesotel (tabel 3.1) dan sel imun lokal peritoneal. Sistem pertahanan local bertanggung jawab terhadap proses inflamatori dan perbaikan lokal maupun sistemik. Hal tersebut menentukan respon peritoneum terhadap cedera dan implikasi klinisnya. (Leung *et al.*, 2000; Mohamed *et al.*, 2010; Sammout, 2011).

Tabel 3.1. Klasifikasi mediator yang diproduksi oleh sel mesotel. (dikutip dari Sammour, 2011)

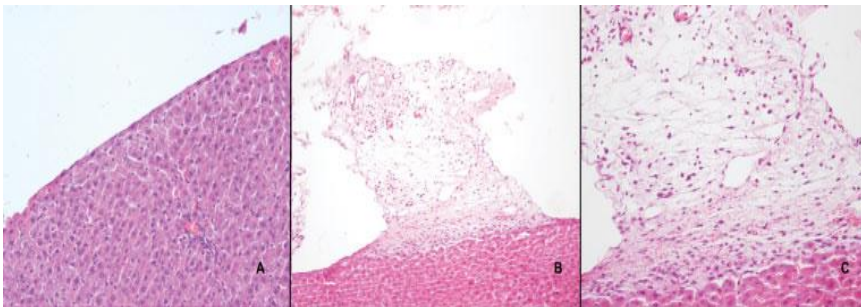
Mediator
Nitric oxide
Chemokines IL-8, LTB4, MCP-1
Cytokines TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-10
Growth factors TGF- α , TGF- β , PDGF, VEGF, EGF
Coagulation cascade tissue factor, tPA, uPA, PAI
Matrix metalloproteinases TIMP 1-4

Homeostatik fisiologis rongga peritoneum berada pada tekanan 0-3 mmHg. Tekanan intra-abdomen diatas normal memicu terjadinya perubahan fisik, kimia, dan biologis tubuh.(Sammour., 2011; Papparella *et al.*, 2013) Tekanan intraabdomen diatas 15 mmHg menurunkan aliran darah pada peritoneum parietal.(Cevriglu *et al.*, 2004; Sammour *et al.*, 2008; Srivastawa *et al.*, 2010)

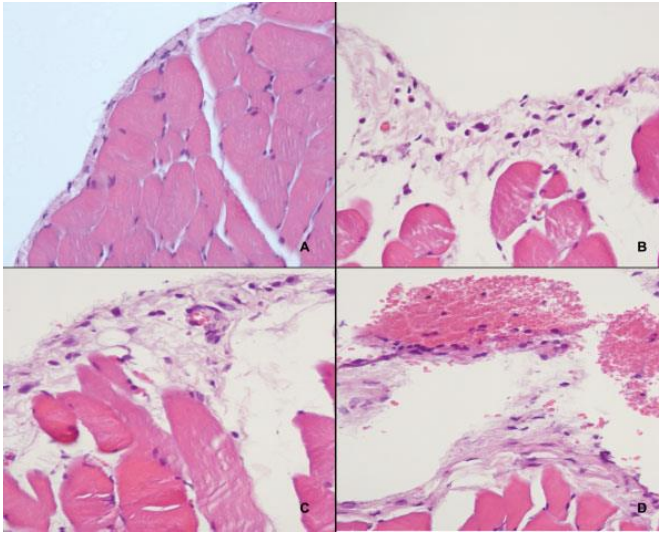
Peningkatan tekanan abdomen terbukti mengakibatkan perubahan struktural pada peritoneum, terutama terjadi pada permukaan lapisan mesotel. (Papparella *et al.*, 2013). Perubahan karakteristik pneumoperitoneum, berhubungan dengan komponen kimia, tekanan, volume, temperatur dan kelembaban gas yang digunakan, serta durasi insuflasi. (Binda *et al.*, 2006; Supe *et al.*, 2010). Terjadi infiltrasi peritoneal oleh eosinofil, granulosit, dan sel mast 24 jam setelah pneumoperitoneum dengan tekanan 12 mmHg.(Papparella *et al.*, 2013). Perubahan ultrastruktur permukaan peritoneum setelah insuflasi dengan menggunakan CO₂, ditandai dengan pembengkaan mesotel dengan pelebaran celah interselular dan infiltrasi makrofag peritoneal.(Volz *et al.*, 1999). Terjadi penonjolan penonjolan sel mesotel, celah interseluler terlihat lebih jelas setelah 30 menit insuflasi CO₂ (Suematsu *et al.*, 2001). Insuflasi rongga peritoneal mengakibatkan penyebaran tekanan mekanik ke segala arah. Tekanan tersebut melawan seluruh struktur dan jaringan dalam rongga abdomen, akan menimbulkan efek bergantung pada komposisi dan

kompliansnya. Penurunan perfusi jaringan mengakibatkan penurunan suplai darah, pertukaran gas, nutrien, dan metabolit antara darah dan jaringan yang terjadi secara eksklusif di mikrosirkulasi akan terganggu dan mengakibatkan gangguan fungsi organ. Dengan estimasi kecepatan aliran darah peritoneal antara 2-7% dari *cardiac output*, proses klirens gas dalam rongga peritoneum manusia terjadi dengan kecepatan sekitar 100 mm/menit.(Grzegorzewska *et al.*, 1994; Kim *et al.*, 1997).

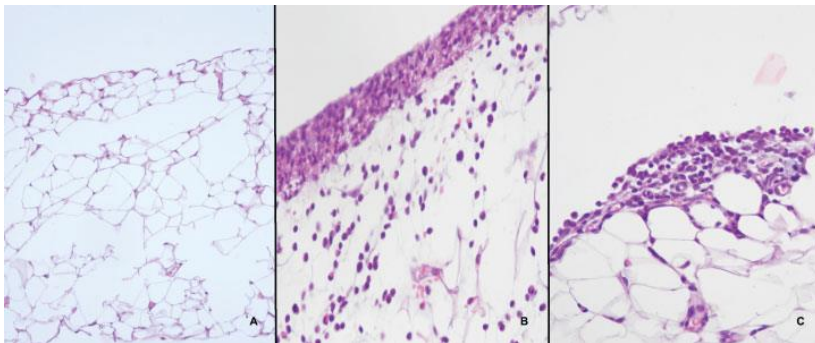
Kadar oksigenasi jaringan merupakan faktor penting yang mempengaruhi penyembuhan, pembentukan adhesi, hingga pertumbuhan tumor. Peningkatan kejadian adhesi terjadi karena hipoksemia peritoneal dan kombinasi respon lokal peritoneum terhadap cedera, hipoksia mesotel, produksi SOR, dan trauma desikasi. (Binda *et al.*, 2009). Pneumoperitoneum menyebabkan perubahan kompleks, dinamik, dan menimbulkan konsekuensi patofisiologi selama laparoskopi. Efek pada jaringan terjadi karena aliran gas, stres-seluler, dan inflamasi. Pada peritoneum viseral (gambar 3), peritoneum parietal (gambar 4), dan omentum (gambar 5) (Papparella *et al.*, 2013).



Gambar 3.12. Peritoneum viscerale hepar: A) Kontrol normal, B) Proliferasi jaringan granulasi yang mengandung fibroblast, sel-sel inflamatori, dan eritrosit terjebak dalam jaringan fibrin (Pneumoperitoneum 10mmHg), C) Pembesaran lebih tinggi dari B menunjukkan jaringan fibrin dan sel-sel inflamasi di dalamnya. (dikutip dari Papparella *et al.*, 2013)



Gambar 3.13. Peritoneum parietal: A) Kontrol normal, B) CO₂ 10 mmHg: inflamasi ringan yang terdiri dari granulosit dan limfosit, C) CO₂ 6 mmHg: sedikit sel-sel inflamatori terlihat di antara serabut otot, tampak kongesti pembuluh darah. (dikutip dari Papparella *et al.*, 2013)



Gambar 3.14. Peritoneum parietal: A) Kontrol normal, B) CO₂ 10 mmHg: inflamasi ringan yang terdiri dari granulosit dan limfosit, C) CO₂ 6 mmHg: sedikit sel-sel inflamatori terlihat di antara serabut otot, tampak kongesti pembuluh darah. (dikutip dari Papparella *et al.*, 2013)

Perubahan morfologi mesotel, membrana basalis, infiltrasi limfosit dan makrofag pada manusia telah dibuktikan Liu *et al* (2006).

Diindikasikan bahwa aksi fisika peningkatan tekanan intraabdomen merupakan faktor relevan yang mencetuskan reaksi peritoneal. Masih diyakini bahwa efek yang ditimbulkan pneumoperitoneum melibatkan interaksi antara adanya peningkatan tekanan intraabdomen, peregangan mekanik, komponen dan efek kimia dari gas yang digunakan, efek biologis jaringan peritoneum dan struktur di sekitarnya. (Douglas, 2014).

Mesotel. Mesotel peritoneum merupakan komponen sistim pertahanan tubuh. Terbukti *peritoneum-associated lymphoid tissue* (PALT) mempunyai hubungan dengan *innate-immune* dan *gut-associated lymphoid tissue* (GALT). Mesotel memberikan respon terhadap cedera dengan memproduksi beberapa mediator, yang bertanggung jawab pada inflamasi lokal dan sistemik serta proses penyembuhan. (gambar 3.15)

Mediator
Nitric oxide
Chemokines IL-8, LTB4, MCP-1
Cytokines TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-10
Growth factors TGF- α , TGF- β , PDGF, VEGF, EGF
Coagulation cascade tissue factor, tPA, uPA, PAI
Matrix metalloproteinases TIMP 1-4

Gambar 3.15. Klasifikasi mediator yang diproduksi Mesotel. IL: Interleukin, LT-B4: Leukotriene B4, MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein 1, TNF-a: Tumour Necrosis Factor - a, TGFa: Tumour Growth Factor a, TGF- β : Tumour Growth Factor β , PDGF: PlateletDerived Growth Factor, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, EGF: Epidermal Growth Factor,tPA: Tissue Plasminogen Activator, uPA: Urokinase Plasminogen Activator, PAI: Plasminogen Activator Inhibitor 1 (Dikutip dari Sammour tahun 2010)

Ekstra selular matrik peritoneal

Komponen ekstraseluler matrik laminin, fibronectin serta kolagen tipe 1 dan 4 berperan pada penyembuhan peritoneum. Migrasi, proliferasi, diferensiasi dan adesi sel pada proses penyembuhan ditentukan oleh ekstra selular matrik peritoneal. Kolagen tipe 1 banyak dijumpai di pembuluh darah dan jaringan sub epitelial, berbeda dengan kolagen tipe 4 lebih banyak dijumpai perivaskular.

Laminin

Laminin mirip dengan kolagen tipe 4 yang banyak dijumpai hampir diseluruh jaringan tubuh. Laminin banyak diekspresi di sekitar pembuluh darah pada sel mesotel yang mengalami kerusakan

Fibronektin

Fibronektin merupakan adesif glikoprotein yang berfungsi melekatkan sel dengan komponen interseluler matrik. Pada proses hemostasis, trombosis dan penyembuhan jaringan, fibronektin akan ditemukan bersama dengan molekul lain seperti :kolagen, fibrin dan heparin.

Kolagen

Kolagen merupakan komponen terbesar pada ekstra seluler matrik peritoneal, bertanggung jawab terhadap kelenturan dan kekuatan jaringan pada penyembuhan (Uguzkurt *et al.*, 2007)

Glikokalix

Glikokalix berupa lapisan film yang tipis pada permukaan sel mesotel, tersusun atas lipoprotein, fosfolipid, proteoglikan dan hyaluronan. Struktur tersebut memberikan lubrikasi pada struktur

disekitar dan organ-organ intra peritoneal sehingga tidak terjadi abrasi dan adesi. Glikokalix berperan pada kontak antar sel, hidrasi jaringan, regulasi inflamasi remodeling jaringan, aliran nutrisi serta mengatur keluarnya *growth-factor* melalui membran peritoneal. (Yung and Chan 2012). Kerusakan dan denudasi peritoneal pada laparoskopi mengganggu fungsi glikokalix.

Ekstra Seluler Matrik (ECM)

Penyembuhan luka merupakan kombinasi proses regenerasi dan deposisi kolagen, kelebihan deposisi kolagen menyebabkan fibrosis. ECM terdiri dari komponen seluler dan non-seluler

Komponen seluler. ECM, terdiri dari fibroblas, makrofag, dan sel lain yang memproduksi growth factor, sitokin dan kemokin yang berperan pada penyembuhan.

Komponen non-seluler. ECM dibentuk oleh 3 makro-molekul antara lain:

- 1) fibrous structural protein terdiri dari kolagen dan elastin.
- 2) adhesive glycoproteins yang menghubungkan elemen matrik dengan sel lainnya.
- 3) proteoglycans dan hyaluronan yang berfungsi lubrikasi.

Kolagen merupakan komponen terbanyak, kolagen tipe I, II, III dan V, dan XI adalah fibrillar collagens merupakan triple helix yang tidak terputus hingga 1000 residu. Tipe IV kolagen merupakan triple helix terputus adalah komponen utama basal membran bersama laminin. Tipe VII terletak antara epitel dan mesenkimal, melekatkan epitel dengan struktur dibawahnya. Pembentukan kolagen ditentukan secara genetik dan membutuhkan vitamin C.

Elastin, Fibrillin dan Elastic Fibers dibutuhkan untuk elastisitas pembuluh darah, kulit, uterus dan paru-paru dalam menjalankan fungsinya. Deposisi elastin dan fibrillin ditentukan oleh aktivitas TGF- β .

Cell Adhesion Protein disebut CAMs (cell adhesion molecules) yang diklasifikasikan dalam 4 kategori: immunoglobulin family CAMs,

cadherins, integrins dan selectins. Protein diatas merupakan membran reseptor yang kadang tersimpan dalam sitoplasma.

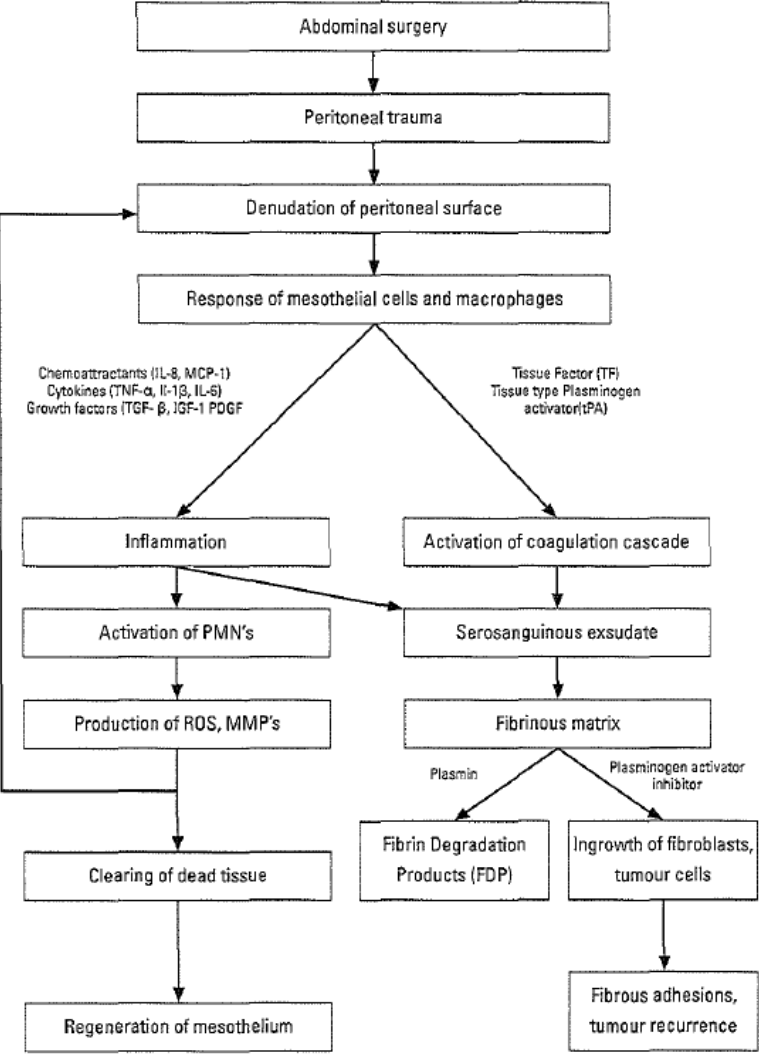
Glycosaminoglycans (GAGS) dan Proteoglycans penting untuk regulasi struktur dan permeabilitas. Ikatan protein proteoglycans diaktivasi oleh growth factor dan kemokin, berperan pada prose inflamasi, respon imun, pertumbuhan dan proliferasi sel. Empat struktur lain GAGS adalah: heparin sulfate, chondroitin/dermatan sulfate, keratin sulfate dan hyaluronan (HA). Hyaluronan berperan pada proses lubrikasi.

Fibrinogenesis dan Fibrinolisis

Peningkatan mediator seluler, ekspresi faktor jaringan oleh makrofag dan sel mesotel akan memicu aktivasi jalur ekstrinsik dari kaskade koagulasi, dan mengakibatkan pembentukan matriks fibrinosa transien. Matriks fibrin tersebut terorganisasi secara gradual dan digantikan oleh jaringan yang mengandung fibroblast, makrofag, dan *giant cell*. Jaringan tersebut menghubungkan dua permukaan peritoneal yang cedera dan membentuk pita fibrin. Dalam keadaan normal, pita fibrin tersebut dihancurkan oleh proses fibrinolisis menjadi molekul lebih kecil yang disebut produk degradasi fibrin.(Van der Wal.. 2014)

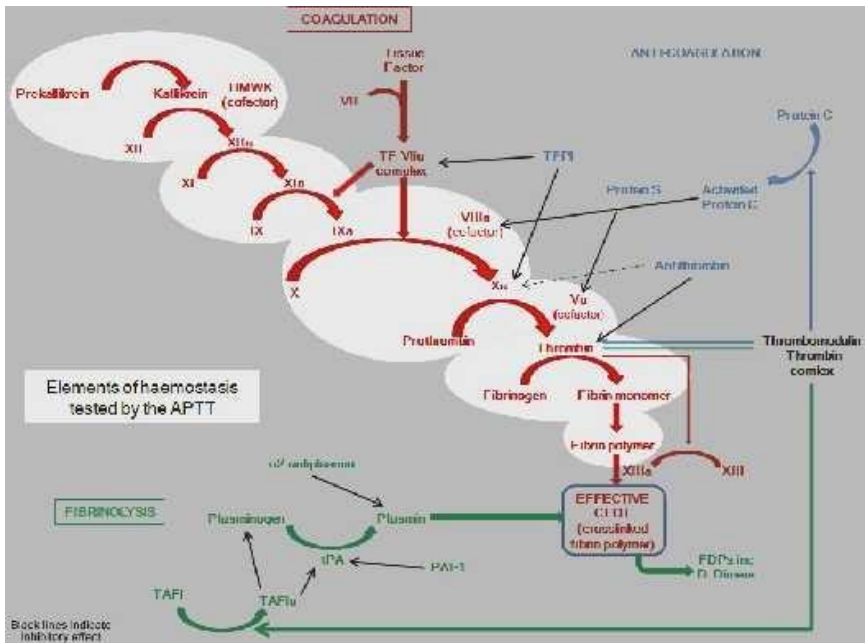
Fibrinolisis merupakan respon fisiologis terhadap cedera dan berfungsi pada penyembuhan luka. Fibrinolisis dikendalikan oleh enzim plasmin yang diproduksi oleh makrofag sel mesotel. Plasmin dibentuk dari plasminogen yang merupakan bentuk substrat inaktif oleh *tissue-type plasminogen activator* (tPA) dan *urokinase-like plasminogen activator* (uPA). tPA dihambat oleh *plasminogen activaton inhibitor-1* (PAI-1) agar terbentuk keseimbangan. Pada rongga abdomen, hampir 95% konversi plasminogen dilakukan oleh tPA. Pembedahan intraabdomen mengganggu keseimbangan antara tPA dan PAI-1, mengakibatkan penurunan aktivitas fibrinolitik dan peningkatan eksudat fibrin dan adhesi intraabdomen. (Van der Wal. 2014) Mekanisme regulasi keseimbangan fibrinogenesis dan fibrinolisis peritoneum sebagai respon terhadap berbagai tipe trauma belum diketahui secara pasti. Ketika fibrinolisis dihambat, adhesi fibrin

akan berubah menjadi adhesi fibrosa karena pertumbuhan fibroblas dan sel-sel endotel. (Kate *et al.*, 2006). Bagan alur respon peritoneum terhadap trauma (gambar 3.16).



Gambar 3.16. Spon Peritoneum terhadap Trauma. (dikutip dari Van der WAI., 2014)

Kaskade Koagulasi dan Adesi. Koagulasi peritoneum ditentukan oleh proses fibrinolisis. Gangguan proses fibrinolisis menyebabkan penumpukan fibrin matrik yang memicu terjadinya adesi. Fibrinolisis terjadi karena enzim plasmin yang di produksi makrofag dan mesotel. Adesi ditentukan keseimbangan *growth factor* (TGF- α , TGF- β , PDGF) dan fibrinolisis, serta peningkatan deposisi kolagen oleh fibroblas. (Teller, 2011).



Gambar 3.17. Skema kaskade koagulasi. (Dikutip Teller tahun 2011)

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A.K., Lichtman A.H. and Pillai S. 2015. Cellular and Molecular Immunology. 8th Ed. Elsevier Saunders., Philadelphia.
- Baratawidjaja K.G. and Rengganis., 2014. Imunologi Dasar. 11th Ed. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.
- Binda, M.M. and Koninckx, P.R., 2009. Prevention of adhesion formation in a laparoscopic mouse model should combine local treatment with peritoneal cavity conditioning. *Human reproduction*, 24(6), pp.1473-1479.
- Brokelman, W.J.A., Lensvelt, M., Rinkes, I.B., Klinkenbijl, J.H.G. and Reijnen, M.M.P.J., 2011. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery. *Surgical endoscopy*, 25, pp.1-9.
- Cabrera, M.L., 2014. Mesenchymal conversion of mesothelial cells is a key event in the pathophysiology of the peritoneum during peritoneal dialysis. *Advances in medicine*, 2014. <http://dx.doi.org.1155/2014/473134>.
- Cevrioglu, A.S., Yilmaz, S., Koken, T., Tokyol, C., Yilmazer, M. and Fenkci, I.V., 2004. Comparison of the effects of low intra-abdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Human Reproduction*, 19(9), pp.2144-2151.
- Desborough, J.P., 2000. The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia*, 85(1), pp.109-117.
- DiZerega, G.S. and Campeau, J.D., 2001. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human reproduction update*, 7(6), pp.547-555.

- Douglas, E.O., 2014. Chapter 1. Pneumoperitoneum: Production, Management, Effects and Consequences. Diunduh dari Society of Laparoendoscopic Surgeon. Diakses tanggal 4 Juni 2014.
- Grzegorzewska, A.E. and Antoniewicz, K., 1994, January. Effective peritoneal blood flow (EPBF) and patient characteristics. In *Advances in Peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* (Vol. 10, pp. 27-29).
- Janeway, Jr C.A., 2012. *Immunology* 8th edition Garland Science, Taylor & Francis Group. Abingdon UK. p:434
- Kahokehr, A.A., 2013. Intraperitoneal wound in abdominal surgery. *World Journal of Critical Care Medicine*, 2(1), p.1.
- Kate, M.T., Van Der Wal, J.B.C., Sluiter, W., Hofland, L.J., Jeekel, J., Sonneveld, P. and van Eijck, C.H.J., 2006. The role of superoxide anions in the development of distant tumour recurrence. *British journal of cancer*, 95(11), pp.1497-1503.
- Kim, M., Lofthouse, J. and Flessner, M.F., 1997. A method to test blood flow limitation of peritoneal-blood solute transport. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(3), pp.471-474.
- Leung, K.L., Lai, P.B., Ho, R.L., Meng, W.C., Yiu, R.Y., Lee, J.F. and Lau, W.Y., 2000. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective tarandomized trial. *Annals of surgery*, 231(4), p.506.
- Liu, Y. and Hou, Q.X., 2006. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery on morphology of peritoneum. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 86(3), pp.164-166.
- Mahmoud, M., El-Sayed, M., Saleh, G., Abbas, S. and Ismail, Y., 2010. Peritoneal cytokine response as an indicator of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Kasr El Aini Journal of Surgery*, 11(2), pp.15-22.

- Mallick, I.H., Yang, W., Winslet, M.C. and Seifalian, A.M., 2004. Ischemia—reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Digestive diseases and sciences*, 49, pp.1359-1377.
- Metcalf, D., Burgess, A.W., Johnson, G.R., Nicola, N.A., Nice, E.C., DeLamarter, J., Thatcher, D.R. and Mermod, J.J., 1986. In vitro actions on hemopoietic cells of recombinant murine GM-CSF purified after production in *Escherichia coli*: Comparison with purified native GM-CSF. *Journal of cellular physiology*, 128(3), pp.421-431.
- Michailova, K., Wassilev, W. and Wedel, T., 1999. Scanning and transmission electron microscopic study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 181(3), pp.253-260.
- Mutsaers, S.E., 2004. The mesothelial cell. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(1), pp.9-16.
- Neuhaus, S.J. and Watson, D.I., 2004. Pneumoperitoneum and peritoneal surface changes: a review. *Surgical endoscopy and other interventional techniques*, 18, pp.1316-1322.
- Oğuzkurt, P., Kayaselçuk, F., Tuncer, İ., Alkan, M. and Hiçsönmez, A., 2007. Evaluation of extracellular matrix protein composition in sacs associated with undescended testis, hydrocele, inguinal hernia, and peritoneum. *Urology*, 70(2), pp.346-350.
- Papparella, A., Nino, F., Coppola, S., Noviello, C., Paciello, O. and Papparella, S., 2014. Peritoneal morphological changes due to pneumoperitoneum: the effect of intra-abdominal pressure. *European Journal of Pediatric Surgery*, 24(04), pp.322-327. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349057>

- Sammour, T., 2011. The peritoneal response to injury and implications for laparoscopic insufflation (Doctoral dissertation, ResearchSpace@Auckland). Diunduh dari <http://researchspace.auckland.ac.nz>. 8 Desember 2023.
- Sammour, T., Kahokehr, A., Soop, M. and Hill, A.G., 2010. Peritoneal damage: the inflammatory response and clinical implications of the neuro-immuno-humoral axis. *World journal of surgery*, 34, pp.704-720.
- Srivastava, M.K., Sinha, P., Clements, V.K., Rodriguez, P. and Ostrand-Rosenberg, S., 2010. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer research*, 70(1), pp.68-77.
- Suematsu, T., Hirabayashi, Y., Shiraishi, N., Adachi, Y., Kitamura, H. and Kitano, S., 2001. Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy: a scanning electron microscopy study. *Surgical endoscopy*, 15, pp.954-958.
- Supe, A.N., Kulkarni, G.V. and Supe, P.A., 2010. Ergonomics in laparoscopic surgery. *Journal of minimal access surgery*, 6(2), pp.31-36..
- Teller, P. and White, T.K., 2011. The physiology of wound healing: injury through maturation. *Perioperative Nursing Clinics*, 6(2), pp.159-170.
- van der Wal, J.B.C., 2009. The injured peritoneum: Consequences of surgery on an organ. Disertation., Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam.
- Volz, J., Köster, S., Spacek, Z. and Paweletz, N., 1999. Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surgical endoscopy*, 13, pp.611-614.

- Wilgus, T.A. and Wulff, B.C., 2014. The importance of mast cells in dermal scarring. *Advances in wound care*, 3(4), pp.356-365.
- Yung, S. and Chan, T.M., 2012. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators of inflammation*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/484167>
- Yung, S., Li, F.K. and Chan, T.M., 2006. Peritoneal mesothelial cell culture and biology. *Peritoneal Dialysis International*, 26(2), pp.162-193.

BAB 4

PERANAN SEL MAST PADA LARASKOPI

Hery Poerwosusanta

A. SEL MAST

Sel mast sudah dikenal sejak tahun 1863 oleh von Recklinghausen dan banyak peranan sel mast belum terungkap dengan jelas. Sel mast berperan pada proses fisiologis dan patogenesis penyakit. Sel mast dijumpai diseluruh tubuh terutama *port de entry* terutama di peri-vaskuler, peri-limfatik dan peri-neural. (Galli, 2008., Kalesnikoff, 2008., Widjajanto, 2012).

Sel progenitor hemopoitik sumsum tulang CD13+, CD34+, CD117+ yang disebut sebagai kit, merupakan sumber sel mast. Sel mast berdeferensiasi dalam sumsum tulang, beredar di sirkulasi dan mematangkan dirinya di jaringan. Proses pematangan sel mast ditentukan oleh faktor pertumbuhan spesifik termasuk sitokin dan komponen sel di lingkungan mikro mempengaruhi sel mastosis. (Kalesnikoff., 2008., Ibrahim., 2010., Widjajanto., 2012., Baratawidjaja, 2014., Abbas., 2015)

Berdasarkan lokasi, sel mast mukosa terdapat di jaringan mukosa saluran pencernaan, sedang sel mast jaringan ikat dijumpai di jaringan ikat. Sel mast mukosa banyak mengandung chondroitin sulfat sebagai granul utama proteoglikan dan sedikit histamin. Sel mast mukosa dikenal sebagai *atypical/class II* sel mast. Sel mast jaringan ikat banyak mengandung histamin dan heparin sebagai granula utama proteoglikan. Sel mast jaringan ikat dikenal sebagai sel mast *typical/class I*. (Ibrahim., 2012., Widjajanto., 2012., Wilgus., 2014).

Sel mast melepaskan mediator biologinya melalui proses degranulasi ke rongga ekstraseluler. Granula sel mast kaya akan bioaktif amin, proteoglikan, dan *protease*. Histamin merupakan bioaktif amin yang paling penting dan berperan pada proses alergi. *Protease* merupakan komponen dominan dari sel mast, 50% protein sel mast adalah *protease*. *Protease* terdiri dari *tryptase* dan *chymase*. Deferensiasi sel mast manusia berdasarkan kadar *tryptase* dan *chymase* (Gilfillan., 2011., Oskeritzian., 2012., Widjajanto., 2012., Wilgus., 2014)

Senyawa biologis yang mengaktivasi sel mast disebut aktivator sel mast, aktivasi sel mast melalui jalur yang tergantung ikatan silang antigen Ig-E dengan reseptornya, misalnya alergen. Aktivasi jalur lain tidak tergantung ikatan silang antigen Ig-E dengan reseptornya, antara lain: *polybasic, peptide, chemokins dan complement- derived anaphylatoxins*. Hipoksia, neutrofil, eosinofil, limfosit, makrofag, trombosit dan sel endotel dapat mengaktifkan sel mast serta melepaskan mediatornya. Sel mast dapat diaktifkan oleh rangsangan fisik, antara lain: panas, sinar matahari, dingin dan tekanan. (Ibrahim., 2012., Widjajanto., 2012). Berbagai macam stimulus dapat mengaktivasi sel mast untuk degranulasi, mengindikasikan sel mast memiliki jalur aktivasi multiple.

B. SEL MAST PADA PENYEMBUHAN LUKA

Bila mendapat rangsangan dari luar, tubuh senantiasa melakukan homeostasis untuk mempertahankan keadaan seimbang. Jejas (*injury*) terjadi bila kekuatan rangsangan melebihi kemampuan adaptasi sel. Rangsangan dapat berupa hipoksia, trauma fisik (panas, dingin, regangan), kimia, infeksi, imunologi, genetik dan nutrisi. (Widjajanto, 2012)

Fase penyembuhan luka

Empat fase penyembuhan luka adalah: pembentukan bekuan darah, inflamasi, proliferasi dan maturasi, berjalan secara simultan dan tumpang

tindih. (Kumar, 2005)

Pembentukan bekuan darah: Luka menyebabkan aktivasi jalur koagulasi, bekuan darah pada permukaan luka terdiri dari: sel darah merah yang terjebak, fibrin, fibronectin, dan komponen komplemen. Bekuan darah akan menghentikan perdarahan dan mencetuskan migrasi sel inflamasi karena *growth factor*, sitokin dan kemokin yang dihasilkan disekitar bekuan darah. Dalam 24 jam neutrofil berada disekitar bekuan darah, membersihkan debris dan kuman karena proteolitik enzim neutrofil. (Kumar., 2005., Teller., 2011).

Pembentukan jaringan granulasi: Fibroblas dan sel endotel vaskuler berporliferasi dalam 42 – 72 jam, membentuk jaringan granulasi. Jaringan granulasi secara histologi mengandung banyak pembuluh darah kecil (angiogenesis) dan proliferasi fibroblas. Ukuran jaringan granulasi menunjukkan besar inflamasi. Dalam 5–7 hari, granulasi dan neovaskularisasi sudah maksimal.

Sel proliferasi dan deposisi kolagen: Dalam 48 – 96 jam neutrofil digantikan fungsinya oleh makrofag. Makrofag merupakan kunci dari penyembuhan jaringan. Membersihkan ekstra seluler debris, fibrin dan benda asing dilakukan makrofag untuk memulai proses angiogenesis dan deposisi ekstra seluler matrik. Makrofag menstimulasi produksi FGF-7 (*keratinocyte growth factor*) dan IL-6 yang perangsang migrasi dan proliferasi keratinosit. Produksi HGF dan HB-EGF melalui kemokin reseptor CXCR 3 menstimulasi terjadinya re-epitelisasi.

Pembentukan jaringan parut: Minggu ke 2 terjadi penurunan infiltrasi leukosit dan vaskularisasi, diikuti akumulasi kolagen. Jaringan granulasi berubah menjadi avaskuler dan komposisi ekstra seluler matrik akan berubah.

Kontraksi luka: Kontraksi luka terjadi berbanding lurus dengan luas luka. Tujuannya untuk memperkecil area luka, sehingga memudahkan penutupan luka. Pada fase ini terjadi pembentukan myofibroblas yang diekspresikan dengan α - *smooth muscle* dan *vimetin*. Kontraksi terjadi karena pembentukan komponen ECM yang berlebihan, antara lain:

kolagen tipe 1, tenascin-C, SPARC, dan fibronectin. Myofibroblas berasal dari fibroblas jaringan karena stimulasi PDGF, TGF- β , dan FGF-2 yang di sekresi oleh makrofag.

Remodeling jaringan ikat: Perubahan jaringan granulasi ke jaringan parut disebabkan perubahan komposisi ECM. Keseimbangan pembentukan dan degradasi ECM menentukan proses remodeling. Degradasi kolagen dan ECM lainnya terjadi karena matrix metaloproteinases (MMPs). Produksi MMPs diinduksi oleh *growth factor* (PDGF, FGF), sitokin (IL-1, TNF), dan fagosit makrofag. MMPs dihambat oleh TGF- β dan steroid.

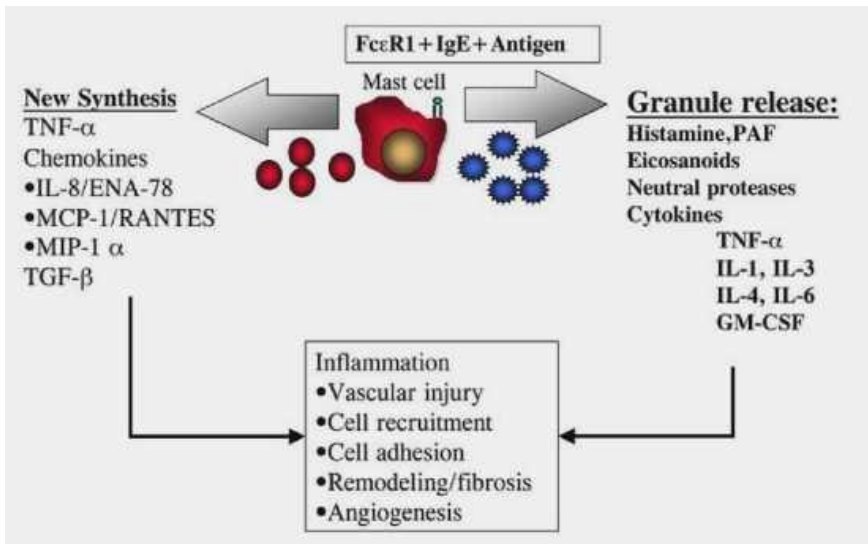
Pembentukan Tensile Strength: Keseimbangan pembentukan dan degradasi kolagen tipe 1, menentukan kelenturan luka.

Fibrosis: Fibrosis terjadi karena kelebihan kolagen dan ECM lainnya. Fibrosis terjadi karena rangsangan yang persisten trauma yang menyebabkan aktivasi makrofag dan limfosit. Trauma hebat dan dalam mengakibatkan aktivasi makrofag, TGF- β menyebabkan migrasi dan proliferasi fibroblas, peningkatan sintesis kolagen dan fibronectin dan penurunan degradasi ECM karena inhibisi MMPs. (Kumar., 2005., Teller., 2011).

Komponen Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka melibatkan komponen seluler, hormonal dan ekstra seluler matrik (ECM). Melalui mekanisme yang rumit diharapkan terjadi homeostasis dan kembali seperti kondisi semula.

Sel mast. Setelah sel mast diaktifkan oleh Ig-E dan antigen, sel mast melepaskan mediator yang berperan pada akut dan kronik inflamasi. Peran pada proses inflamasi dimediasi oleh cedera pembuluh darah, sel di sekitarnya. Puncaknya pada remodeling jaringan dan angiogenesis. (gambar 4.1)



Gambar 4.1. Aktivasi sel mast pasca cedera jaringan. (Dikutip dari Gilfillan tahun 2011)

Sel mast pada penyembuhan luka

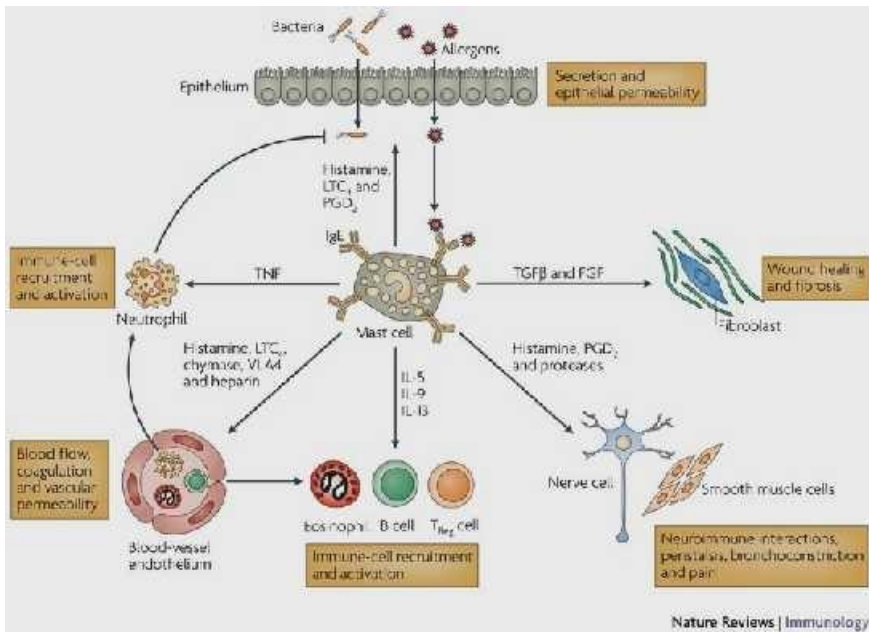
Mediator yang disekresi saat degranulasi sangat bervariasi jenis dan efek biologisnya. Mediator sel mast yang di granulasi memberikan efek menguntungkan dan merugikan. Mediator dapat digolongkan sebagai berikut: (Widjajanto, 2012).

- 1) *Performed mediator*: tersedia sebelum stimulasi dan cepat ternetralisasi
- 2) Tersedia sebelum stimulasi (*performed*), terikat serta dengan fungsi granula (intra-granuler).
- 3) *Newly generated*: terjadi setelah teraktifasi.

Ketersediaan	Jenis mediator	Efek biologis	
Preformed mediators: Tersedia sebelum stimulasi, cepat netralisasi	Histamin.	Meningkatkan permeabilitas vaskuler, vasodilatasi, kontraksi bronchus dan traktus G.I., sekresi mukosal.	
	Khemoatraktan (ECF, NCF),	Eosinofil, netrofil, memacu sintesis prostaglandin dan tromboksan.	
	Prostaglandin generating factor.		
	Serotonin.	Efek vaskuler.	
	Anion superoksid.	Toksik untuk membran sel.	
	Eksoglikosidase.	Metabolisme karbohidrat.	
	Kininogenase.	Efek histamin-like.	
	Ary sulfates A.	Hydrolysis sulfat, memetabolisme lekotrin.	
	Tersedia sebelum stimulasi (pre-formed), terkait erat dengan fungsi granula (intra-granuler)	Proteglisans:	Antikoagulan, antikompenen.
		Heparin.	
Neutral protease: Trypsin.		Fibrinolisis, distruksi HMW kininogen, aktivasi prostromelin, proliferasi fibroblast, hipercaktifasi otot polos para terhadap histamine, degradasi neuropeptida.	
Chemotrypsin.		Generasi angiotensin II, degradasi membrane basalis, sekresi glandula mukosa, degradasi neuropeptida.	
Superoksid dismutase. Faktor anafilaktik. Arysulafatase B.		Antioksidan Reaksi alergi fase lambat Hydrolysis sulfat, memetabolisme lekotrien.	
Newly generated: Tersedia setelah teraktifitasi (newly generated)	Slow reacting substance (lekotrien C, D, E).	Kontraksi otot polos, efek vaskuler.	
	Lekotrien B (LTB).	Khemo-taksis	
	Derivat monohidroksi eicosatetranoic acid.	Khemo-taksis Efek vaskuler dan aktivator trombosit	
	Thromboksan, Platelet Activating factor.	Generasi prostaglandin	
	Prostaglandin generating factors.		
Sitokin	TNF α , IFN γ , TGF β , GM-CSF, MIP-1a, MIP-1a, MIP-1b, MCAF, IL1 IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL10.		

Gambar 4.2. Biologi mediator sel mast. (Dikutip dari Widjanto tahun 2012)

Pada keadaan normal sel mast berperan pada fungsi jaringan antara lain aliran darah dan koagulasi, kontraksi otot polos dan peristaltik usus, sekresi mukosa dan penyembuhan luka. (Bischoff,2007)



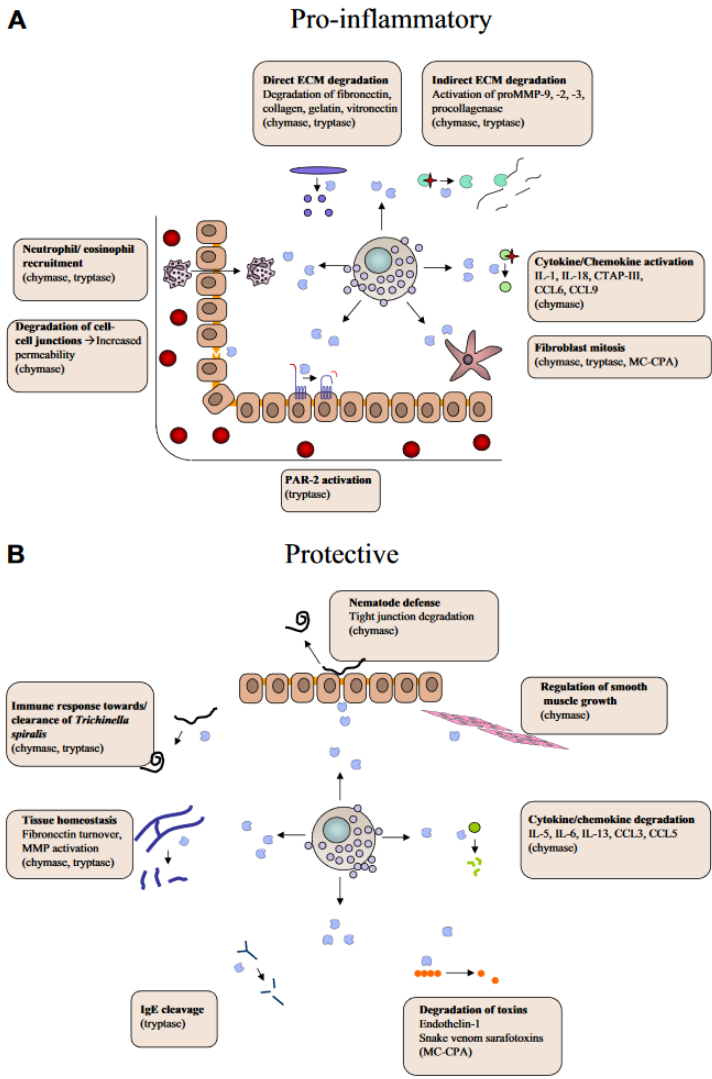
Gambar 4.3. Fungsi sel mast pada keadaan normal. Fungsi fisiologi sel mast: 1). Regulasi sekresi epitel dan permeabilitas. 2). Fungsi otot polos 3). Fungsi endotel 4). Fungsi imunitas 5). Fungsi neurologi dan 6) Fungsi pada penyembuhan luka dan fibrosis. (Dikutip dari Bischoff tahun 2007)

Sel mast berperan pada proses patologi penyembuhan luka dan terjadinya jaringan parut. Ditemukan distribusi sel mast *tryptase* dan histamin pada jaringan parut dibanding jaringan normal. Morfologi sel mast yang ditemukan bervariasi dalam bentuk bulat hingga dendritik. Sel mast *tryptase* berperan pada proses fisiologis penyembuhan luka. (Beer, 1998).

Sel mast *protease* mempunyai peranan ganda pada proses inflamasi, sel mast *protease* mampu meningkatkan dan menurunkan inflamasi tergantung pada lingkungan mikro. Respon inflamasi akan meningkat bila *chymase* memecah proIL-1b, proIL-18, CTAP-III, CCL6, CCL9, CCL15 dan CCL23. Bila *chymase* memecah CCL3, CCL5, IL6, IL13, *tryptase* memecah IgE dan endothelin- dipecah oleh MC- CPA maka proses inflamasi akan berkurang. Gambar 4.4 menjelaskan efek pro- inflamasi dan anti-inflamasi yang dipengaruhi oleh sel mast *protease*. (Pejler, 2010).

Peranan sel mast *protease* pada mekanisme proinflamasi mengakibatkan pembentukan ECM berlebihan, *tryptase* mengakibatkan degradasi kolagen tipe 4, denaturasi gelatin setara dengan degradasi vitronectin dan procollagen oleh *chymase*. Akibat aktivitas *tryptase* dan *chymase* mengakibatkan degradasi fibronectin. Secara langsung *chymase* merubah pro-matrix metaloprotease 9 (proMMP) dari bentuk inaktif menjadi aktif. Dapat disimpulkan sel mast *protease* yang berlebihan menyebabkan influk sel inflamasi pada ECM dan berakhir sebagai adesi. Pada protein permukaan sel, efek inflamasi mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler arena degradasi komponen *cell-cell junction*. (Pejler, 2010).

Masatosit berperan pada keseimbangan pembentukan kolagen pada ECM. Kelenturan penyembuhan luka, ditentukan oleh komposisi kolagen tipe 1 dan 3. Pada fase awal penyembuhan luka, rasio kolegen tipe 1:3 adalah 70%:30%. Untuk penyembuhan yang baik, diharapkan rasio kolagen tipe 1:3 adalah 80-90%:20-10%. (Teller, 2011)



Gambar 4.4 Peran ganda MC Protease pada proses inflamasi. A) peran pada proinflamasi melalui aktivasi proinflamasi sitokin, degradasi sel-sel kontak, aktivasi enzim degradasi ECM, pengerahan eosinofil/neutrofil dan ekspresi gen *protease activated receptor 2* (PAR-2). B) peran antiinflamasi degradasi proinflamasi sitokin, degradasi peptide dan supresi ekspansi otot polos. (Dikutip dari Pejler, 2010)

MCP (Mast Cell Protease) tryptase

Sel mast *tryptase* adalah *tetrameric neutral serine protease* dengan berat molekul 134 kDa. Sel mast mengandung 10-35 pg *tryptase* tiap sel, terdiri dari 4 subunit ikatan nonkovalen. tiap sisi memiliki sisi aktif katalitik dan terpisahnya untaian tetramer menjadi monomer menyebabkan inaktivasi *tryptase*. Dijumpai 2 jenis *tryptase* pada manusia, *tryptase α* dan *tryptase β* . (Harvima, 2014., de Souza Jr, 2015). Pada tumor, *tryptase* banyak dijumpai pada zone invasif, diindikasikan bahwa *tryptase* berperan penting pada angiogenesis melalui mekanisme: degradasi ekstraselular matrik, aktivasi plasminogen, degradasi fibrinogen, aktivasi laten kolagenase, aktivasi matrix metaloprotease serta induksi pelepasan IL-8. Melalui aktivasi *protease activated receptor-2 (PAR-2)* mengatur keseimbangan *urokinase plasminogen activator (uPA)* dengan *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*. (de Souza Jr, 2015)

MCP (Mast Cell Protease) Chymase

Penelitian Dong dkk (2015) membuktikan *chymase* meningkatkan proliferasi fibroblas dengan dosis dan waktu tertentu, Angiotensin-II yang di regulasi *chymase* mengatur tekanan darah dan berhubungan dengan fibrosis jaringan. *Chymase* meningkatkan proliferasi fibroblas otot jantung dan kulit, meningkatkan pelepasan TGF- β 1 sehingga terikat pada ekstra selular matrik dan degradasi prokolagen untuk remodeling jaringan. (Dong, 2015)

Sel mast pada laparoskopi

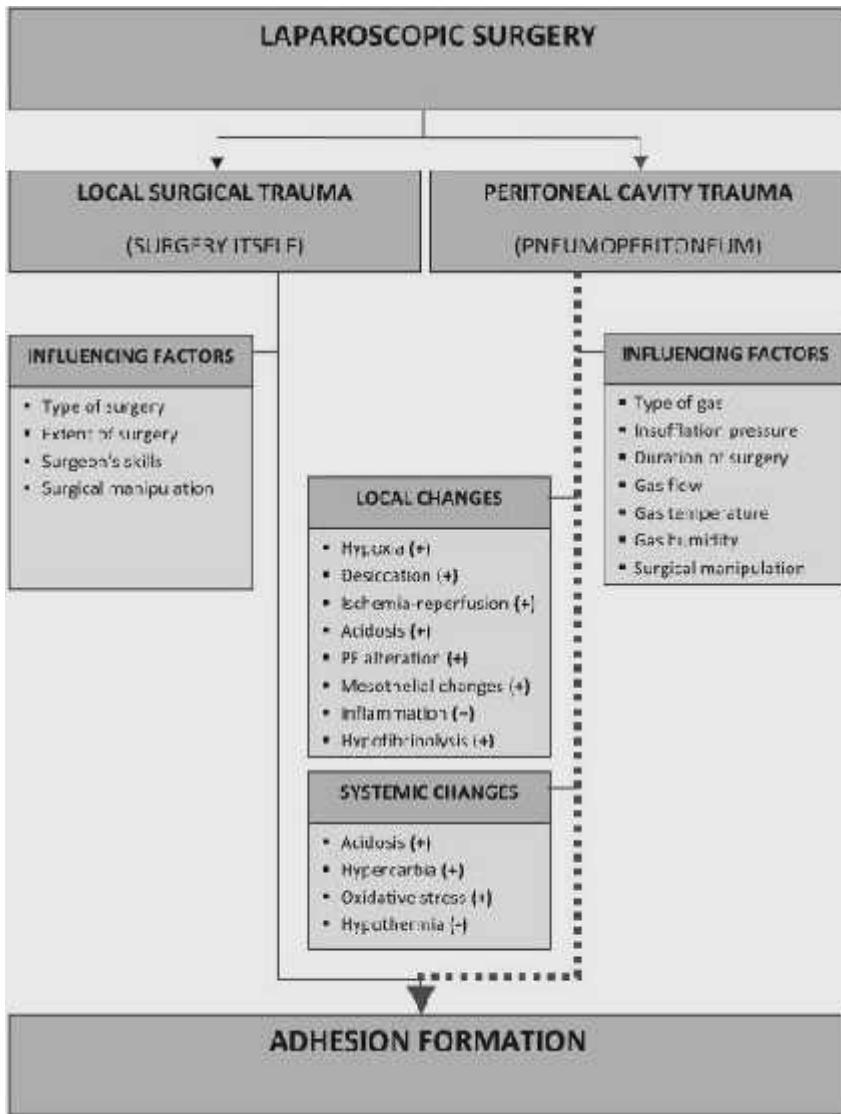
Adesi pada laparoskopi

Adesi adalah jaringan fibrosis yang bersifat patologi, terjadi antara permukaan dan rongga tubuh (peritoneal, perikardial, pleural, uterus dan rongga sinovial) serta omentum dengan organ intra-abdominal. Pembedahan abdominal merupakan penyebab utama adesi, 70-85% adesi

terjadi karena operasi. Adesi rongga peritoneal menyebabkan komplikasi antara lain: obstruksi intestinal, infertilitas pada wanita, nyeri pelvis kronis dan merupakan penyulit pada operasi berikutnya. (Molinas, 2010)

Penggunaan CO₂ pneumoperitoneum menyebabkan desikasi, asidosis peritoneal, penurunan fungsi makrofag peritoneal, penguapan cairan peritoneal, modulasi sistem imune lokal dan sistemik, menghambat sistem plasmin peritoneal serta mengakibatkan peritoneal fibrinolisis dan berakhir sebagai adesi peritoneal (Volz, 1996., Hazebroek, 2002., Sammour, 2009., Brokelman, 2010., Molinas, 2010).

Tindakan laparoscopi merupakan trauma pada rongga peritoneal yang dipengaruhi oleh jenis, lama dan manipulasi saat operasi. Faktor-faktor CO₂ pneumoperitoneum termasuk tekanan, durasi, aliran gas, suhu dan kelembaban dapat mencetuskan kejadian adesi pasca laparoscopi. (Molinas, 2010). Untuk jelasnya dapat dilihat pada skema berikut:



Gambar 4.5 Mekanisme adesi pada laparосkopi. Faktor-faktor pencetus adesi pada laparосkopi. (Dikutip dari Molinas 2010)

Peranan sel mast pada pembedahan laparосkopi

Pada keadaan normal peritoneum mengandung cairan peritoneal sebanyak 100 ml, dengan protein kurang dari 3 g/dl dan 300 sel/mm³.

(Neuhaus., 2004) Sel mast merupakan komponen sel residen rongga peritoneal. Dijumpai pada perivaskular peritoneum, *area milky spot* omentum dan cairan peritoneal. (Sammour., 2010) Sebagai residen sel, sel mast diperlukan pada proses fisiologis dan fungsi lainnya. Pasca laparoscopi dijumpai peningkatan cepat PMN leukosit dan makrofag. (Neuhaus, 2004., Kawashima, 2012). Degranulasi sel mast menyebabkan pelepasan senyawa vasoaktif yang meningkatkan permeabilitas vaskular, komplemen untuk kemotaksis makrofag, sitokin yang meningkatkan fungsi fagosit makrofag dan opsin. (Neuhaus, 2004). Pembedahan menyebabkan peningkatan sel mast pada hari ke 3 pasca operasi dan mencapai puncak hari ke 7. Diduga sel mast berperan pada pembentukan adesi dan proses remodeling. (Hermanowicz, 2010) Peningkatan IL-6 dan IL-8 pasca laparoscopi dihasilkan oleh makrofag, neutrofil, limfosit B, basofil, fibroblas, sel endotel dan sel mast. (Tsamis, 2010). Sel mast terdistribusi luas pada jaringan ikat tubuh, diperlukan saat penyembuhan luka. Produksi IL-4 oleh sel mast akan menstimulasi proliferasi fibroblas. Penyembuhan luka akan normal, bila peranan sel mast tidak berlebihan. (Wu, 2011). Semakin tinggi tekan insuflasi CO₂, akan meningkatkan infiltrasi eosinofil, granulosit dan sel mast 24 pasca desuflasi. Tekanan 12 mmHg menyebabkan infiltrasi sel mast pada lamina basalis. (Papparela, 2013).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A.K., Lichtman A.H. and Pillai S. 2015. Cellular and Molecular Immunology. 8th Ed. Elsevier Saunders., Philadelphia.
- Baratawidjaja K.G. and Rengganis., 2014. Imunologi Dasar. 11th Ed. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.
- Beer, T.W., Baldwin, H., West, L., Gallagher, P.J. and Wright, D.H., 1998. Mast cells in pathological and surgical scars. British journal of ophthalmology, 82(6), pp.691-694.

- Bischoff, S.C., 2007. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nature Reviews Immunology*, 7(2), pp.93-104.
- de Souza Junior, D.A., Santana, A.C., da Silva, E.Z.M., Oliver, C. and Jamur, M.C., 2015. The role of mast cell specific chymases and tryptases in tumor angiogenesis. *BioMed research international*, 2015, 31(33), pp. 36-38.
- Dong, X., Zhang, C., Ma, S. and Wen, H., 2015. High concentrations of mast cell chymase facilitate the transduction of the transforming growth factor- β 1/Smads signaling pathway in skin fibroblasts. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(3), pp.955-960.
- Galli, S.J., Grimbaldeston, M. and Tsai, M., 2008. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 8(6), pp.478-486.
- Gilfillan, A.M., Austin, S.J. and Metcalfe, D.D., 2011. Mast cell biology: introduction and overview. *Mast Cell Biology: Contemporary and Emerging Topics*, pp.2-12. Springer US.
- Harvima, I.T., and Nilsson, G., 2011. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta dermato-venereologica*, 91(6), pp.644-650.
- Hazebroek, E.J., 2002. Pathophysiological consequences of pneumoperitoneum. *Disertation.*, Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam.
- Hermanowicz, A., Debek, W., Oksiuta, M., Matuszczak, E., Chyczewski, L. and Dzienis-Koronkiewicz, E., 2010. Mast cells in peritoneal fluid in rats with experimentally induced peritoneal adhesions. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 48(1), pp.153-156.
- Ibrahim, M.N., Widjajanto E., and Rosita R., 2013. Distribusi Mast Cell Pada Mesenterium Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 24(2).

- Kalesnikoff, J. and Galli, S.J., 2008. New developments in mast cell biology. *Nature immunology*, 9(11), pp.1215-1223.
- Kawashima, N., 2012. Characterisation of dental pulp stem cells: a new horizon for tissue regeneration? *Archives of oral biology*, 57(11), pp.1439-1458.
- Kumar, V., Abbas A.K., and Fausto, N., 2005. *Tissue Renewal and Repair: Regeneration, Healing, and Fibrosis. Pathologic Basis of Disease.* 7th Ed., Elsevier Saunders., Philadelphia. pp. 87-118
- Molinas, C.R., Binda, M.M., Manavella, G.D. and Koninckx, P.R., 2010. Adhesion formation after laparoscopic surgery: what do we know about the role of the peritoneal environment? *Facts, views & vision in ObGyn*, 2(3), p.149.
- Neuhaus, S.J. and Watson, D.I., 2004. Pneumoperitoneum and peritoneal surface changes: a review. *Surgical endoscopy and other interventional techniques*, 18, pp.1316-1322.
- Oskeritzian, C.A., 2012. Mast cells and wound healing. *Advances in wound care*, 1(1), pp.23-28.
- Papparella, A., Nino, F., Coppola, S., Noviello, C., Paciello, O. and Papparella, S., 2014. Peritoneal morphological changes due to pneumoperitoneum: the effect of intra-abdominal pressure. *European Journal of Pediatric Surgery*, 24(04), pp.322-327.
- Pejler, G., Rönnerberg, E., Waern, I. and Wernersson, S., 2010. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(24), pp.4981-4990.
- Sammour, T., Mittal, A., Loveday, B.P.T., Kahokehr, A., Phillips, A.R.J., Windsor, J.A. and Hill, A.G., 2009. Systematic review of oxidative stress associated with pneumoperitoneum. *Journal of British Surgery*, 96(8), pp.836-850.

- Teller, P. and White, T.K., 2011. The physiology of wound healing: injury through maturation. *Perioperative Nursing Clinics*, 6(2), pp.159-170.
- Tsamis, D., Theodoropoulos, G., Michalopoulos, V.N., Nikiteas, N., Tsigris, C. and Leandros, E., 2010. Inflammatory response after laparoscopic versus open colonic resection: Review of the literature. *Int J Med Med Sci*, 2(4), pp.106-110.
- Volz, J., Köster, S., Spacek, Z. and Paweletz, N., 1999. Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surgical endoscopy*, 13, pp.611-614.
- Widjajanto, E., 2012. Mastosit, Mast cell: Studi tentang Hiposelulariti Sumsum Tulang Pada Anemia Aplastik., 1st Ed. UB Press Malang.
- Wilgus, T.A. and Wulff, B.C., 2014. The importance of mast cells in dermal scarring. *Advances in wound care*, 3(4), pp.356-365.
- Wu, X., 2011. Role of peritoneal mesothelial cells and the inflammatory response in peritoneal fibrosis. Dissertation. University of Edinburgh, Edinburgh.

BAB 5

PENYEMBUHAN PERITONEUM PASCA LAPAROSKOPI

Hery Poerwosusanta

A. REGENERASI MESOTELIUM

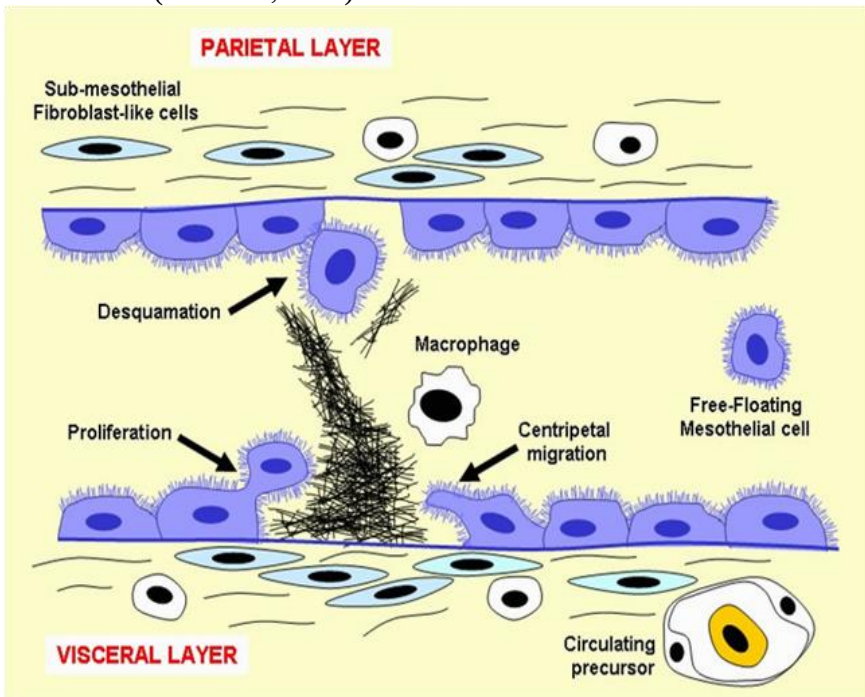
Mesotelium terdapat pada rongga peritoneal, pleura dan perikardium, bagian visceral meliputi organ interna dan bagian parietal meliputi dinding abdomen. Mesotelium disusun oleh satu lapis epitel pipih, melekat pada basal membran. Didukung oleh jaringan konektif terdiri dari: pembuluh darah, limfatik dan sel mesenkimal subserosa. (Mutsaers, 2004). Ultrastruktur polarisasi mesotel sel disusun oleh *tight junction* pada aspek luminal. (Foley-Cormer, 2002).

Hertzler pertama kali melakukan observasi regenerasi peritoneum dan menyimpulkan cedera kecil maupun luas akan sembuh pada waktu yang sama. Disimpulkan regenerasi mesotelium tidak cukup dari migrasi sentripetal sel dari tepi luka. (Foley-Cormer, 2002). Regenerasi mesotel terjadi secara simultan dan cepat pada seluruh area rongga peritoneal (Ryan, 1973., Nagai, 2013). Mekanisme regenerasi mesotelium pasca cedera masih kontroversial, diduga stem/prekursor sel mesotel berasal dari:

- 1) Subserosal mesenchymal precursor. (Raftery, 1973)
- 2) Free floating macrophage (Ryan,1973)
- 3) Free floating mesothelial cells (Whitaker, 1985., Foley-Cormer, 2002)
- 4) Resident Mesothelial Progenitor cells (Herrick, 2004)
- 5) Bone – marrow derived precursor. (Carmona, 2011)
- 6) Sisi kontralateral Resident Mesothelial Progenitor cells (Suzuki, 2014)

PROLIFERASI SEL LOKAL DAN MIGRASI SENTRIPETAL

Proliferasi sel mesotel tergolong lambat dapat dipacu oleh bermacam bahan dan kerusakan fisik. Penelitian membuktikan 2 hari setelah trauma dijumpai pembelahan sel mesotel pada tepi luka dan sisi kontralateral. Dengan menggunakan uptake (3H)-thymidine tidak diragukan lagi bahwa migrasi dan proliferasi sel tepi luka dan sisi kontralateral memegang peranan penting pada proses regenerasi cedera mesotelium. (Mutsaers, 2002).



Gambar 5.1. Skema regenerasi mesotel: 1. Sentripetal migrasi tepi luka. 2. Proliferasi mesotel tepi luka 3. Deskuamasi sel mesotel sisi kontralateral 4. Free Floating Mesothelial cells 5. Submesothelial Fibroblast like cells/Sub serosal mesenchymal precursor 6. Circulating precursor/ Bone marrow derived precursor (dikutip dari Herrick, 2013)

B. FREE FLOATING MESOTHELIAL CELLS

Cameron tahun 1957 menyatakan, melekat dan tumbuhnya *free-floating mesothelial cells* pada daerah cedera, memegang peranan penting pada regenerasi mesotel. Cleaver tahun 1974 membuktikan bahwa penyembuhan mesotelium post operasi akan lebih lambat bila dilakukan pencucian/lavase peritoneal, diduga karena berkurangnya *free floating* sel mesotelial pasca lavase. (Mutsaers, 2002). Studi yang dilakukan Whitaker, 1985 membuktikan adanya peningkatan jumlah *free floating* sel mesotelial dalam 2 hari pasca trauma. (Foley-Comer, 2002., Mutsaers, 2002).

Penelitian Foley-Comer (2002) menggunakan label sel mesotel, membuktikan adanya peningkatan proliferasi sel mesotel dan melekat pada area regenerasi mesotelium. Studi ini mendukung penelitian Whitaker (1985), *free floating* sel mirip makrofag, namun pada perkembangannya sangat berbeda dengan makrofag. Sel yang implantasi berubah menjadi sel mesotel pada hari ke 4. Masih menyisakan pertanyaan bagaimana mekanisme *free floating* sel dapat melekat dan tumbuh belum dapat dijelaskan. Diduga *Hepatocyte Growth Factor/HGF* memegang peranan penting proses ini. (Foley-Comer, 2002., Mutsaers, 2004)

C. SUB-MESOTHELIAL MESENCHYMAL PRECURSOR.

Penelitian Whitaker (1985) membuktikan, bahwa kekosongan mesotelium area cedera dapat diisi oleh sel spindle yang berasal dari dasar luka. Sel ini mampu berdeferensiasi menjadi sel mesotel. Mutsaers (2004) menyatakan spindle sel ini mirip dengan fibroblast dan mempunyai kemampuan berdeferensiasi yang sama (Whitaker, 1985., Mutsaers, 2004)

Dengan stimulasi yang tepat, dibuktikan *fibroblast-like* sel bermigrasi ke permukaan luka dan berdeferensiasi menjadi sel mesotel yang matur. Diperkuat struktur *Intermediate filament* yang merupakan karakteristik epitelial dan mesotelial. Submesotelial spindle sel bersifat multipoten dan mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel

mesotelial. Johnson (1962) membuktikan dengan implantasi *polyethylene* tidak menghambat proses remesotelisasi. Artinya proses regenerasi mesotel juga berasal dari mekanisme lain selain *free floating* atau progenitor sel sisikontra lateral. (Mutsaers, 2002)

D. CIRCULATING/BONE MARROW DERIVATE PRECURSOR

Penelitian Cleaver (1974) penyembuhan mesotelium lebih lambat pada pasca operasi yang dilakukan lavase peritoneal, penelitian Whitaker tahun 1985 menyisakan pertanyaan , apakah faktor lain yang diduga berasal dari *circulation precursor* yang berperan pada regenerasi mesotel ? (Whitaker, 1985)

Penelitian Carmona (2011) menyatakan bahwa regenerasi mesotel berasal dari satu sel yang sama , walaupun penelitian sebelumnya membuktikan bahwa regenerasi sel mesotel berasal dari sel mesotel, *macrophage like cells, submesothelial precursor cells*. Carmona menyebutkan sel tersebut sebagai *Peritoneal Repair Cells/PRC*. PRC diduga berasal dari *bone marrow derivate cells* yang disebut *myofibroblast*, pada perkembangannya sel ini berbentuk *monocyte derived* dalam proses regenerasi. Sel *monocyte derived* tidak menunjukkan karakteristik monosit, dan mengekspresikan *cytokeratin* dan CD34 sebagai marker mesotelium. Carmona membuktikan dijumpai reaksi sisi kontralaeral peritoneum 48 jam pasca trauma (Carmona, 2011)

E. FREE FLOATING PERITONEAL MACROPHAGE

Ryan (1973) menyimpulkan , segera setelah trauma dijumpai beberapa sel mesotel yang masih melekat , menebal dan irregular. Dibeberapa tempat dijumpai area dengan sel mirip otot. Empat jam pasca trauma , dijumpai area tanpa sel. Duapuluh empat jam pasca trauma area kosong telah diisi oleh sel bulat irregular. Hari ke 3 sel tersebut mulai berbentuk poligonal. Mulai banyak sel dengan bentuk bervariasi pada hari

ke 5, sel-sel tersebut berubah menjadi kelompok mesotel sel pada hari ke 7, dan bentuk menjadi mesotel normal pada hari ke 21.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa regenerasi mesotelial berasal dari deferensiasi dari peritoneal mononuclear sel yang merupakan precursor mesothelial cells. Bukti mengarah bahwa asal tersebut adalah free floating cells pada cavum peritoneal.

Makrofag tergolong elemen mayor pada rongga peritoneal, Ryan (1975) menyebutkan hitung sel cairan peritoneal adalah: limfosit 51%, makrofag 40%, eosinofil 6,5% dan sel mast 2,5%). Katz (2011) membedakan bahwa sel fagosit rongga peritoneal terdiri dari:

- 1) Residen makrofag dalam kondisi normal, yang mampu berproliferasi di area milky spot mesenterium
- 2) Residen makrofag merupakan sel precursor makrofag yang berasal dari derivat monosit.
- 3) Akumulasi heterogen mononuklear fagosit yang disebut elicite makrofag

Penelitian Katz (2011) membuktikan pasca trauma dijumpai peningkatan signifikan elicite makrofag. Sel tersebut berasal dari sel mesotel yang lepas, akibat stimulus tertentu sel mampu melakukan transdeferensiasi menjadi phagocytotic/macrophage-like cells. Disimpulkan bahwa mesotel muda ini merupakan sel multipoten, karena mampu mengekspresikan nestin sebagai marker muliti-lineage progenitor cells. (Katz, 2011)

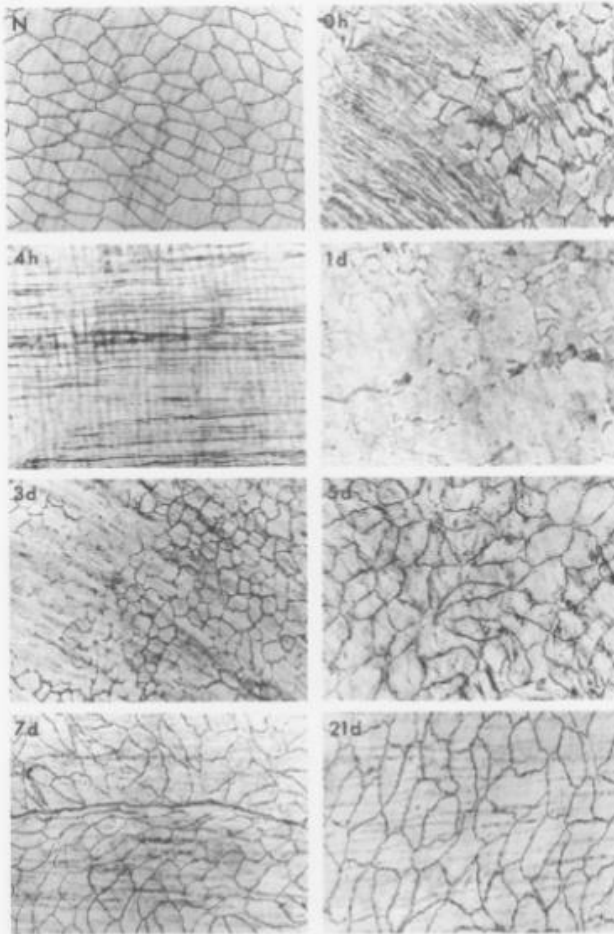
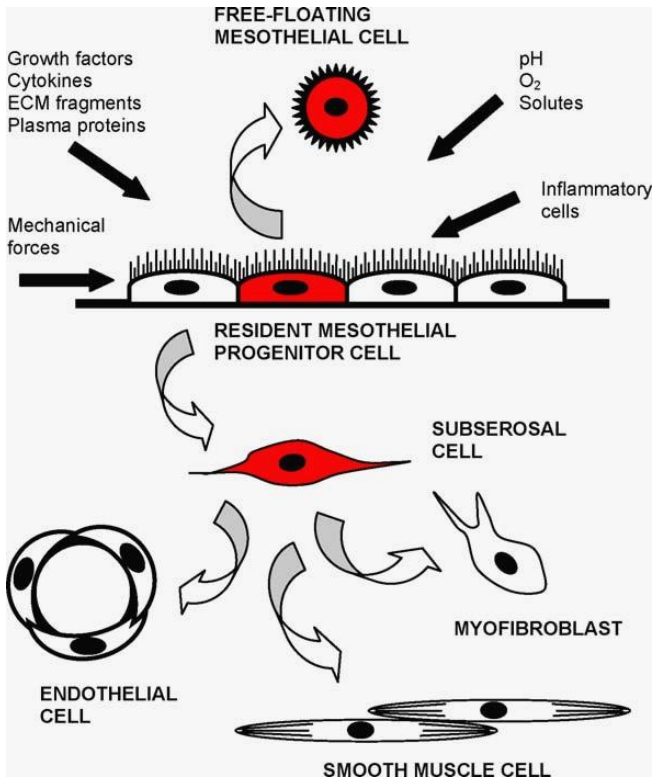


Fig 1—En face silver staining of cells on peritoneal surface of cecum to show various stages of damage and recovery after drying injury: normal pattern (N); immediately after drying (0h); 4 hours (4h); 1 day (1d); 3 days (3d); 5 days (5d); 7 days (7d); and 21 days (21d) (x 270).

Gambar 5.2. Regenerasi Mesotelial. Gambar N: normal permukaan peritoneum. Oh: segera setelah trauma masih ada sela yang melekat, menebal dan irregular. 4h : dijumpai area tanpa sel. 1d: area kosong mulai diisi oleh sel bulat.3d: sel mulai berubah menjadi polygonal. 5d terjadi perubahan bentuk sel yang bervariasi. 7d: sel mulai berbentuk mesotel. 21d: sel berbentuk normal mesotel (dikutip dari Ryan, 1973)

RESIDENT MESOTHELIAL PROGENITOR CELLS

Sumber progenitor sel mesotelial yang berdeferensiasi masih kontroversial, penelitian terdahulu membuktikan *subserosal multipotent cells* mampu berdeferensiasi menjadi garis keturunan sel mesenkimal lainnya. Progenitor sel ini kemungkinan berasal dari lapisan mesotelial, *free floating* sel cairan serosa atau populasi circulating multipoten sel. Tergantung lingkungan sekitarnya antara lain : kadar *Growth Factor*, interaksi antar sel, densitas sel, stimulan fisik serta kimia, kadar sitokin, protease, oksigen, dan keasaman menentukan hasil akhir dari deferensiasi progenitor sel. (Herrick, 2004).



Gambar 5.3. Hipotesa residen progenitor sel mesotelial. Setelah trauma, sel ini mampu trandeferensiasi menjadi miofibroblas, otot polos dan sel endothelial. Sel ini juga lepas dari basal membrane menjadi free floating sebagai progenitor sel mesotelial (dikutip dari Herrick, 2004)

SISI KONTRALATERAL RESIDENT MESOTHELIAL PROGENITOR CELLS

Peritoneum mempunyai karakteristik proteksi untuk mencegah adesi pasca trauma. Diduga peritoneum merupakan struktur sel mesotelial yang menempel pada lamina basalis dan mempunyai karakteristik epithelial. Suzuki (2014) membuktikan segera setelah trauma terjadi peningkatan sel mesotel pada sisi kontra lateral, diikuti denudasi peritoneum 1 jam kemudian. Pada jam ke 6 tampak adanya makrofag pada area denudasi kontra- lateral. Mekanisme denudasi belum dapat dipastikan, diduga karena faktor mekanik karena gesekan sisi trauma. (Suzuki, 2014)

DAFTAR PUSTAKA

- Carmona, R., Cano, E., Grueso, E., Ruiz-Villalba, A., Bera, T.K., Gaztambide, J., Segovia, J.C. and Muñoz-Chápuli, R., 2011. Peritoneal repairing cells: a type of bone marrow derived progenitor cells involved in mesothelial regeneration. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(5), pp.1200-1209.
- Foley-Comer, A.J., Herrick, S.E., Al-Mishlab, T., Prêle, C.M., Laurent, G.J. and Mutsaers, S.E., 2002. Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing. *Journal of cell science*, 115(7), pp.1383-1389.
- Herrick S., 2013. Differentiation of mesothelial cells - potential role in fibrosis diunduh dari <http://www.eshre.eu/~media/emagic%20files/SIGs/Endometriosis/Edinburgh%202013/Herrick.pdf>.
- Herrick, S.E. and Mutsaers, S.E., 2004. Mesothelial progenitor cells and their potential in tissue engineering. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(4), pp.621-642.

- Katz, S., Balogh, P. and Kiss, A.L., 2011. Mesothelial cells can detach from the mesentery and differentiate into macrophage-like cells. *Apmis*, 119(11), pp.782-793.
- Mutsaers E.S., 2004. The mesothelial cell. *The International Journal of Biochemistry and Biology*. 36, pp.6-16.
- Nagai, H., Chew, S.H., Okazaki, Y., Funahashi, S., Namba, T., Kato, T., Enomoto, A., Jiang, L., Akatsuka, S. and Toyokuni, S., 2013. Metamorphosis of mesothelial cells with active horizontal motility in tissue culture. *Scientific Reports*, 3(1), p.1144.
- Ryan, G.B., Grobéty, J. and Majno, G., 1973. Mesothelial injury and recovery. *The American journal of pathology*, 71(1), p.93.
- Suzuki, T., Kono, T., Bochimoto, H., Hira, Y., Watanabe, T. and Furukawa, H., 2015. An injured tissue affects the opposite intact peritoneum during postoperative adhesion formation. *Scientific Reports*, 5(1), p.7668.
- Whitaker, D. and Papadimitriou, J., 1985. Mesothelial healing: morphological and kinetic investigations. *The Journal of pathology*, 145(2), pp.159-175.

TENTANG PENULIS



Dr. dr. HERY POERWOSUSANTA SpB. SpBA. SupSp DA (K). FICS. Laparoskopi adalah kemajuan teknologi dalam bidang pembedahan. Memiliki banyak keuntungan di banding pembedahan terbuka/ konvensional. Laparoskopi memiliki irisan yang jauh lebih kecil, nyeri pasca operasi lebih kecil, masa rawat inap lebih pendek, dan secara kosmetik lebih baik. Banyak penelitian tentang keunggulan laparoskopi, tetapi sedikit penelitian tentang dampak negatif laparoskopi. Laparoskopi

berdampak besar pada permukaan peritoneum, yang mempunyai luas setara dengan luas permukaan tubuh. Insuflasi dengan tekanan tertentu akan menyebabkan perubahan sel mesothel di seluruh permukaan permukaan peritoneum.

Motivasi menjadi seorang dokter, karena permintaan ibu penulis yang pingin anaknya menjadi seorang dokter. Setelah menyelesaikan Pendidikan dokter di Universitas Airlangga Surabaya, penulis melanjutkan Pendidikan spesialis bedah dan bedah anak di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Saat melanjutkan Pendidikan doctor di Universitas Brawijaya Malang, penulis terpikir meneliti laparoskopi, karena akan banyak digunakan pada pembedahan, apalagi ditemukan pembedahan robotic laparoskopi.

Beberapa karya ilmiah yang di publish di jurnal internasional dan nasional, umumnya membahas penelitian tentang laparoskopi, sel mast dan bedahanak.

https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=hery+poerwosusanta&btnG=

